

Absentismo laboral en trabajadores públicos de Mallorca

N. Monroy Fuenmayor^{1,2}, M^a T. Vicente-Herrero^{2,3}, F. Moreno Morcillo⁴,
C. Núñez Fernández^{2,5}, E. Tejedo Benedicto^{2,6}

1- Servicio de prevención de riesgos laborales. Administración del Govern de les Illes Balears

2- Grupo de investigación en Salud Laboral (GISAL)

3- Servicio médico CORREOS. Valencia y Castellón

4- Seguridad integral y sostenibilidad. GESMA

5- Servicio prevención IB-Salut. Hospital de Inca

6- Servicio de prevención PREVIS. Ibiza

Resumen

Objetivo. Valorar los procesos de absentismo en una empresa pública en el periodo 1991-2008 y la influencia de algunas variables socio demográficas.

Material y método. Estudio descriptivo transversal un total de 10154 procesos de absentismo (incapacidad temporal, accidente de trabajo e indisposición) en trabajadores públicos. Se analiza la influencia de la edad y el sexo.

Resultados. Se estudian un total de 6542 episodios de incapacidad temporal, 2297 indisposiciones y 615 accidentes laborales. El número total de días perdidos es de 302147. Las mujeres y los trabajadores mayores de 45 años son los grupos que presentan mayor número de procesos de absentismo y los que pierden mayor número de días.

Conclusiones. El presente trabajo es uno de los primeros que presenta datos de indisposiciones, un aspecto del absentismo que muy pocas veces se ha analizado.

Palabras clave. Absentismo, trabajadores públicos, incapacidad laboral, accidente de trabajo

Abstract

Objective. Assess the processes of absenteeism in a public company between 1991-2008 and the influence of some socio demographic variables.

Methods. Cross-sectional study of 10154 absences processes (temporary disability, industrial accident and mild ailments) in public workers. The influence of age and sex is analyzed.

Results. 6542 episodes of temporary disability, 2297 mild ailments and 615 industrial accidents were studied. The total number of "lost days" is 302147. Women and workers over 45 are the groups with the highest number of absenteeism processes and more "lost days".

Conclusions. This work is one of the first to present data of mild ailments, one aspect of absenteeism rarely been analyzed.

Key words. Absenteeism, public employees, work disability, industrial accident

Introducción

El término absentismo, también denominado ausentismo, procede del latín *absentis* y se aplicaba a los terratenientes irlandeses que vivían en Inglaterra y abandonaron sus tierras. Con el desarrollo industrial, este concepto se utilizó para referirse a los trabajadores que se ausentaban de su trabajo, por tanto a partir del siglo XVIII, el concepto absentismo adquiere nuevas connotaciones.

Con el paso del tiempo el concepto va cambiando hasta abarcar una importante dimensión social, económica y humana, con repercusiones a tres niveles: para la empresa (dificulta la planificación, la consecución de objetivos y encarece el producto final); para el trabajador (genera tensiones entre los compañeros, disminuye sus percepciones económicas); y para la sociedad (disminución de los ingresos a la Seguridad Social, encarecimiento de productos y deficiencia en los servicios). Actualmente el absentismo laboral es un hecho cotidiano en las empresas ya que casi todos los trabajadores se han ausentado alguna vez de su trabajo por muy distintas razones, este fenómeno afecta a todas las empresas con independencia de su tamaño y sector productivo.

Al hablar de absentismo laboral se suelen incluir tanto las ausencias por enfermedad común, el accidente no laboral y el accidente de trabajo y la enfermedad profesional¹. La definición de incapacidad temporal por contingencias comunes (ITcc) incluye las ausencias de un trabajador como consecuencia de una alteración de su salud, que precisa asistencia sanitaria y que le imposibilita temporalmente para trabajar. En este caso sólo estarían incluidas aquellas Incapacidades Temporales (IT) de origen no laboral. En ambos conceptos, la prestación económica trata de cubrir la falta de ingresos que se produce cuando a causa de una enfermedad o accidente, existe una imposibilidad temporal para trabajar y, además, precisa asistencia sanitaria de la Seguridad Social², ello genera un gasto importante para las empresas.

Existe un tipo especial de absentismo que se puede incluir dentro del concepto de ITcc y que se denomina indisposición. La indisposición se puede definir como la ausencia del trabajador de su puesto de trabajo producida por cualquier causa de origen no laboral relacionada con su estado de salud que no vaya acompañada de parte de IT pero sí de justificante médico. La duración máxima de la indisposición es de 3 días naturales seguidos, pues de lo contrario hay

que presentar parte de baja por ITcc. Se han realizado un gran número de estudios sobre la IT, ya sea con un enfoque preventivo, descriptivo o, incluso estudios de intervención. El análisis de las indisposiciones, sin embargo, no ha merecido la misma atención de los investigadores ya que en la mayoría de casos los procesos sin parte de IT son excluidos.

La mayoría de estudios que hemos podido consultar³⁻⁷ muestran que la mayor parte del absentismo laboral (el 67,4%) tiene una duración inferior a cinco días al año y se relaciona generalmente con cuadros leves, necesidades familiares o trámites personales. En una guía elaborada por Esade y la mutua Egarsat⁸, se dice que únicamente un 6% de los trabajadores declaran que han estado ausentes seis o más jornadas.

Personas y método

Se realiza un estudio descriptivo transversal en una empresa del sector socio sanitario público de Mallorca. Se constatan un total de 10154 procesos de absentismo laboral en este colectivo en el periodo 1991-2008. Todos los datos referentes a los procesos de absentismo se obtienen de los registros del departamento de Recursos Humanos de la empresa.

Se determina el número de procesos que acumula a lo largo del periodo de estudio cada trabajador y la duración total de los mismos.

Características de los trabajadores de la empresa. La plantilla media de la empresa durante este periodo es de 446 trabajadores (el 69,7% son mujeres y el 30,3% hombres). El 9,9% tienen hasta 30 años, el 52,91% entre 31 y 45 años y el 37,21% más de 45 años.

Variables estudiadas

Se analiza la relación entre dos variables socio demográficas, edad y sexo, y la duración de los procesos.

Análisis estadístico

Para valorar la duración de los distintos procesos de absentismo se determina la media, desviación típica e intervalo de confianza al 95%. Para valorar las diferencias entre los valores medios de los procesos de absentismo en los diferentes grupos se emplea la t-

student. También se realiza una estimación y contraste de la diferencia poblacional de dos proporciones. En ambos casos la significación estadística se establece para una $p < 0,05$.

Para realizar los análisis estadísticos se emplea el paquete G-Stat 2.0

Resultados

El estudio se realiza sobre 10154 procesos de absentismo, que corresponden a 782 trabajadores diferentes. El número total de días perdidos es de 302147.

El número total de procesos de IT es de 6542, con una duración media de 42,3 días (desviación típica 80,96 IC del 95% 42,27- 44,27).

Las 2997 Indisposiciones tienen una duración media de 1,63 días (desviación típica 0,77 IC del 95% 1,60 a 1.66).

El número total de accidentes laborales es de 615, con una duración media de 33,66 días (desviación típica 61,46 IC del 95% 56,49 a 66,40).

La edad media de los trabajadores es de 43,39 años, desviación típica 9,35 en mujeres y 46,24 desviación típica 9,83 en hombres ($p < 0,0001$).

Las mujeres presentan un mayor número de procesos que lo que les correspondería por su presencia en la empresa, igual ocurre con el número de días perdidos, en ambos casos las diferencias son estadísticamente significativas. Las mujeres representan un 69,7% de los trabajadores de la empresa y un 75,15%

de los procesos de absentismo ($p < 0,0001$) y un 73,57% del total de días perdidos ($p < 0,0000$). Por edades, los trabajadores que tienen hasta 30 años suponen el 9,9% del total de la empresa, el 7,05% del número de procesos ($p < 0,0224$) y el 4,21% del número de días perdidos ($p < 0,0000$), los mayores de 45 años suponen el 37,21% de los trabajadores de la empresa, el 42,57% del número de procesos ($p < 0,0249$) y el 53,23% del número de días perdidos ($p < 0,0000$).

La duración media de los diferentes procesos por sexo y edad se presenta en las tablas 1 y 2. Cuando valoramos la evolución temporal del número de procesos de absentismo, vemos que la IT va aumentando gradualmente hasta el año 1998 y luego se mantiene, se observa igualmente un descenso al final del periodo estudiado, en relación a las indisposiciones y los accidentes de trabajo vemos que no existen grandes oscilaciones durante todo el periodo. Los datos completos se muestran en la figura 1.

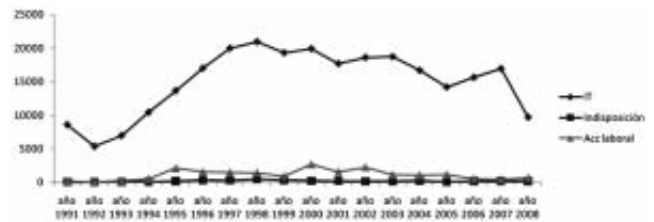


Figura 1. N° de días perdidos por IT, indisposiciones y accidentes laborales en el periodo 1991-2009

Si analizamos el porcentaje de tiempo perdido según el tipo de proceso, vemos que las IT suponen en todos los años el mayor porcentaje, en los 4 primeros años supone más del 80%, reduciéndose paulatinamente, al contrario sucede con las indisposiciones, que al inicio sólo suponen alrededor del 10% y posteriormente se estabilizan alrededor del 30%.

	Mujeres			Hombres			p
	Media	D Típica	IC 95%	Media	D Típica	IC 95%	
Incapacidad Temporal	43,19	81,1	40,81-45,56	39,99	80,61	36,27-43,72	< 0,05
Accidente de trabajo	36,98	69,1	30,45-43,51	24,77	31,72	19,86-29,68	< 0,05
Indisposición	1,62	0,76	1,59-1,65	1,69	0,82	1,62-1,77	> 0,05

Tabla 1. Duración de los procesos por sexo

	≤ 30 años			31-45 años			> 45 años		
	Media	D Típica	IC 95%	Media	D Típica	IC 95%	Media	D Típica	IC 95%
Incapacidad Temporal	23,74	45,87	19,59-27,89	36,85	71,54	34,29-39,41	50,77	92,74	47,31-52,23
Accidente de trabajo	27,52	21,85	19,4-35,64	33,19	56,4	26,16-40,22	34,92	68,34	27,24-42,6
Indisposición	1,71	0,79	1,6-1,83	1,61	0,77	1,57-1,65	1,66	0,78	1,61-1,71

Tabla 2. Duración de los procesos por edad

	IT		Indisposiciones		Accidente laboral	
	%	n	%	n	%	n
año 1991	91,1	236	8,5	22	0,4	1
año 1992	89,9	231	10,1	26	0	0
año 1993	85,7	263	9,4	29	4,9	15
año 1994	81,1	331	12,7	52	6,1	25
año 1995	67,4	343	25,9	132	6,7	34
año 1996	57,7	501	36,9	321	5,4	47
año 1997	59,4	517	35,2	306	5,4	47
año 1998	57,6	516	37,5	336	4,9	44
año 1999	58,8	516	36,7	322	4,4	39
año 2000	61,5	458	32,1	239	6,4	48
año 2001	58,8	399	33,7	229	7,5	51
año 2002	64,1	387	27,6	167	8,3	50
año 2003	63	361	29,7	170	7,3	42
año 2004	62,5	277	30	133	7,4	33
año 2005	65,8	339	25,2	130	8,9	46
año 2006	63,2	289	30,2	138	6,6	30
año 2007	67,2	317	26,7	126	6,1	29
año 2008	63	261	28,7	119	8,2	34

Tabla 3. Porcentaje de tiempo perdido según el tipo de proceso periodo 1991-2008

Nº Procesos	%	n
Uno	9,8	77
Dos a cinco	25,7	201
Seis a diez	20,5	160
Once a veinte	23	180
Veintiuno a treinta	11,4	89
Treinta y uno a cuarenta	5,6	44
Cuarenta y uno a cincuenta	2,2	17
Más de cincuenta	1,8	14

Tabla 4. Porcentaje de trabajadores según el número de procesos de absentismo en el periodo 1991-2008

Los accidentes al principio suponen menos del 1% del tiempo perdido y durante el resto del periodo se estabilizan alrededor del 7%.

Los datos completos se presentan en la tabla 3. Si se ordenan los trabajadores de acuerdo al número de indisposiciones totales durante el periodo de estudio resulta que un 4% de los trabajadores acumula más de 40 procesos, los datos completos se presentan en la tabla 4.

Discusión

Los datos de absentismo obtenidos en este estudio pueden ser comparados con otros estudios de similares características en lo que hace referencia a ITcc y accidente laboral, pero no es posible hacerlo respecto de las indisposiciones ya que la consulta de diferentes bases de datos médicas no ha permitido localizar estudios de características similares que analicen las indisposiciones.

Llama la atención que en nuestro colectivo un 2% de los trabajadores acumula más de 50 procesos de baja y que el 10% acumula la mayor parte de los procesos de absentismo.

Es interesante observar que las mujeres, pese a tener una edad media inferior, tienen más procesos de absentismo y también duran más, estos datos concuerdan con otros autores⁹. Por edades llama la atención que los mayores de 45 años presentan también más procesos y también duran más, esto no coincide con otros estudios reflejados en un metaanálisis.¹⁰ Como líneas de trabajo futuro, sería interesante calcular el impacto económico de cada tipo de proceso

en la empresa, así como la relación del absentismo con otras variables tanto socio demográficas (nivel de estudios) como laborales (antigüedad o tipo de contrato).

También sería interesante buscar un perfil del absentista, intentando introducir un nuevo concepto, el de hiperfrecuentador, tanto en lo que hace referencia al número de procesos como a su duración.

Sería interesante estudiar cuales son las causas y costes reales y valorar si se puede intervenir de alguna forma para minimizar su impacto en las empresas.

Bibliografía

1. Incapacidad temporal Orden Ministerial 13.10.67. art 1.
2. Ley General de la Seguridad Social. Artículo 128.1
3. Llergo Muñoz, Antonio. Estudio de la incapacidad temporal en la provincia de Córdoba: factores determinantes y evolución temporal. Tesis doctoral. 2005. Universidad de Córdoba
4. Fernández M, Herrero M. Cuantificación del absentismo laboral en la empresa. Una herramienta para la medición de los niveles de seguridad y salud en la empresa. Revista INSHT. 2003; 28:4-10.
5. Alastrue M.A., Albala M, Alcalde V, et al.: Gestión del absentismo laboral desde el departamento de prevención. Revista Castellana de Medicina y Seguridad del Trabajo. Vol. 4 - nº 17. Abril-Junio 1998.
6. Artieda L, Layana E, Lezaun M et al. Diagnóstico de Salud Laboral en Navarra. Pamplona: Gobierno de Navarra 2001.
7. Benavides FG, Plana M, Serra C, Domínguez R, Despuig M, Aguirre S, Soria M et al. Reincorporación al trabajo después de un episodio de incapacidad temporal por contingencia común: papel de la edad, el sexo, la actividad económica y la Comunidad Autónoma. Rev Esp Salud Pública 2007; 81:183-90.
8. Varios autores. Guía Práctica para la Gestión del Absentismo. Editorial: Egarsat 2008.
9. Mata Ureña JM, Acuña Ulate E. Licenciado "Costos de las Incapacidades por enfermedad y riesgos del trabajo de los empleados de la Caja costarricense de seguro social". Disponible en: http://decon.edu.uy/network/pdfs/mata_acuna.pdf.
10. Martocchio JJ. Age-related differences in employee absenteeism: a meta-analysis. Psychol Aging. 1989 Dec;4(4):409-14.



Prevalencia de osteoporosis, detectada mediante densitometría de calcáneo, y su asociación a factores de riesgo en mujeres postmenopáusicas de Mallorca

A. Juan Más¹, G. Tamborero Cao², M. Servera Gornals², T. Cabanes Martín³,
B. Marí Solivellas³

1- Unitat de Reumatologia. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

2- Especialistes en medicina de Família i Comunitària. CS Coll d'en Rabassa

3- Unidad de Medicina del Deporte. Institut de Serveis Socials i Esportius. Consell de Mallorca

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente condicionando un aumento del riesgo de fractura. El diagnóstico habitualmente se realiza por densitometría, especialmente practicada en columna lumbar y / o cadera. El presente estudio pretende determinar la prevalencia de osteoporosis por densitometría en calcáneo de mujeres mayores de Mallorca. La prevalencia según la T-score utilizada oscila entre el 8,5 y 32,6% según el punto de corte del T-score utilizado. Se han encontrado factores de riesgo relacionados con la osteoporosis como la edad, el peso, el IMC, las fracturas osteoporóticas previas y la lactancia materna.

Palabras clave: osteoporosis, densitometría de calcáneo.

Abstract

Osteoporosis is a disease very frequent that rises the risk of bone fracture. Diagnosis is usually done by practicing a Bone Mineral Densitometry, usually located in the femoral neck and / or lumbar spine. This study wants to determine the prevalence of osteoporosis, by using a calcaneal densitometry, in old Mallorcan women. The results establish a prevalence between the 8,5 and 32,6% depending the T-score used. Osteoporosis is related to age, weigh, BMI, previous osteoporotic fractures and breastfeeding.

Keywords: osteoporosis, calcaneal densitometry.

Introducción

La osteoporosis, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una enfermedad caracterizada por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del hueso, que produce un aumento de su fragilidad y del riesgo de fractura¹⁻³.

La importancia de su diagnóstico precoz radica en que puede permitir un tratamiento temprano capaz de disminuir el riesgo de fractura ósea. Se calcula que una mujer de 50 años presenta una probabilidad de sufrir, durante el resto de su vida, una fractura de cadera del 15,6%, de antebrazo del 15% y el riesgo de una fractura vertebral alcanza el 32%. Estas fracturas presentan una elevada morbilidad y una mortalidad no despreciable, que alcanza un 20% en las de cadera⁴⁻⁷, además de un coste económico y social considerable⁸⁻¹¹, y una notable disminución de la calidad de vida¹²⁻¹⁵.

El mejor método para la medición de la masa ósea es la práctica de una densitometría ósea (DMO) por el método Dual X-ray absorptiometry (DXA), en la columna lumbar y el cuello de fémur, como localizaciones más aceptadas^{16,17}. La OMS acepta el diagnóstico de osteoporosis cuando, mediante la DMO, se objetiva una disminución de la masa ósea menor a -2,5 desviaciones estándar (DE) en comparación con personas de su mismo sexo de 25 años, se considera osteopenia cuando el resultado se encuentra entre -2,5 y -1 DE, y es normal si es mayor de -1 DE. También se han utilizado otros instrumentos o técnicas para medir la masa ósea (tomografías, resonancia magnética nuclear, ecografía...), y es posible efectuar la DXA en otras localizaciones (calcáneo, radio distal, falanges, etc.), pero sus resultados, aunque en algún caso pueden relacionarse con el riesgo de fractura, no están validados¹⁸⁻²¹.

La pérdida de masa ósea se ha relacionado con múltiples factores de riesgo, entre los que destacan²²⁻

²⁵: la edad (aumenta con la edad), sexo (más en mujeres), historia familiar de osteoporosis, menor peso e índice de masa corporal, ingesta de tóxicos como alcohol, tabaquismo, determinados tratamientos como los glucocorticoides, factores ginecológicos como años de menstruación o la edad de menarquia, etc.

En Mallorca existe un grupo de trabajo que centra su interés en conocer la magnitud de la osteoporosis y sus factores causales, para posibilitar su prevención y tratamiento. En nuestra isla no se disponían de datos de prevalencia de osteoporosis, estimada mediante DXA de columna lumbar y cuello femoral, hasta la publicación de una investigación previa de nuestro grupo de trabajo ²⁶, con anterioridad sólo contábamos con información obtenida con DXA de falange gracias al estudio EPISER ²⁷.

En este contexto, nuestro trabajo pretende alcanzar los siguientes objetivos:

- Estimar la prevalencia de la osteoporosis, mediante la realización de DXA de calcáneo, en mujeres postmenopáusicas.
- Analizar la posible relación de los resultados densitométricos con una serie de datos epidemiológicos y de factores de riesgo habitualmente vinculados con la osteoporosis.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo transversal que utiliza como instrumentos principales para la obtención de la información objeto de estudio, un cuestionario ad hoc de elaboración propia (para detectar los factores de riesgo relacionados con la osteoporosis), y la realización de una densitometría.

Ámbito y población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión

El estudio se inserta en el Programa “Gent gran en marxa”, promovido por el Consell de Mallorca y destinado a mejorar la salud y la calidad de vida de un grupo de personas mayores, mediante el desarrollo de una serie de actividades (danza, gimnasia, etc.), y la valoración del estado de salud y de sus posibilidades

físicas (estudio cardiológico, potencia muscular, diagnóstico de osteoporosis...).

Entre las diversas intervenciones realizadas, la Unidad de Osteoporosis del Programa, se encargó de practicar, a las personas seleccionadas, una DMO además de cumplimentar el cuestionario ad-hoc encaminado a detectar una serie de factores de riesgo de padecer osteoporosis (Tabla 1).

Fueron objeto de nuestro estudio la totalidad de las mujeres postmenopáusicas, visitadas en la Unidad durante los años 2003-2005, a las que se les practicó una DMO de columna lumbar, de cuello de fémur y de calcáneo, y que completaron el cuestionario ad-hoc para la detección de factores de riesgo de osteoporosis. Se excluyeron los varones, mujeres no menopáusicas, personas a las que se les practicó otro tipo de DMO, y las que se negaron a participar en el estudio.

Previamente a la incorporación en el estudio se explicó a las participantes, la posibilidad de análisis y publicación de datos obtenidos mediante el cuestionario y del resultado de la DMO de forma no individualizada y anónima.

Procedimientos

Las mujeres estudiadas acudían a la Unidad de Osteoporosis remitidas desde los centros de tercera

Variable / Factor de riesgo	Escala de medición
Edad	años
Antecedente de: fractura de cadera en madre, de Coiles, de cadera u otra fractura osteoporótica previa	si/no, para cada una de las variables
Hipertiroidismo	si/no
Diabetes mellitus	si/no
Parkinson	si/no
Antecedente de accidente vascular cerebral	si/no
Morfotipo	asténico, atlético, pícnico
Talla actual menor a la de los 25 años, peso actual menor al de los 25 años	si/no, para cada una de las variables
Hábito tabáquico	ausencia, o consumo de más o menos de 20 cigarrillos/día
Ingesta de alcohol	nula, moderada o importante
Consumo de café	nulo, consumo de menos o más de 2 tazas al día
Exposición al sol	nula, más o menos de 2 horas/día
Actividad física	nula, más o menos de 2 horas/día
Número de horas de bipedestación	ninguna, más o menos de 4 horas/día
Frecuencia cardíaca alta (más de 80 pulsaciones/minuto)	si/no
Hiperlipidemia	si/no
Deterioro visual	si/no
Peso y talla actual	en kg y cm, respectivamente
Índice de masa corporal (IMC)	
Toma de: glucocorticoides, benzodicepinas, calcio	si/no, para cada una de las variables
Variables ginecológicas: antecedente de neoplasia de mama, embarazo, lactancia materna, menopausia precoz (antes de los 42 años), ovariectomía previa, toma de anticonceptivos orales y duración de la menstruación	si/no, para cada una de las variables; años, para duración de la menstruación

Tabla 1. Cuestionario ad-hoc para detectar los factores de riesgo de osteoporosis

edad de Palma y de diversos pueblos de Mallorca. Tras la práctica de la DXA (de columna lumbar, de cuello de fémur y de calcáneo) eran visitadas por el médico de la Unidad, en un plazo inferior a 15 días, realizándose una historia clínica y cumplimentando el cuestionario ad-hoc que detallaba las variables recogidas en la Tabla 1.

Para la realización de las DMO de columna lumbar y cuello de fémur se utilizó una unidad DXA Norland®, modelo XR-46 previamente calibrada y con el adecuado mantenimiento por la empresa proveedora, mientras que para la DXA de calcáneo se empleó una unidad PIXI (Peripheral Instantaneous X-Ray Imaging). La realización de las densitometrías corrió a cargo de un técnico cualificado y previamente adiestrado.

Tanto los datos obtenidos del cuestionario como los resultados clínico-densitométricos fueron revisados por un único reumatólogo, responsable de la Unidad.

Explotación y análisis de los datos

Los datos obtenidos fueron incorporados a una base de datos para su análisis posterior.

Los resultados densitométricos fueron sometidos a un doble análisis, en función de los dos siguientes criterios:

- Según los criterios densitométricos de la OMS: normalidad (T-score mayor de -1), osteopenia (T-score entre el -2,5 y -1) u osteoporosis (T-score <-2,5 DE) en columna lumbar o cuello de fémur) y,
- Según un punto de corte superior o inferior a un T-score de -1,35 (osteoporosis o normalidad, respectivamente). Este punto de referencia se estableció previamente, ya que era el que ofrecía una mejor concordancia entre DXA de columna lumbar, cuello de fémur y calcáneo, tras un análisis de concordancia.

El análisis estadístico de los datos se efectuó mediante el programa informático Statistical Package for Social Sciences versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Todos los valores de p presentados fueron bilaterales, y la significación estadística se consideró con un nivel de protección frente al error de primera especie $\alpha = 0,05$.

Los resultados de las variables referidas a los datos

demográficos y antecedentes clínicos de los sujetos estudiados así como los de la DXA de cuello femoral y columna lumbar se analizaron de forma descriptiva (medidas de tendencia central, de dispersión y frecuencias absolutas y relativas, según procediera). El análisis inferencial de las variables cuantitativas continuas se hizo mediante pruebas paramétricas (t de Student y ANOVA cuando había más de dos medias).

Mientras que el análisis de las variables categóricas dicotómicas (sí/no) se realizó mediante tablas de contingencia (ji cuadrado o prueba exacta de Fisher), y las ordinales se estudiaron a través de p-tendencia lineal.

Resultados

Un total de 433 mujeres cumplieron los criterios de inclusión señalados (práctica de DXA de columna lumbar, cuello de fémur y calcáneo y respuesta al cuestionario ad-hoc).

La frecuencia de osteoporosis en la población estudiada aparece detallada en la Tabla 2. Según la definición de la OMS, la prevalencia de osteoporosis mediante la realización de una DMO de calcáneo fue de sólo el 8,5% en la población estudiada, mientras que la osteopenia alcanzó un 52,9%, y el 38,6% restante presentó parámetros dentro de la normalidad. En cambio, al utilizar el punto de corte de una T-Score de -1,35 la prevalencia de osteoporosis se elevó al 32,6%.

Los resultados en esta misma población, publicados previamente por nuestro grupo de trabajo ²⁶, obtenidos mediante DMO en columna lumbar señalaron criterios de osteoporosis en el 40,7%, osteopenia en el 35,8% y normalidad en el 23,6%. En cambio, según la DMO en cuello de fémur la prevalencia de osteoporosis fue menor (sólo 9,2%), siendo mayor la

	Criterio	Osteoporosis	Osteopenia	Normal
DXA calcáneo	Definición de la OMS	8,5%	52,9%	38,6%
	T-score < -1,35	32,6%		
DXA columna lumbar (IC 95%) *	Definición de la OMS	40,7% (36,9-44,5)	35,8% (32,0-39,5)	23,5% (20,2-26,8)
	DXA cuello de fémur (IC 95%) *	9,2% (6,9-11,4)	49,0% (45,1-52,9)	41,8% (37,9-45,6)
DXA cuello fémur y/o columna lumbar (IC 95%) *	Definición de la OMS	44,2% (40,3-48,1)		

* A Juan, T Cabanes, B Mari. Prevalencia de osteoporosis y su asociación a factores de riesgo en personas mayores de ambos sexos en Mallorca. Medicina Balear 2007; 22 (3): 9-24.

Tabla 2. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y normalidad, determinada por DXA en distintas localizaciones

Variables		Osteoporosis	Normal o Osteopenia	p-valor
SEXO	Mujer	141 (32,6)	292 (67,4)	
EDAD	Mediana (IQR)	68,00 (9,50)	66,00 (12,00)	<0,001
FACTORES DE RIESGO				
ATCD de Caídas	Si	31 (22,0)	35 (12,0)	0,007
	No	110 (78,0)	257 (88,0)	
Fractura Cadera	Si	50 (35,5)	61 (20,9)	0,001
	No	91 (64,5)	231 (79,1)	
Fractura previa	Si	50 (35,5)	61 (20,9)	0,001
	No	91 (64,5)	231 (79,1)	
Peso actual	Mediana (IQR)	60,00 (11,00)	64,00 (12,75)	<0,001
IMC	Mediana (IQR)	24,99 (3,22)	26,49 (3,67)	<0,001

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en nuestro estudio

Tabla 4.		DMO calcáneo T-score en mujeres		
Variables		Osteoporosis	Normal o Osteopenia	p-valor
Cáncer de mama	No	121 (87,1)	251 (87,8)	0,835
	Si	18 (12,9)	35 (12,2)	
Embarazo	No	15 (10,6)	41 (14,0)	0,323
	Si	126 (89,4)	251 (86,0)	
Lactancia	No	42 (29,8)	124 (42,5)	0,011
	Si	99 (70,2)	168 (57,5)	
Menarquia precoz	No	93 (67,9)	219 (75,8)	0,086
	Si	44 (32,1)	70 (24,2)	
Ovariectomía	Si	15 (10,6)	29 (10,1)	0,864
	No	126 (89,4)	258 (89,9)	
ACO	No	140 (99,3)	287 (98,6)	1,000
	Si	1 (0,7)	4 (1,4)	
Años menstruación	Mediana (IQR)	35,00 (7,00)	36,00 (7,00)	0,113

Tabla 4. Factores de riesgo no relacionados con la osteoporosis en nuestro estudio

proporción de osteopenia y los resultados normales (49,0% y 41,8%, respectivamente). Lógicamente, al determinar la prevalencia de osteoporosis en cuello de fémur y/o en columna lumbar, ésta aumentó al 44,2% (Tabla 2). En cuanto a la correlación de los resultados densitométricos de osteoporosis y los factores de riesgo, independientemente de la definición y punto de corte del T-score utilizados, existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad, el peso actual, el IMC, los antecedentes de fracturas previas, la toma de café y la lactancia previa (Tabla 3). En cambio, no se encontró relación con las otras variables recogidas. Tampoco se encontró relación entre las variables de tipo ginecológico estudiadas y la pérdida de masa ósea, a excepción de la lactancia materna (Tabla 4).

Discusión

Dado que nuestro trabajo se centra en obtener información en un área geográfica precisa (Mallorca), para un grupo poblacional determinado (mujeres postmenopáusicas), en un período de tiempo concreto (2003-2005), y mediante una técnica específica (DMO de calcáneo), los datos obtenidos deben utilizarse con prudencia si pretendemos extrapolarlos a otros ámbitos con características distintas.

Precisamente, la prevalencia de la osteoporosis depende mucho de la población estudiada y de las técnicas de medición utilizadas.

La DXA de columna lumbar y cuello de fémur, es la propuesta por la OMS para el diagnóstico de osteoporosis, por su mayor fiabilidad.

No obstante, se han utilizado otras técnicas (DXA de calcáneo, falange y radio distal; ultrasonidos en calcáneo, falanges o radio distal; tomografía computarizada de columna lumbar; resonancia magnética nuclear...) con resultados dispares y heterogéneos, sin haber alcanzado una unificación de criterios en cuanto a su interpretación ¹⁸⁻²¹.

Nuestro grupo de trabajo, en un análisis previo ²⁶, halló una prevalencia de osteoporosis en columna lumbar y en cuello femoral en mujeres del 40,7% y 9,2% respectivamente. Comparando estos resultados con los obtenidos en otros trabajos españoles no existen grandes diferencias ^{2,22}, aunque presentando una prevalencia ligeramente superior a otros grupos donde también se objetiva el aumento de prevalencia con la edad, principalmente en columna lumbar ^{2,5,23}.

Los estudios de prevalencia utilizando DXA de calcáneo son menos numerosos y, posiblemente, con unos resultados menos generalizables. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los previamente descritos, destacando una prevalencia de osteoporosis muy baja (8,5%) si atendemos al punto de corte de T-score de -2,5 (definición de la OMS) ²⁴. En este sentido, ha sido objeto de investigación la búsqueda de un punto de corte más adecuado para optimizar la correlación de las diferentes técnicas densitométricas en distintas localizaciones.

Queremos destacar que nuestras prevalencias de osteoporosis, osteopenia y normalidad en cuello de fémur son muy similares a las que se encuentran en calcáneo atendiendo a los puntos de corte de la OMS, dato descrito con anterioridad en la literatura ²⁵. En un trabajo previo se usó el índice Kappa para estudiar la concordancia entre las distintas técnicas diagnósticas, al igual que un estudio de correlación (r de Pearson), determinándose que el punto de corte en -1,35 presentó la mejor concordancia ²⁸. Este dato coincide con otros trabajos previos donde la T-score que muestra una mayor concordancia entre la DXA de calcáneo y los resultados de columna lumbar y cuello de fémur fue de -1,3 ²⁹, -1,2 ³⁰ o de -1,6 ³¹.

También se han propuesto otras T-score, para otras técnicas o localizaciones^{18,19,32}. Con este nuevo punto de corte, la prevalencia de osteoporosis (32,6%) se acerca más a la conocida de columna lumbar y cuello de fémur.

La concordancia entre DXA de calcáneo y de columna lumbar y cuello femoral ha sido analizada en varios estudios²⁹⁻³³, que sugieren una mayor utilidad en poblaciones de baja o, por el contrario, muy alta (como nuestra población) prevalencia de osteoporosis³⁰. Asimismo, la concordancia también es alta con la ecografía de calcáneo³⁴.

El factor etiopatogénico que aumenta más el riesgo de fractura es la pérdida de masa ósea. La edad se ha descrito de forma consistente como uno de los factores más directamente asociados a la pérdida de masa ósea³⁵⁻⁴⁰, tal asociación también se ha detectado en el presente trabajo.

Si bien se considera que cerca del 70% de los factores de riesgo de padecer osteoporosis son genéticos⁴¹⁻⁴³, existen factores ambientales que favorecen su presencia y sobre los que, al menos parcialmente, podemos incidir y modificar, excepto aquellos inalterables como el sexo, raza, edad, etc. Así, es conocida la mayor prevalencia de osteoporosis en familiares de pacientes con esta enfermedad (con o sin fractura previa)⁴¹. En este sentido, pueden ser útiles los estudios en gemelos, aunque son de difícil interpretación por la posibilidad de estar a merced de factores ambientales muy diferentes, que actúan como factores de confusión. En nuestra investigación hemos tenido la oportunidad de estudiar tres parejas de hermanas gemelas: en una de ellas una hermana practicaba deporte más de 5 horas semanales con alimentación equilibrada y correcta ingesta láctea presentando una mayor masa ósea que su hermana sedentaria con alimentación con escasos lácteos; otra pareja había llevado una vida similar, viviendo en el mismo barrio, teniendo entre uno y dos hijos, con una dieta similar, presentaron un resultado de la DMO semejante; mientras que en otras dos hermanas gemelas, una de ellas sin hijos y la otra con 2 hijos y un mayor peso presentó un resultado de DMO claramente superior. A pesar del interés de estos datos, como hemos comentado, debemos ser muy prudentes a la hora de interpretarlos, por la influencia de los posibles factores de confusión.

Se ha estudiado ampliamente la posible relación de la osteoporosis con la agregación de factores de ries-

go, habiéndose encontrado resultados dispares. Si bien, en general, a mayor número de factores de riesgo la prevalencia de osteoporosis aumenta claramente, no existen fórmulas claras que combinando diversos factores de riesgo pudieran obviar la práctica de una DMO. Por tanto, esta exploración sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de osteoporosis^{16,25,44}. Asimismo, se han ensayado tratamientos farmacológicos en pacientes con varios factores de riesgo sin haberles practicado una DMO previa, siendo la eficacia de la disminución del número de fracturas inferior a aquellos a los que previamente se les ha diagnosticado una osteoporosis por métodos densitométricos.

El estudio muestra la asociación de determinados factores de riesgo con la masa ósea y no con otros, este hecho no obvia la gran importancia de la detección de estos datos en la historia clínica, ya que pueden ayudarnos a clasificar mejor a las personas en relación a su probabilidad de padecer osteoporosis. Entre los factores que actúan sobre la masa ósea, los hormonales tienen un protagonismo especial. El período de la postmenopausia condiciona una conocida pérdida de masa ósea; durante los primeros 6-8 años se pierde entre un 2 y 3% cada año, enlenteciéndose con posterioridad el ritmo de pérdida. No obstante, existen diferencias en la pérdida según el lugar de medición: la disminución de masa ósea es persistente en cadera, no así en columna lumbar (quizás por la presencia de calcificaciones y osteofitos)^{23,45}.

Paradójicamente, no hemos encontrado asociación entre la disminución de masa ósea en las mujeres estudiadas y el antecedente de fractura de cadera en la madre, asociación consistentemente recogida en la literatura⁴⁶, que apoya la influencia de los factores genéticos en la osteoporosis. No sabemos exactamente la causa de esta falta de asociación, aunque puede tener que ver con la edad de la población estudiada, cuyos padres vivieron en una época en que la expectativa de vida era bastante inferior a la actual y, como sabemos, la fractura de cadera es la que más claramente se asocia con la edad.

También es conocido que el sobrepeso y la obesidad se asocian a una mayor masa ósea, siendo un factor protector de la osteoporosis. Este dato, descrito con anterioridad^{37,47}, se ha hallado claramente reflejado en el estudio. En cuanto a la talla no hemos encontrado una clara relación, aunque también ha sido descrita. En cambio, el índice de masa corporal (IMC) muestra una asociación estadísticamente significativa^{48,49}.

Las diferencias estadísticas se han mantenido después de subanalizar los resultados de IMC y del peso en cuartiles.

En cambio, no se ha visto asociación con el morfotipo. Aunque éste se podría considerar relacionado con los parámetros que integran el IMC, el morfotipo depende de muchos otros factores (ejercicio, constitución, alimentación...) y, además, se han encontrado habitualmente diferencias en la clasificación interobservador, siendo un marcador que puede haber sufrido algún tipo de error en la recogida de nuestros datos. Asimismo, varios estudios han demostrado que los cambios bruscos de peso y de la grasa corporal se asocian a mayor pérdida de masa ósea ⁴⁹⁻⁵¹.

En definitiva, como conclusiones de nuestro trabajo, nos gustaría resaltar que la elevada prevalencia de osteoporosis detectada en la población estudiada, y los eficaces tratamientos que disponemos, apoyan la importancia de abordar de forma precoz los factores de riesgo susceptibles de modificación. La práctica de una DXA, por razones de eficiencia, debe extenderse a la población que presente factores de riesgo, como puede ser la población objeto de nuestro estudio. Los datos obtenidos, si bien no difieren sustancialmente de los descritos en la literatura, generan una información valiosa al ser el primer estudio de estas características en Mallorca. Si bien los puntos de corte aceptados por la OMS para columna lumbar y cuello de fémur siguen siendo el patrón de referencia para la osteoporosis, la utilización del punto de corte de T-score -1,35 en la DMO de calcáneo proporciona unos resultados densitométricos orientativos, pudiendo la localización de calcáneo ser útil para fines epidemiológicos y ocasionalmente clínicos, ya que presenta un patrón de asociación con los factores de riesgo semejante al de las localizaciones tradicionales.

Bibliografía

1. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:529-541.
2. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 2001;285:785-795.
3. Kanis JA, Melton LI III, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Research* 1994;9:1137-1141.
4. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;123:85-89.
5. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Min Res* 1992;7:1005-1010.
6. Vega E, Mautalen C, Gómez H, Garrido A, Melo L, Sahores AO. Bone mineral density in patients with cervical and trochanteric fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1991;1:81-86.
7. Schmit SCE, van der Klift M, Weel AEAM. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195-202.
8. Atik OS, Gunal I, Korkusuz F. Burden of osteoporosis. *Clin Ortho Relat Res.* 2006;443:19-24.
9. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N, Carotti M, Di Matteo L, Scendoni P et al. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *J Rheumatol.* 2007;34:1551-60.
10. Borgström F, Sobocki P, Ström O, Jönsson B. The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone.* 2007;40:1602-9.
11. Pike C, Birnbaum HG, Schiller M, Sharma H, Burge R, Edgell ET. Direct and indirect costs of non-vertebral fracture patients with osteoporosis in the US. *Pharmacoeconomics* 2010;28:395-409.
12. Boonen S, Singer AJ. Osteoporosis management: impact of fracture type on cost and quality of life in patients at risk for fracture I. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1781-8.
13. Silverman SL. Quality-of-life issues in osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7:39-45.
14. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16:447-55.
15. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001;12:1042-9.
16. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288:1889-1897.

17. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004;7:1-6.
18. Fiter J, Nolla JM, Gómez Vaquero C, Martínez Aguilá D, Valverde J, Roig D. A comparative study of computed digital absorptiometry and conventional dual energy X-ray absorptiometry in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:565-569.
19. Varney LF, Parker RA, Vincelette A, Greenspan SL. Classification of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women is dependent on site-specific analysis. *J Clin Densitometry* 1999;2:275-283.
20. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993;8:1227-1233.
21. Sandor T, Felsenberg D, Kalender WA, Clain A, Brown E. Compact and trabecular components of the spine using quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int* 1992;50:502-506.
22. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-88.
23. Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, Krasnow MB, Kido TH. Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* 1994;9:1959-1965.
24. Sweeney AT, Malabanan AO, Blake MA, Weinberg J, Turner A, Ray P, Holick M. Bone mineral density assessment. *J Clin Densitom* 2002;5:57-62.
25. Newton JL, Kenny RA, Frearson R, Francis RM. A prospective evaluation of bone mineral density measurement in females who have fallen. *Age and ageing* 2003;32:497-502.
26. A Juan, T Cabanes, B Marí. Prevalencia de osteoporosis y su asociación a factores de riesgo en personas mayores de ambos sexos en Mallorca. *Medicina Balear* 2007; 22: 9-24.
27. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001.
28. Juan A, Servera M, Mari B, Cabanes T, Nolla JM. Comparison of results of dual x-ray absorptiometry (dxa) of calcaneum, lumbar spine (ls), femoral neck (fn) and ultrasounds of calcaneum, in post menopausal women and men older than 60 years old. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):595
29. Fordham JN, Chinn DJ, Kumar N. Identification of women with reduced bone density at the lumbar spine and femoral neck using BMD at the os calcis. *Osteoporos Int*. 2000;11:797-802.
30. Williams ED, Daymond TJ. Evaluation of calcaneus bone densitometry against hip and spine for diagnosis of osteoporosis. *Br J Radiol* 2003;76:123-128.
31. Newton JL, Jones DEJ, Wilton K, Paiman J, Parry SW, Francis RM. Calcaneal bone mineral density in older patients who have fallen. *QJMed* 2006;99:231-236.
32. Pouillès JM, Tremolières FA, Martínez, Delsol M, Ribot C. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. *Osteoporos Int* 2001;12:71-76.
33. Greenspan SL, Bouxein ML, Melton ME, Kolodny AH, Clair JH, Delucca PT, Stek M, Kenneth GF, Orwoll ES. Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies. *J Bone Miner Res* 1997;12:1303-1313.
34. Langton CM, Langton DK. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus: site-matched correlation and discrimination of axial BMD status. *Br J Radiol* 2000;73:31-35.
35. Ritchie RO. How does human bone resist fracture? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:72-80.
36. Bagur A, Vega E, Mautalen C. Age dependence of the normal/abnormal difference of bone mineral density in osteoporotic women. *Bone Miner*. 1994;26:209-18.
37. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in Bone Mineral Density with Age in Men and Women: A Longitudinal Study. *Osteoporosis Int*. 2002;13:105-112.
38. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller P D, Sajjan S, Berger ML et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int*. 2006;17:565-574.
39. Looker AC, Melton LJ, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;25:64-71.
40. Wildner M, Peters A, Raghuvanshi VS, Hohnloser J, Siebert U. Superiority of age and weight as variables in predicting osteoporosis in postmenopausal white women. *Osteoporos Int*. 2003;14:950-6.

41. Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, Hooper JL, McKay J. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Min Dis* 1994;9:739-743.
42. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993;8:1-9.
43. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706-710.
44. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cornier C, Meunier PJ, Breat G;EPIDOS Study Group. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. *Osteoporosis Int* 2002;13:593-599.
45. Recker RR, Lappe JM, Davies KM, Kimmel DB. Change in bone mass immediately before menopause. *J Bone Miner Res* 1992;7:857-862.
46. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. for the study of osteoporotic fractures research group. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
47. Zhao LJ, Jiang H, Papanian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, Deng HW. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008;23:17-29.
48. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1330-8.
49. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1622-1627.
50. Wildner M, Peters A, Raghuvanshi VS, Hohnloser J, Siebert U. Superiority of age and weight as variables in predicting osteoporosis in postmenopausal white women. *Osteoporosis Int* 2003;14:950-956.
51. Felson DT, Zhang Y, Hannan MY, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Res* 1993;8:567-573.



Aspectos epidemiológicos del dolor en pacientes con cefalea tensional

G. V. Espí López¹, A. Gómez Conesa²

1- Dpto. de Fisioterapia. Universidad de Valencia

2- Dpto. de Fisioterapia. Universidad de Murcia

Resumen

Fundamento. La cefalea tensional es la más prevalente de las cefaleas primarias tanto en atención primaria, como en medicina del trabajo o en las consultas de neurología, con importantes repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. Para efectuar un tratamiento de fisioterapia, es necesario conocer las características de la cefalea y su posible etiología, valorar los aspectos que pueden ser modificados, seleccionando así el más eficaz. El objetivo es analizar los aspectos epidemiológicos de la cefalea tensional en una muestra de pacientes, características de su dolor, diferencias sociodemográficas observadas e intensidad de sus crisis de dolor. **Métodos.** La muestra está formada por 84 pacientes diagnosticados de cefalea tensional, de entre 18-65 años, evaluados mediante entrevista clínica estructurada. No-validada, con selección previa y participación voluntaria.

Resultados y Conclusiones. De los 84 pacientes, todos ellos cumplieron los criterios de inclusión y respondieron a la entrevista, el 81% eran mujeres con edad media de 39,76 años (dt 11,38). El 36,9% siente dolor en la zona occipital, el 35,7% en la zona interparietal y el 27,4% en la región frontal. El 97,6% padecían dolor bilateralmente, el 81% refirieron dolor no pulsátil, y de severidad media a moderada el 92,9%. En el 71,4% el dolor no aumentaba con la actividad física. La intensidad media del dolor fue de 6,49 (dt 1,69). La mitad de los pacientes refirieron que el dolor se desencadena por la tos, al sonarse, al esfuerzo, o con la ingesta de alcohol. El mayor factor de agravación es el estrés (70,2%), aliviándoles la relajación en el 50% de los casos. La cefalea tensional es más frecuente en las mujeres, con edades en torno a los 40 años y con antecedentes familiares de cefaleas primarias. El dolor es de características holocraneales por lo general, aunque con predominio de irradiación en la zona occipital e interparietal, afectan con intensidad media, se agravan por el estrés, y se alivian con las técnicas de relajación y con el sueño.

Palabras clave: Cefalea tensional. Dolor. Epidemiología, Fisioterapia, Terapia Manual.

Abstract

Background. Tension-type headache is the most prevalent type of primary headaches, both in primary health care and occupational medicine or in neurology consultations, with important repercussions on patients' quality of life. To carry out a physiotherapy treatment, it is necessary to know the characteristics of the headache and its probable etiology, and take into account the aspects that can be modified, in order to choose the most effective treatment. The objective is to analyse the epidemiological aspects of tension-type headache in a sample of patients, characteristics of their pain, observed socio-demographic differences and intensity of their pain crises.

Methods. The sample is made up of 84 patients diagnosed with tension-type headache, assessed through structured clinical interview. Not validated, with previous selection and voluntary participation.

Results and Conclusions. Out of 84 patients, all of them met the inclusion criteria and replied to the interview), 81% were women, with mean age of 39,76 years (sd 11,38); 36,9% feeling pain in the occipital region, 35,7% in the interparietal area and 27,4% in the frontal region. 97,6% suffered from bilateral pain, 81% described non-throbbing pain, and 92,9% related pain of medium to moderate severity. In 71,4% of cases pain did not increase with physical activity. The average intensity of pain was 6,49 (sd 1,69). Half the patients related that the pain was triggered off by cough, during exertion and when blowing their nose, or with alcohol intake. The biggest aggravation factor was stress (70,2%), and patients were relieved by relaxation techniques in 50% of cases.

Tension-type headache is more frequent in women, with approximate mean age of 40 years and with history of primary headaches in their family. The generalised characteristics of the pain affect with medium intensity pain to the whole head, with more predominance in interparietal and occipital regions, gets worse with stress and is relieved by relaxation and sleep.

Key words: Tension-type headache, Pain, Epidemiology, Physiotherapy, Physical Therapy.

Introducción

Las cefaleas ocupan un campo importante en las consultas de atención primaria, medicina del trabajo y neurología, constituyendo un síntoma que puede tener variados desencadenantes, desde orgánicas graves, hasta funcionales¹. La cefalea puede estar asociada o no al abuso de fármacos sintomáticos y cuando se cronifica, se convierte en un serio problema para el paciente con importantes repercusiones en su calidad de vida.

Según Felício et al.² entre el 22,65% y el 30% de la población padecen cefaleas, produciéndose afectación en el ámbito laboral, social, en las actividades de la vida diaria, y en la calidad de vida en general³⁻⁵. Para Lenssink et al.⁶ de todos los tipos de cefaleas, la cefalea tensional representa la forma más común de las cefaleas. Al igual que ocurre con otros tipos de cefaleas primarias, la mayor parte de los pacientes que padecen de cefalea tensional son de género femenino (80%), con edad media de 40 años. Destaca en este tipo de cefalea el importante impacto socioeconómico que versa sobre la patología como son los costes laborales, de incapacidad, minusvalías, asistenciales, de fármacos, las consultas con especialistas y las evaluaciones de laboratorio^{7,8,9}.

Matta y Moreira¹⁰, identificaron los aspectos clínicos que envuelven a la cefalea tensional en un estudio con 50 pacientes, siendo el 80% mujeres, con una media de edad de 30 años. El dolor constrictivo u opresivo estaba presente en el 80% de los pacientes, predominaba el dolor bilateral en el 90% y unilateral en el 10%. Los antecedentes familiares con cefalea estuvieron presentes en el 24% de los pacientes, y el impacto en las actividades laborales, en el 14% asociadas a baja productividad o absentismo laboral.

Se reconocen factores precipitantes o desencadenantes, como la ansiedad, las emociones, el estrés, el sufrimiento físico o psíquico permanente, la posición estática prolongada, las posturas incorrectas, manipulación de cargas, el uso de ordenadores, las malas condiciones ergonómicas del puesto de trabajo, el ruido, las vibraciones, la escasa luminosidad y venti-

lación, y los trastornos del sueño^{11,12}. Según Jensen et al.¹³ los desórdenes musculares juegan un papel importante en las cefaleas, incluso la cefalea tensional episódica puede pasar a crónica por este motivo, con asociación frecuente del abuso de fármacos y trastornos ansiosos asociados. Buchgreitz et al.¹⁴ defienden que la sensibilización central causada por periodos prolongados de dolor interviene en la cronificación del mismo.

Entre los tratamientos utilizados en la cefalea tensional encontramos los farmacológicos con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos simples, relajantes musculares, toxina botulínica¹⁵, anti-depresivos^{16,17}, y de fisioterapia manual mediante técnicas de terapia manual musculares y articulares como estiramientos, masaje, puntos gatillo, calor, técnica miofascial o posturales^{18,19}.

De cara a efectuar el tratamiento de fisioterapia, es necesario conocer los aspectos epidemiológicos de la cefalea tensional, así como las características de dolor que permiten tipificarla según los criterios de la International Headache Society (IHS)²⁰, valorando los aspectos del dolor que pueden ser modificados por actuar como desencadenantes o cronificantes del mismo²¹.

El objetivo del presente estudio es analizar con carácter previo al tratamiento fisioterápico, los aspectos clínico-epidemiológicos de la cefalea tensional en una muestra de pacientes con esta patología, incluyendo la prevalencia por género, edad, así como el tiempo de evolución, forma de inicio, tiempo que duran los episodios de las cefaleas y sus características.

Sujetos y Métodos

Los pacientes provinieron de una clínica privada de fisioterapia especializada en el tratamiento de cefaleas, diagnosticados de cefalea tensional episódica frecuente o cefalea tensional crónica, ambas asociadas o no a sensibilidad pericraneal, que acudieron voluntariamente derivados por médicos de atención prima-

ria, médicos del trabajo, neurólogos y del propio centro donde se realizó el estudio, dando su consentimiento informado y seleccionados por los criterios de inclusión. Se siguieron los criterios diagnósticos establecidos por la IHS de: frecuencia no inferior a 1 día al mes, duración entre 30 minutos y 7 días, 2 características del dolor de entre localización bilateral, presión no pulsátil, intensidad media a moderada y que no aumente con la actividad física, la posible existencia de factores asociados como fotofobia, fonofobia, náuseas o vómitos, y de sensibilidad pericraneal. Se incluyeron pacientes con edad entre 18 y 65 años, previamente diagnosticados de cefalea tensional, que padecían de crisis de cefalea más de 3 meses y más de 1 día al mes con episodios de dolor entre 30 minutos a 7 días, y que cumplían los criterios enumerados en la selección: bilateralidad en la ubicación, dolor compresivo, intensidad leve o moderada, y que no aumente con la actividad física. Así mismo, podían padecer fotofobia, fonofobia, náusea o vómitos y asociar sensibilidad pericraneal. El control farmacológico por parte de su médico de atención primaria, médico del trabajo o especialista era así mismo, un requisito previo de inclusión.

Quedaron excluidos los pacientes con migraña, con cefalea tensional episódica infrecuente, por padecer dolor menos de 1 día al mes, y los pacientes con la cefalea tensional probable en sus formas frecuente e infrecuente, por la asociación con la migraña y con el abuso de fármacos. No se incluyeron pacientes con dolor que se agravase por el movimiento de la cabeza, problemas metabólicos u osteomusculares con sintomatología similar de cefaleas, vértigos, mareos, tensión descompensada o artrosis avanzada y pacientes en proceso de adaptación farmacológica.

La muestra se formó por 84 pacientes que buscaron tratamiento de fisioterapia para cefalea tensional, durante 13 meses, desde el 1 de febrero de 2008 hasta el 31 de enero de 2009.

Para la captación de pacientes, se realizó una campaña informativa en la propia consulta y se envió mailing a: médicos de atención primaria, neurología y al médico de la asociación española de pacientes con cefalea.

La evaluación inicial se realizó mediante una entrevista clínica estructurada y no validada, efectuada por una fisioterapeuta con 10 años de experiencia en el ámbito del tratamiento de las cefaleas, que recoge datos sociodemográficos y las características referen-

tes a la cefalea en el mes previo como: la confirmación diagnóstica del médico que le ha diagnosticado y prescrito la medicación oportuna que se especifica, la edad y el sexo, el tiempo de evolución de la cefalea, la focalidad del dolor, el momento de inicio, la duración del episodio, la lateralidad del dolor, la característica opresiva o pulsátil del dolor, la intensidad del dolor según escala e interferencia con su vida diaria (calificada de severidad media a moderada), la relación con la actividad física, la frecuencia media del dolor de crisis al mes, la severidad del dolor, la intensidad del dolor con la Escala Visual Analógica de 0 a 10 (EVA), los factores desencadenantes, los factores de agravación, los factores de alivio, los síntomas asociados y la historia familiar de cefaleas.

Los datos de la entrevista clínica se han codificado y analizado con el programa SPSS v.15. Se han realizado los análisis descriptivos de la muestra en general con las frecuencias absolutas y relativas, puntuaciones medias, así como las correlaciones de Pearson entre las variables de estudio.

Resultados

Durante los 13 meses del estudio, 84 pacientes reunieron los criterios de inclusión, fueron excluidos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión o bien, que reunían criterios de exclusión. De los que comenzaron el estudio, todos los participantes completaron la historia y finalizaron el programa fisioterápico. De ellos, el 51,2% acudieron a la clínica donde se ha realizado el estudio por iniciativa propia en busca de tratamiento fisioterápico para el alivio de la cefalea, el 35,7% fueron remitidos por médicos de cabecera de diferentes centros de salud públicos y privados, el 7,1% fueron remitidos por neurólogos y el 6% por el médico de la Asociación Española de Pacientes con Cefaleas (AEPAC). De los 84 sujetos, 68 son mujeres (81%) y 16 hombres (19%). La edad media era de 39,76 años (dt 11,38), con un rango de 18 a 65 años. El tiempo de evolución de la cefalea tensional fue de 1 a 53 años, con una media de 10,22 (dt 11,48). El 36,9% sentía dolor en la zona occipital, el 35,7% en la zona interparietal y el 27,4% en la región frontal. El momento de inicio del dolor fue variable, al 17,9% de los pacientes se les instauraba la cefalea a primera hora de la mañana, al 45,2% se les instauraba a lo largo del día, al 29,8% cambiaba de un día a otro, y al 7,1% a última hora del día. La duración de los episodios del dolor, se situó entre 1 y 3 días, siendo la media de 1,42 días (dt 0,76).

El 88,1% padecían cefalea tensional episódica y el 11,9% cefalea tensional crónica. En lo referente a la severidad de la cefalea en el último mes, 56 pacientes (66,7%) sufrieron cefaleas de intensidad media, 17 pacientes (20,2%) de intensidad severa, y 11 pacientes (13,1%) la percibieron como suave. El paciente autocalificaba la intensidad de su cefalea (leve, moderada o severa) y posteriormente se contrastaba con los datos obtenidos en la escala EVA dándole un valor numérico. La media de la intensidad del dolor evaluada mediante la EVA se situó en 6,49 (dt 1,697). En la tabla 1 se detalla la intensidad del dolor en toda la muestra y en la tabla 2 las características de la cefalea tensional.

El 50% de los pacientes refirieron que el dolor se desencadenaba por la tos, al sonarse, al esfuerzo físico, o a la ingesta de alcohol, tanto conjuntamente como de forma aislada cada factor. Al 32,1% el dolor se le desencadenaba tras la ingesta de ciertos alimentos como el chocolate, el queso o el café, y al 67,9% restante no les afectaba la ingesta de ningún alimento. De las 68 mujeres que componían la muestra, 28 refirieron los trastornos hormonales como desencadenantes del dolor, asociado a menstruaciones, a la toma de anticonceptivos o a otras terapias hormona-

les. Como agravantes del dolor, el estrés estaba considerado el factor subjetivo más importante para el 70,2% de los 84 pacientes. Los condicionantes laborales por percepción subjetiva referida por el paciente agravaron el dolor en el 48,8% de la muestra, mientras que los emocionales afectaron al 34,5%, los familiares al 19% y los estudios al 8,3%.

De los factores que a los pacientes les resultaron aliviadores del dolor, la relajación auto-administrada fue eficaz para el 50% de los casos, el sueño reparador para el 45,2%, y los ejercicios respiratorios auto-realizados al 2,4%. En presencia de la cefalea tanto de forma aislada como conjunta, refirieron síntomas asociados como fotofobia o fonofobia de carácter modesto y tolerado sin la intensidad y limitación asociada a las migrañas el 58,3%, la sensibilidad craneal el 45,2%, las náuseas o vómitos asociados al dolor el 34,5%, mientras que otros síntomas como apatía o falta de concentración afectaron al 3,6% de los pacientes. El 54,7% tenían familiares directos con cefaleas primarias.

Algunas variables presentaron una correlación positiva que resultaron significativas estadísticamente: el tiempo de evolución del trastorno se relaciona con los desencadenantes del dolor por la tos, el sonarse, el esfuerzo o la ingesta de alcohol ($r\ 0,260$)($p\ 0,017$), con la ingesta conjunta o por separado de alimentos como el café, el chocolate o el queso ($r\ 0,326$)($p\ 0,002$); con los síntomas como fotofobia o fonofobia ($r\ 0,334$)($p\ 0,002$), con náuseas o vómitos ($r\ 0,313$)($p\ 0,004$) y con la severidad del dolor ($r\ 0,287$)($p\ 0,008$); la severidad del dolor tiene relación con los factores desencadenantes de tos, el sonarse, el esfuerzo o la ingesta de alcohol ($r\ 0,332$)($p\ 0,002$), con la fotofobia o la fonofobia ($r\ 0,443$)($p\ 0,000$), con las náuseas o vómitos ($r\ 0,434$)($p\ 0,000$), con la sensibilidad pericraneal ($r\ 0,262$)($p\ 0,016$), con el tiempo que dura el dolor ($r\ 0,369$)($p\ 0,001$) y con la intensidad ($r\ 0,568$)($p\ 0,000$).

EVA	Frecuencias absolutas	Frecuencias relativas (%)
3	2	2,4
4	10	11,9
5	14	16,7
6	15	17,9
7	16	19
8	20	23,8

Tabla 1. Intensidad del dolor

Características	Frecuencias absolutas	Frecuencias relativas (%)
Dolor bilateral	82	97,6
No pulsátil	61	81
No aumenta con la actividad física	60	71,4
Factores asociados fotofobia o fonofobia	49	58,3
Factores asociados Náuseas o vómitos	29	34,5

Tabla 2. Características del dolor

Discusión

En este estudio, la cefalea de características tensionales aplicando criterios IHS para su diagnóstico es más frecuente en las mujeres que en los hombres, con porcentajes similares a los obtenidos en otros estudios revisados^{8,15,30} y aunque puede iniciarse en una edad temprana, la media de edad se sitúa en los 39,7 años (dt 11,38) coincidiendo con la edad de pleno rendimiento laboral y familiar, de ahí la importancia de su

Autor	n	Sexo (%)		Edad media	Lateralidad (%)		Antecedentes familiares (%)	Severidad (%)
		M	H		Bilateral	Unilateral		
Matta y Moreira ⁶	50	80	20	30	90	10	24	-
Auray ⁴	10,585 30% CT	80	20	40,7	-	-	-	-
Silva et al. ²³	251	60,6	39,4	37,1	-	-	-	-
Rollnik et al. ²¹	21	61,9	38,1	37,4	-	-	-	-
Schmit et al. ²⁴	60	60	40	18-78	-	-	-	-
Paedberg et al. ²⁵	40	70,3	26,7	43	-	-	-	-
Straube et al. ¹⁸	118	54,6	45,3	44	-	-	-	Moderada 66,9
Silberstein et al. ²⁰	300	62,3	37,7	42,6	60,6	35	-	-
Mathew et al. ¹¹	355	84,5	15,5	43,5	-	-	-	-
Holroyd et al. ¹²	203	76,4	23,6	37	-	-	-	-
Gil et al. ²⁶	56	96,4	3,6	41,5	-	-	-	-
Bove y Nilsson ¹⁵	75	65,3	34,7	38	-	-	-	-
Melchart et al. ²²	91 40,6% CT	91,2	8,8	49	-	-	-	-
Melchart et al. ¹⁹	270	74	26	43	-	-	-	-

CT= Cefalea Tensional

Tabla 3. Comparación de nuestros resultados con otros estudios

repercusión socio-laboral y económica ya valorada en otros estudios³⁻⁵ (Tabla 3). De hecho, hay pacientes que tienen cefalea casi toda su vida, con una media de evolución de 1 a 53 años. Estas cifras difieren algo en otros estudios consultados^{22,23} cuyos autores encontraron la media de evolución entre 13 y 14,5 años (Tabla 4).

La presentación de la cefalea es principalmente bilateral (97,6%), similar a lo encontrado en otros estudios^{10,24}. El dolor se manifiesta en forma de “casco” de manera que envuelve toda la cabeza, predominando en la zona occipital en el 36,9%, interparietal el 35,7% y en la región frontal en el 27,4%, datos que difieren del estudio realizado por Silberstein et al.²⁴, si bien los pacientes referían una o más zonas conjuntamente de dolor, y en nuestro estudio se ha analizado la predominancia de mayor intensidad entre las regiones occipital, interparietal y frontal, por ser estas características de dolor las que más positivamente responden a los tratamientos de fisioterapia asociada a la farmacológica. El dolor es opresivo, continuado y no pulsátil en el 81% de los casos, de severidad media en el 92%, y en el 71% la actividad física no afecta al dolor, con lo cual se corresponde con los criterios establecidos por la International Headache Society²¹, que establece que el diagnóstico de cefalea tensional debe cumplir la existencia de dos o más de éstas características, y en

nuestro estudio la mayoría de sujetos las cumplen todas las características requeridas y todos ellos los criterios mínimos establecidos por IHS.

Referente a la frecuencia del dolor, los pacientes sufren cefalea tensional episódica frecuente el 57,1% de los sujetos y cefalea tensional crónica en el 42,9%. Otros autores^{16,23,25,26} incluyen en sus estudios pacientes con cefaleas episódicas frecuentes y cefaleas tensionales crónicas. Así mismo, Matta y Moreira¹⁰, y Silva et al.²⁸ incluyen sólo pacientes con cefalea tensional episódica en sus estudios y otros autores sólo incluyen pacientes con cefalea tensional crónica^{15,22,24,30}. Respecto a los tres valores de severidad, confirmando los valores de Straube et al.²², la mayoría de los sujetos (66,7%) sufren cefalea de severidad media. La puntuación en intensidad con la EVA varía en los distintos estudios consultados entre 3 y 10, siendo la máxima incidencia encontrada el 8 (23,8%). En nuestro estudio la intensidad media de dolor es de 6,49. Sin embargo, otros estudios encontraron medias inferiores a la nuestra, entre 2,62 y 7^{16,25,28,29}.

Los desencadenantes del dolor, de forma conjunta o aislada están presentes en la mayoría de los pacientes. Para el 50% de los sujetos, el dolor lo desencadena la tos, al sonarse, al esfuerzo o a la ingesta de alcohol y para el 32% los alimentos como el chocolate, café o queso.

Autor	Promedio tiempo de evolución	Frecuencia (%)		Intensidad	Duración episodio*	Síntomas asociados (%)	Localización dolor (%)
		CTE	CTC				
Matta y Moreira ⁶	-	100	-	-	-	-	-
Silva et al. ²³	-	100	-	-	-	-	-
Rollnik et al. ²¹	-	76,2	23,8	EVA 5,8	-	-	-
Schmit et al. ²⁴	-	-	-	EVA 2,62	-	-	-
Paedberg et al. ²⁵	-	-	100	EVA 6,6	-	-	-
Straube et al. ¹⁸	13	-	100	-	-	Náuseas-Vómitos 33, Fotofobia-Fonofobia 22,8	-
Silberstein et al. ²⁰	-	77,2	22,8	-	-	Náuseas -Vómitos 5,7, Fotofobia-Fonofobia 39	Frontal 95, Interparietal 33,6 Occipital 53 En casco 25,6
Mathew et al. ¹¹	-	85	15	-	-	-	-
Holroyd et al. ¹²	12,6	37	63	-	-	-	-
Gil et al. ²⁶	-	84	16	EVA 4,5	-	-	-
Melchart et al. ²²	-	46	54	-	-	-	-
Melchart et al. ²⁹	14,5	54	46	EVA 8	-	-	-
Estudio actual	10,22	57,1%	42,9%	EVA 6,49	1,2	Náuseas-Vómitos 34,5%, Fotofobia-Fonofobia 58,3, Sensibilidad pericraneal 45,2	Frontal 4, Interparietal 35,7 Occipital 36,9

* en días
 CTE= Cefalea Tensional Episódica frecuente
 CTC= Cefalea Tensional Crónica

Tabla 4. Comparación de nuestros resultados con otros estudios

Por otro lado, de las 68 mujeres de la muestra, 28 referían como desencadenantes del dolor los trastornos hormonales pudiéndose deber a los cambios circulatorios y de tensión muscular que se producen durante éstos ciclos. El estrés es el factor de agravación más importante (70%), seguido de los factores laborales (48,8%), emocionales (34,5%) y familiares (19%). En otro estudio consultado¹² sobre prevalencia, los factores precipitantes de la cefalea más frecuentes fueron el estrés (27,9%) y la menstruación (27,3%). El alivio del dolor se produce por la relajación en el 50% y al dormir en el 45,2%. Los síntomas asociados más frecuentes son la fotofobia o fonofobia (58,3%), la sensibilidad pericraneal (45,2%) y las náuseas o vómitos (34,5%). Otros autores obtienen valores semejantes en relación con estos síntomas, como Straube et al.²² que encontraron náuseas o vómitos en el 33% de los sujetos, y fotofobia o fonofobia en el 22,8%; y el estudio de Silberstein et al.²⁴ en el que las náuseas o vómitos las padecían el 5,7% y la fotofobia o fonofobia el 39% de los sujetos. Por otro lado, más de la mitad de los sujetos (54,7%), tienen familiares directos con historia de cefaleas. Otros

autores^{10,12} mostraron esta relación familiar en el 24% y 36,6% de los sujetos.

Uno de los estudios consultados y efectuado en Cuba, arrojó resultados similares al nuestro, mostrando que de 360 sujetos, el 44,72% padecían cefaleas primarias, predominando la cefalea tensional (25,56%), siendo la mayoría mujeres (71,4%), el estrés es el factor precipitante más frecuente, y para las mujeres los trastornos hormonales. La localización del dolor más frecuente en el occipital (45,3%), y el 36,6% tienen antecedentes familiares con cefaleas¹². Merecen especial comentario los estudios realizados en el ámbito laboral como el de Vicente-Herrero et al.³ que destacan la repercusión socio-laboral de la patología y la repercusión económica asociada destacando la importancia del correcto diagnóstico que permita iniciar actuaciones terapéuticas y preventivas de forma especial en cefaleas primarias como la que nos ocupa aquí, con programas de intervención en ámbito laboral y en coordinación con atención primaria y medicina especializada que favorezcan el control de la patología y la optimización de

los recursos sanitarios^{4,5}. Por lo tanto, nuestros resultados coinciden en líneas generales con otros estudios en cuanto a las características de la cefalea tensional, si bien el realizado por nosotros, ha tenido en cuenta un mayor número de características, recogiendo también aspectos como la severidad del dolor en diferentes niveles, el momento del día de instauración del dolor, los factores desencadenantes y agravantes por separado, así como los factores de alivio.

En conclusión, en nuestro estudio la cefalea tensional constituye un problema de salud pública que puede beneficiarse de actuaciones conjuntas médicas y fisioterápicas. Es más frecuente en las mujeres, con una edad intermedia y con antecedentes familiares. Las cefaleas tensionales episódicas son más frecuentes que las crónicas, el dolor es de intensidad media, afecta a toda la cabeza a modo de casco con más predominio en la zona occipital e interparietal, y se siente como una presión generalizada y no pulsátil. El dolor se agrava por el estrés, por factores laborales y emocionales, se alivia con la relajación y el sueño, y en la mayoría de las mujeres, los trastornos hormonales agravan el dolor. Destaca la asociación entre la evolución de las cefaleas con la severidad del dolor y con los síntomas acompañantes en toda la muestra. Con este estudio ha sido posible conocer las características y los aspectos epidemiológicos de la cefalea tensional que nos planteamos inicialmente, con el fin de poder seleccionar y aplicar posteriormente con las máximas garantías de éxito terapéutico el tratamiento fisioterápico más eficaz que permita apoyar al farmacológico e incluso reducirlo o evitarlo en ocasiones

Bibliografía

1. Infante E, Pérez Y, Díaz MJ, Vergara O. Enfoque clínico-etiológico de las cefaleas. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17(Suppl 5): 483-6.
2. Felício AC, Bichuetti DB, Celso WA, Godeiro CO, Marin LF, Carvalho DS. Epidemiology of primary and secondary headaches in a Brazilian tertiary-care center. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2006; 64(Suppl 1):41-4.
3. Vicente-Herrero MT, Láinez MJA, Díaz S. Estudio de prevalencia y demanda médica por cefalea en la población laboral de correos. *Arch Prev Riesgos Labor* 2004; 7(1): 9-13.
4. Vicente-Herrero MT, Láinez MJA. Impacto de un programa de intervención de la migraña en el medio laboral entre los trabajadores de correos. *Medicina del Trabajo* 2006; 15 (1):12-22.
5. Vicente-Herrero MT, Burke TA, Láinez MJA. The impact of a worksite migraine intervention program on work productivity, productivity costs, and non-workplace impairment among Spanish postal service employees from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(11):1805-14.
6. Lenssinck MLB, Damen L, Verhagen AP, Berber MY, Passchier J, Koes BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. *Pain* 2004; 112:381-7.
7. Vicente-Herrero MT et al. *Manual de Cefalea para el médico*. Bilbao: Lettera Publicaciones 2009.
8. Auray JP. Socio-economic impact of migraine and headaches in France. *CNS Drugs* 2006; 20(Suppl 1):37-43.
9. Lopes LC, Dach F, Speciali JG. Pruebas complementarias y cefaleas. *Rev Neurol* 2009;48:183-4.
10. Matta APC; Moreira PM. Cefaléia do tipo tensional episódica: avaliação clínica de 50 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (Suppl 1):95-4.
11. Asociación Española de Pacientes con cefalea (AEPAC). Disponible en: <http://www.dolordecabeza.net/>.
12. Quesada AJ, Contreras LJ, Álvarez A, Traba ER. Prevalencia de cefaleas primarias en una población rural cubana. *Rev Neurol* 2009; 49:131-4.
13. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. Muscular Factors are of Importance in Tension-Type Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1998; 38:10-7.
14. Buchgreitz L, Egsgaard LL, Jensen R, Arendt-Nielsen L and Bendtsen L. Abnormal pain processing in chronic tension-type headache: a high-density EEG brain mapping study. *Brain* 2008; 131:3232-6.
15. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C; BOTOX CDH Study Group. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45(Suppl 4):293-4.
16. Holroyd K, O'Donnell F, Stensland M, Lipchik G, Cordingley G, Carlson B. Management of Chronic Tension-Type Headache With Tricyclic Antidepressant Medication, Stress Management Therapy, and Their Combination. *Jama* 2001; 285:2208-15.

17. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Department of Medicine, Dwight David Eisenhower Army Medical Center, Augusta, Georgia, USA. *Am J Med* 2001; 111(Suppl 1):54-63.
18. Anderson RE, Seniscal C. A comparison of selected osteopathic treatment and relaxation for tension-type headaches. *Headache* 2006; 46:1273-80.
19. Bove G, Nilsson N. Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1998; 280:1576-3.
20. Joubert J. Diagnosing Headache. *Australian Family Physician* 2005; 34(8):621-5.
21. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. International Classification of headache disorders. 2ed. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1):1-160.
22. Straube A, Empl M, Ceballos-Baumann A, Tölle T, Stefenelli U, Pfaffenrath V. Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport®) for tension-type headache - A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Neurology* 2008; 15(Suppl 3):205-14.
23. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Becker-Witt C, Hammes M, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331:376-85.
24. Silberstein SD, Göbel H, Jensen R, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, Turkel C. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006; 26(Suppl 7):790-80.
25. Rollnik J.D, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of Tension-type Headache With Botulinum Toxin Type A: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2000; 40(Suppl 4):300-5.
26. Melchart D, Hager S, Hager U, Liao J, Weidenhammer W, Linde K. Treatment of patients with chronic headaches in a hospital for traditional Chinese medicine in Germany. A randomised, waiting list controlled trial. *Complement Ther Med* 2004; 12(Suppl 2-3):71-8.
27. Silva HM, Garbelini RP, Teixeira SO, Bordini CA, Speciali JG. Efeito da cefaléia do tipo tensional episódica na qualidade de vida relacionada à saúde em funcionários de um hospital público brasileiro. *Neuro-Psiquiatr* 2004; 62(Suppl 3):769-73.
28. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber Jean-Marc Burgunder S. Effect of Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Chronic Tension-type Headache: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2001; 41(Suppl 7):658-64.
29. Padberg M, SFTM de Bruijn, RJ de Haan, Tavy DLJ. Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 8):675-80.
30. Gil I, Romero V, González MD, Sánchez MP, López-Torres J. Evaluación de Dolor Cervical en pacientes tratados mediante ejercicios de rehabilitación. *REV CLÍN MED FAM* 2006; 1(Suppl 5):215-3.

Anticuerpos naturales IgG e IgA frente a antígenos polisacáridicos de neumococo en adultos con neumonía adquirida en la comunidad en la era de la vacuna conjugada

A. Payeras¹, A. Cambra², M. Peñaranda³, A. Serra², J. Milà², M. Riera³

1- Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Llàtzer

2- Servicio de Inmunología. Hospital Son Dureta

3- Sección de Infecciosas. Hospital Son Dureta

Resumen

Se determinaron los títulos de anticuerpos naturales IgG e IgA específicos frente a los polisacáridos capsulares de neumococo incluidos en la vacuna conjugada (PCV-7) y contra 4 serotipos emergentes en España (mediante un test de ELISA de tercera generación) durante la fase aguda de un episodio de neumonía adquirida en la comunidad neumocócica (NACN) en 40 pacientes adultos. Se obtuvieron muestras de 2 grupos control sanos (<65 años y \geq 65 años), y también en 8 pacientes con NACN, en los que se conocía el serotipo responsable, durante la fase de convalecencia.

Casi todos los pacientes con NACN mostraron títulos de IgG \geq 1 mg/ml frente a todos los serotipos de PCV-7, pero el porcentaje de pacientes con niveles de IgG <1 mg/mL frente a los serotipos emergentes 1, 3 y 7F fue de 47,5%, 55% y 45%, respectivamente. Los títulos de IgG en pacientes <65 años fueron más altos que los correspondientes controles sanos para la mayoría de serotipos (1, 4, 14, 19F, 23F, 6B y 18C) aunque en el grupo de personas de más edad estas diferencias tendieron a desaparecer. Los niveles de IgG específica en la fase de convalecencia, sólo aumentaron en la mitad de los pacientes después del episodio agudo. Sólo se observaron correlaciones anecdóticas entre las IgG e IgA específicas de cada serotipo.

Se concluye que el porcentaje de pacientes con NACN que mostraron niveles de anticuerpos IgG específicos teóricamente protectores frente a los serotipos incluidos en la PCV-7 es elevado, pero es menor frente a algunos serotipos emergentes. Sin embargo, los niveles de anticuerpos naturales específicos, no son buenos predictores del riesgo de desarrollar NACN y las respuestas serológicas después de la NACN son variables.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; neumonía adquirida en la comunidad; anticuerpos naturales; IgG; IgA; vacuna neumocócica conjugada.

Abstract

Natural serotype-specific IgG and IgA to the pneumococcal capsular polysaccharides included in the conjugate vaccine (PCV-7) and against 4 emerging serotypes in Spain were determined (a third-generation ELISA was used) during the acute phase of a community-acquired pneumococcal pneumonia (CAPP) episode among 40 adult patients. Another sample was obtained for 2 healthy control groups (<65 years and \geq 65 years), and for 8 patients with CAPP, in whom the pathogenic serotype was known, during the convalescence phase.

Almost all the patients with CAPP had IgG titers \geq 1 μ g/mL to all PCV-7 serotypes, but the percentages of patients with IgG levels <1 μ g/mL for the emerging serotypes 1, 3 and 7F were 47.5%, 55% and 45% respectively. IgG titers in patients <65 years were higher than the corresponding healthy controls for many serotypes (1, 4, 14, 19F, 23F, 6B and 18C), although in elderly these differences tended to disappear. Serotype-specific IgG titers in the convalescence phase rose only in the half of patients after the acute episode. Only anecdotal correlations were observed between serotype-specific IgG and IgA.

We conclude that the percentage of patients with CAPP that showed levels theoretically protective of natural serotype-specific IgG antibodies to the majority of PCV-7 serotypes is high, but it is lower against some emerging ones. However, natural serotype-specific antibody levels, are not good predictors of the risk to develop CAPP and serological responses after CAPP are variable.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; community-acquired pneumonia; natural antibodies; IgG; IgA; pneumococcal conjugate vaccine.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es el agente etiológico principal de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos¹ y afecta, especialmente, a ciertos grupos de riesgo como los ancianos y pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma²⁻⁴.

Después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente (PCV-7) en los EEUU, se han descrito cambios en la epidemiología de los diferentes serotipos de neumococo, consistentes en la disminución del estado de portador nasofaríngeo y la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), por los serotipos contenidos en la PVC-7, en niños vacunados pero también en la incidencia global⁵⁻⁹. Debido a la vacunación masiva de niños con PCV-7 se observa la proliferación de nuevos serotipos emergentes como consecuencia de un fenómeno de sustitución o de cambio capsular^{6,7}.

Tras la aprobación de la PCV-7 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), esta vacuna se comercializa en España desde junio de 2001, pero el Sistema Nacional de Salud español sólo financia su uso para indicaciones restringidas¹⁰.

La eficacia de la vacuna neumocócica dependerá de los serotipos circulantes y el estado inmunológico de la población. La medición del nivel de anticuerpos específicos contra los polisacáridos capsulares de neumococo (PCN), con el fin de conocer el estado serológico de las poblaciones en riesgo, podría ser otra herramienta para determinar el impacto potencial de las políticas de vacunación sobre la epidemiología de las infecciones neumocócicas. Estos valores serológicos pueden estar influidos no sólo por la vacunación, sino también por factores como la edad, otras enfermedades crónicas, estados de inmunodeficiencia, el estado de portador nasofaríngeo o episodios anteriores de ENI¹¹⁻¹⁴. Hay pocos datos disponibles sobre niveles de anticuerpos naturales serotipo específicos anti-PCN en personas en situación de riesgo o con neumonía adquirida en la comunidad neumocócica (NACN), y los estudios son anteriores o realizados durante los primeros años después de la vacunación masiva de la población pediátrica con PCV-7¹¹⁻¹⁵.

El estudio de las respuestas serológicas a la vacuna de neumococo se han centrado generalmente en la

determinación de las respuestas de anticuerpos IgG específicos contra diferentes PCN, en cambio se han estudiado menos las respuestas IgA específicas, aunque los anticuerpos IgA reaccionan con el PCN y pueden activar el complemento, favoreciendo la opsonofagocitosis de las bacterias¹⁶.

El objetivo del presente estudio fue determinar los niveles de anticuerpos naturales IgG específicos frente a los PCN incluidos en la PCV-7 y frente a otros 4 serotipos emergentes en España, en adultos con NACN, con especial atención a pacientes ancianos o con enfermedades respiratorias crónicas subyacentes. Otros objetivos fueron evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de anticuerpos IgG específicos por encima de un punto de corte considerado teóricamente como protector (1 mg/mL) y, finalmente, determinar los niveles de anticuerpos IgA serotipo específicos anti-PCN en suero frente a los mismos serotipos y conocer la relación entre ambas clases de inmunoglobulinas.

Pacientes y Métodos

Pacientes:

En el estudio participaron 40 pacientes adultos (≥ 18 años) con un episodio microbiológicamente bien documentado del NACN, desde enero de 2004, atendidos en los servicios de urgencias del Hospital de Son Dureta y el Hospital Son Llàtzer en Mallorca (España).

El diagnóstico de neumonía se basó en la presencia de signos y o síntomas de infección respiratoria adquirida en la comunidad junto con una condensación radiológica. Los criterios microbiológicos fueron: 1) al menos un hemocultivo o cultivo de líquido pleural positivo para *Streptococcus pneumoniae*, 2) un cultivo de esputo positivo para *Streptococcus pneumoniae* además de una determinación positiva de antígenuria, o 3) una recuento bacteriano significativo en los casos en que se realizó broncoscopia.

Se obtuvo una muestra de sangre (suero de fase aguda) después del diagnóstico microbiológico. Cuando un paciente con NACN no cumplía criterios de ingreso hospitalario se citó telefónicamente a la consulta externa ambulatoria para obtener la muestra de sangre. En cada episodio se registraron las características demográficas y clínicas.

En 8 pacientes los correspondientes aislamientos fueron enviados al Laboratorio Nacional de Referencia Español de Neumococos (Instituto de Salud Carlos III, Madrid), para serotipado y se extrajo además una muestra en fase de convalecencia, 4 semanas después de la resolución del episodio agudo. En cada una de las muestras se determinaron IgG e IgA específicas frente a cada uno de los 8 serotipos de cada paciente.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: administración anterior de cualquier vacuna neumocócica, infección nosocomial, inmunodeficiencias primarias (se realizaron pruebas inmunológicas de rutina para evaluar el estado inmunológico de cada paciente), infección VIH, pacientes fallecidos antes del diagnóstico microbiológico, pacientes incapaces de seguir control ambulatorio en la fase aguda y aquellos que se negaron a firmar el consentimiento informado. Para los pacientes con episodios de neumonía recurrente, se consideró sólo el primero.

Se estudiaron además dos grupos control (<65 años y ≥ 65 años) compuestos por 22 individuos, todos ellos atendidos en los servicios de urgencias por traumas menores, sin un diagnóstico previo o actual de enfermedad respiratoria subyacente.

Pruebas de laboratorio:

La medición de las IgG e IgA específicas frente a cada serotipo se realizó mediante un ELISA tipo "sándwich" de tercera generación como se describe en la literatura ¹⁷.

Aspectos éticos:

Todos los pacientes e individuos control firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos de la Comunitat Autònoma de les Illes Balears.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de la población del estudio. Las medias y desviaciones estándar de las IgG e IgA específicas se calcularon para toda la población, para los pacientes con < 65 y ≥ 65 años, para aquellos con o sin enfermedades respiratorias de base y para los dos grupos control. Se calcularon los porcentajes de pacientes en cada grupo con IgG específica ≥ 1 mg/ml frente a cada serotipo. Se utilizó la prueba de chi cuadrado, con el test de Fisher cuando fue necesario, para comparar las variables cualitativas. La

comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney). El análisis de correlación para establecer el tipo de relación entre los niveles de IgG e IgA se hizo mediante el cálculo del coeficiente de Pearson.

Todo el análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Resultados

Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con NACP:

Las características demográficas, clínicas y microbiológicas de la población del estudio se resumen en la Tabla 1. Los resultados de las medias de los valores de IgG específica frente a cada serotipo para toda la población de pacientes con NACP, y el número de pacientes con los valores de IgG específica ≥ 1 mg/ml se muestran en la Tabla 2. Los mayores niveles promedio de anticuerpos IgG específicos se observaron para los serotipos 6B, 23F y 19F, con todos los pacientes, excepto uno, presentando niveles de IgG ≥ 1 mg/mL. Las medias de los valores de IgG menores fueron para los serotipos 7F y 3. La proporción mayor de pacientes con niveles de IgG específica <1 mg/mL se observó en los serotipos 1, 3 y 7F (47,5%, 55% y 45% respectivamente). Las medias de los títulos de IgG mostraron una tendencia a ser mayores en el grupo de casos ≥ 65 años en los serotipos 4, 5, 19F, 23F, 6B, 18C y 9V y en los casos <65 años para los serotipos 1, 3, 14, 7F, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla 3), de la misma forma que el porcentaje de individuos en cada grupo con niveles de IgG específica <1 mg/mL (Figura 1).

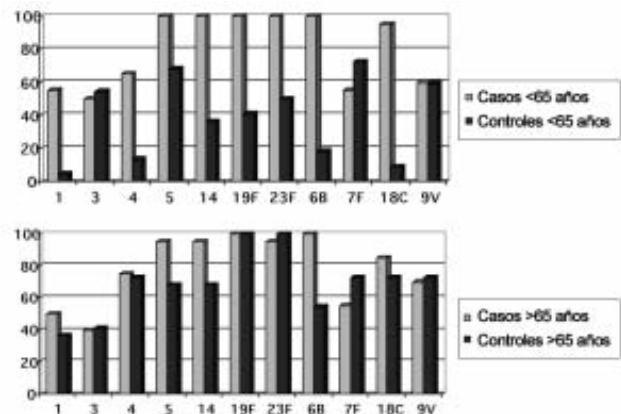


Figura 1: Porcentaje de casos y controles < 65 años (grafico superior) y ≥ 65 años (gráfico inferior) con niveles de IgG específicos superiores a 1 µg/mL para cada serotipo.

Variable	Valor
1-Grupo de casos con NACN:	
Sexo (varón/mujer)	24 (60%)/16 (40%)
Mediana de edad (rango)	64,5 (22-96) años
Edad>65 años	20 (50%)
Espuito(positivo)	15 (37,5%)
Antigenuria en orina (positiva)	22 (55%)
Bacteriemia	25 (62,5%)
Clase de Fine	
I	8 (20%)
II	1 (2,5%)
III	6 (15%)
IV	23 (57,5%)
V	2 (5%)
Enfermedades respiratorias	
EPOC	13 (32,5%)
Bronquitis y sinusitis recurrente	14 (35%)
Asma	4 (10%)
Neumonía bacteriana (episodio previo)	6 (15%)
Fumadores (activos)	16 (40%)
Otras comorbilidades	
Insuficiencia cardiaca	6 (15%)
Diabetes mellitus	5 (12,5%)
Enfermedad renal crónica	2 (5%)
Otros ^a	2 (5%)
Enolismo (activo)	8 (20%)
2-Grupo control <65 años:	
Sexo (varón/mujer)	11 (50%)/11 (50%)
Mediana de edad (rango)	40 (27-61) años
3-Grupo control ≥65 años:	
Sexo (varón/mujer)	12 (54,5%)/10 (45,5%)
Mediana de edad (rango)	77,5 (69-89) años

^a Incluye 1 caso de hepatopatía y 1 caso de tratamiento crónico con esteroides.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad neumocócica (NACN) y de ambos grupos control.

Comparación de los niveles de anticuerpos IgG específicos en casos y controles:

Para los serotipos 1, 4, 5, 14, 19F, 23F, 6B, 18C y 19V los niveles medios de anticuerpos IgG específicos tendieron a ser mayores para los pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes (Tabla 4), pero una vez más estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Tampoco los porcentajes de pacientes con niveles de anticuerpos IgG específicos de ≥ 1 mg / mL mostraron diferencias entre los pacientes con o sin patología respiratoria de base

Serotipo	IgG ($\mu\text{g/mL}$) Media (DE)	IgG>1 $\mu\text{g/mL}$ (%)	IgA ($\mu\text{g/mL}$) Media (DE)
1	2,59 (3,68)	21 (52,5)	0,71 (2,84)
3	1,67 (2,01)	18 (45)	2,69 (2,16)
4	2,24 (2,62)	28 (70)	1,38 (1,58)
5	3,91 (2,53)	39 (97,5)	1,29 (1,29)
14	4,3 (2,58)	39 (97,5)	1,27 (1,89)
19F	7,57 (6,18)	40 (100)	3,89 (7,46)
23F	7,88 (11,83)	39 (97,5)	5,75 (6,32)
6B	11,6 (6,8)	40 (100)	1,15 (1,21)
7F	1,35 (1,63)	22 (55)	0,70 (0,85)
18C	3,5 (2,7)	36 (90)	1,05 (1,45)
9V	2,05 (1,88)	26 (65)	3,28 (3,09)

Tabla 2. Medias de los valores de anticuerpos IgG e IgA específica en fase aguda, frente a cada serotipo para toda la población de pacientes con NACN y número de pacientes con niveles de IgG específica superiores al límite considerado como protector ($>1 \mu\text{g/mL}$).

Serotipo	Casos<65 años (n=20) Media (DE)	Controles<65 años (n=22) Media (DE)	P1:	Casos \geq 65 años (n=20) Media (DE)	Controles \geq 65 años (n=22) Media (DE)	P2:
1	3,20 (4,29) / 1,14 (3,95)	0,53 (0,51) / 0,17 (0,10)	0,03 / NS	1,99 (2,94) / 0,25 (0,31)	1,88 (2,18) / 0,38 (0,32)	NS / NS
3	1,89 (2,09) / 3,04 (2,28)	3,26 (6,57) / 0,58 (0,62)	NS / <0,001	1,44 (1,95) / 2,33 (2,03)	1,17 (1,38) / 2,83 (7,44)	NS / NS
4	2,01 (2,52) / 1,53 (2,03)	0,64 (0,71) / 0,65 (0,43)	0,001/0,02	2,47 (2,77) / 1,22 (0,92)	5,08 (5,98) / 1,07 (1,32)	NS / NS
5	3,69 (2,09) / 1,44 (1,57)	8,41 (15,09) / 0,50 (0,37)	NS / 0,001	4,12 (2,95) / 1,13 (0,94)	9,82 (9,44) / 0,75 (0,69)	NS / NS
14	4,68 (2,99) / 1,77 (2,51)	1,95 (3,11) / 0,31 (0,38)	<0,001/ <0,001	3,91 (2,11) / 0,74 (0,61)	2,19 (2,04) / 0,57 (0,48)	0,005 / NS
19F	5,96 (2,62) / 5,39 (10,14)	3,83 (7,76) / 0,68 (0,45)	0,001 / <0,01	9,19 (8,13) / 2,31 (1,94)	12,84 (11,03) / 1,34 (1,34)	NS / NS
23F	8,14 (7,16) / 6,76 (10,60)	5,60 (9,65) / 0,55 (0,36)	0,01 / <0,01	9,63 (15,15) / 4,7 (5,04)	11,97 (9,84) / 2,39 (3,45)	NS / 0,04
6B	10,78 (5,93) / 1,48 (1,50)	0,92 (1,47) / 0,60 (0,41)	<0,001 / NS	12,42 (7,64) / 0,80 (0,67)	3,00 (4,70) / 0,50 (0,29)	<0,001 / NS
7F	1,53 (2,15) / 0,86 (1,10)	3,66 (4,15) / 0,38 (0,23)	0,04 / NS	1,17 (0,86) / 0,53 (0,46)	10,38 (8,64) / 0,31 (0,28)	<0,001 / 0,04
18C	3,39 (2,70) / 1,23 (1,88)	0,40 (0,49) / 0,05 (0,04)	<0,001 / <0,001	3,61 (2,76) / 0,86 (0,80)	5,49 (7,35) / 0,15 (0,12)	NS / <0,001
9V	1,80 (1,93) / 3,18 (3,41)	3,38 (5,63) / 0,63 (0,40)	NS / <0,001	2,30 (1,83) / 3,39 (2,81)	8,58 (8,47) / 1,21 (1,27)	0,01 / <0,001

Tabla 3. Medias de los niveles de anticuerpos IgG e IgA específicos en casos y controles (< y ≥ 65 años), frente a todos los serotipos analizados. Valores de P1 y P2.

(Figura 2). Los niveles de anticuerpos IgG específicos para los casos <65 años fueron significativamente superiores a los correspondientes controles <65 años para la mayoría de los serotipos 1, 4, 14, 19F, 23F, 6B y 18C, y sólo para el serotipo 7F esos niveles fueron significativamente superiores en los controles (Tabla 3). El porcentaje de casos <65 años, con valores específicos IgG ≥ 1 mg/mL, fue significativamente más alto para los serotipos 1, 4, 5, 14, 19F, 23F, 6B y 18 C (Figura 1). Cuando se compararon los casos y los controles de ≥ 65 años, estas diferencias tuvieron tendencia a desaparecer, siendo la excepción los serotipos 14 y 6B. Una vez más, los niveles de anticuerpos para el serotipo 7F fueron superiores en los controles y también en este caso los niveles de IgG frente al serotipo 9V (Tabla 3). Los porcentajes de casos y controles ≥ 65 años con valores de IgG ≥ 1 mg/ml frente a cada serotipo se muestran en la Figura 1.

Relación entre los niveles de anticuerpos IgG e IgA:

Los valores de IgA específica en la población general y en cada grupo se muestran en las tablas 2, 3 y 4. Las medias de anticuerpos IgA frente a todos los serotipos, a excepción de serotipo 9V, mostraron una tendencia a ser mayores en los casos <65 años. Al comparar con los controles correspondientes alcanzó significación estadística para 3, 4, 5 14, 19F, 23 F, 18C y 9V. En los dos grupos de edad los títulos de IgA fueron significativamente mayores en los casos para los serotipos 23F, 18C, 9V, pero también para el 7F (Tabla 3).

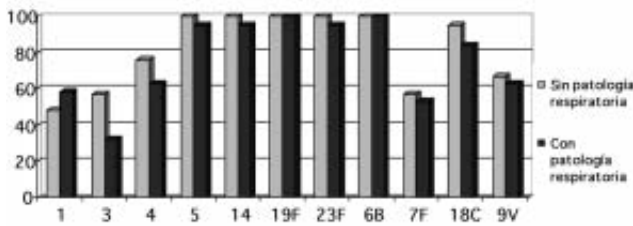


Figura 2: Porcentaje de pacientes sin y con patología respiratoria de base con niveles de IgG específicos superiores a 1 µg/mL para cada serotipo.

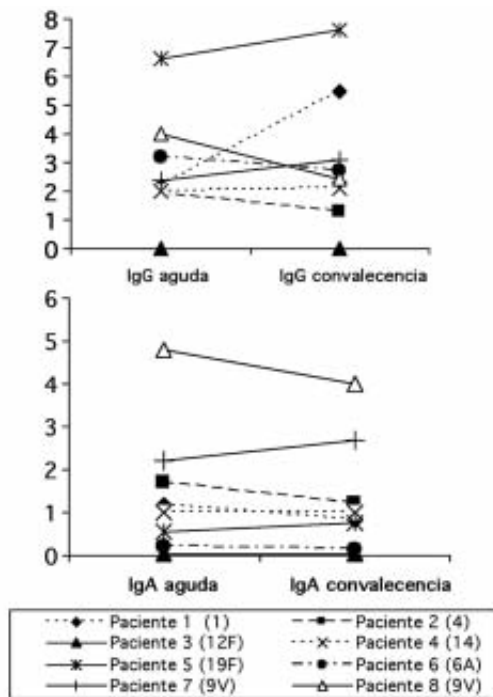


Figura 3: Niveles de anticuerpos IgG e IgA específicos, durante la fase aguda y de convalecencia en los pacientes con serotipo de neumococo conocido.

Los pacientes sin patología respiratoria mostraron una tendencia a tener un aumento de las medias de niveles de anticuerpos IgA específicos para todos los serotipos, en comparación con los pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes (Tabla 4).

Sólo se observó una correlación positiva entre las IgG e IgA específicas para los siguientes grupos y serotipos: casos <65 años para los serotipos 1 (coeficiente de Pearson 0,47, p = 0,03), 23F (coeficiente de Pearson 0,46, p = 0,04) y 6B (Pearson coeficiente de 0,46, p = 0,03); controles <65 años para los serotipos 3 (coeficiente de Pearson 0,65, p = 0,001) y 14 (coeficiente de Pearson 0,52, p = 0,01); controles de ≥ 65 años para el serotipo 5 (coeficiente de Pearson 0,54, p = 0,02), y los casos sin enfermedad respiratoria de

Serotipo	Sin patología respiratoria (n=21)	Con patología respiratoria (n=19)	P:
IgG (µg/mL)	Media (DE)	Media (DE)	
IgA (µg/mL)	Media (DE)	Media (DE)	
1	2,38 (3,81)	2,83 (3,84)	NS
	1,14 (3,85)	0,20 (0,17)	NS
3	1,67 (1,69)	1,67 (2,36)	NS
	3,04 (2,19)	2,29 (2,12)	NS
4	1,98 (1,44)	2,52 (3,53)	NS
	1,52 (1,96)	1,21 (0,99)	NS
5	3,81 (2,11)	4,02 (2,99)	NS
	1,46 (1,67)	1,09 (0,87)	NS
14	4,42 (2,83)	4,15 (2,2)	S
	1,77 (2,37)	0,68 (0,87)	NS
19F	7,04 (4,79)	8,17 (7,53)	NS
	5,81 (9,79)	1,65 (1,34)	NS
23F	5,98 (8,31)	9,99 (15,82)	NS
	7,48 (10,81)	3,73 (3,06)	NS
6B	11,12 (8,08)	12,12 (7,66)	NS
	1,36 (1,37)	0,92 (0,97)	NS
7F	1,50 (2,08)	1,19 (0,94)	NS
	0,90 (1,09)	0,47 (0,35)	NS
18C	2,85 (1,6)	4,22 (3,45)	NS
	1,35 (1,82)	0,69 (0,75)	NS
9V	1,96 (1,96)	2,15 (2,22)	NS
	3,67 (3,35)	2,59 (2,69)	NS

Tabla 4. Medias de los niveles de anticuerpos IgG e IgA específicas entre los pacientes con y sin patología respiratoria de base para todos los serotipos analizados.

base para el serotipo 1 (coeficiente de Pearson 0,57, p = 0,006).

IgG e IgA específicas en los pacientes con serotipo conocido y suero de fase aguda y convalecencia:

Los serotipos responsables de la NACN en los 8 casos con muestras de suero en fase aguda y de convalecencia fueron: 1, 4, 12F, 14, 19F, 6A, y 9V (2 casos).

Todos, excepto el paciente infectado por el serotipo 12F, tenían un nivel de anticuerpos IgG específicos ≥ 1 mg/mL en fase aguda. Sólo en 4 pacientes (infectados por los serotipos 1, 14, 19F y 9V) el título de anticuerpos IgG específicos en el suero de convalecencia aumentó, pero únicamente el paciente infectado por el serotipo 1 duplicó el valor basal. En los restantes 4 casos, el valor basal, se mantuvo estable o incluso mostró una tendencia a disminuir (Figura 3).

Tres pacientes mostraron un aumento de los niveles de IgA en la fase de convalecencia, y sólo 1 de ellos (infectado por el serotipo 12F) duplicó el título de fase aguda. Sin embargo, en ese caso, tanto los valores de fase aguda como los de convalecencia (Figura 3), fueron muy bajos (0,02 y 0,04 mg/mL respectivamente).

Discusión

En este estudio de pacientes adultos no vacunados con NACN, después de la autorización de la PCV-7, se observó que en la mayoría de ellos los niveles séricos de anticuerpos naturales IgG específicos fueron, en general, altos para casi todos los serotipos incluidos en la PCV - 7, especialmente para 6B, 23F y 19F. Considerando un nivel de IgG ≥ 1 mg/ml como protector, la mayoría de los pacientes con NACN mostró estar protegido de forma natural contra la mayoría de los serotipos de la vacuna, con un menor porcentaje para los serotipos 4 y 9V.

Aunque la PCV-7 no se recomienda para niños sanos en España, su uso se ha generalizado entre los niños menores de 2 años, porque la mayoría de los pediatras en base a los datos publicados y, a propuesta de la Asociación Española de Pediatría ha recomendado la vacunación ¹⁸. Sin embargo, se estima que el número de niños vacunados en Mallorca ha sido bastante bajo, según los datos facilitados por la Dirección General de Farmacia, Conselleria Salut i Consum (Govern Balear), la tasa de vacunación en el período 2002-2007 fue de 112,3 vacunas/1000 niños menores de 5 años aumentando al final del periodo a 246/1000. Si aceptamos 1 mg/mL como título protector, y teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con NACN en nuestra población, mostraron niveles altos de anticuerpos IgG específicos para la mayoría de los serotipos de la PCV-7, parece poco probable que la vacunación masiva de la población pediátrica tuviera un impacto significativo sobre el riesgo de NACN en pacientes adultos. Esto contrasta con observaciones de otros estudios en que la vacunación masiva de la población pediátrica con la vacuna PCV-7 dio lugar a una disminución de la tasa de ENI en pacientes ancianos ^{6,7}.

En los grupos de individuos más jóvenes al comparar casos y controles, tanto los niveles medios de anticuerpos IgG como en el porcentaje de individuos con los niveles basales de IgG ≥ 1 mg/mL fueron superiores para los casos en 6 de los 7 serotipos de la vacuna, pero estas diferencias mostraron una tendencia a desaparecer en los grupos de mayor edad. Aunque este hallazgo contrasta con observaciones anteriores ¹⁹⁻²², las diferencias en el grado de exposición a los PCN, durante toda la vida, probablemente más alta entre los pacientes con NACN, podría ser una explicación para este hallazgo. Hay varios mecanismos involucrados en la adquisición de anticuerpos naturales contra los diferentes serotipos de neumococo.

Aunque un estudio preliminar, utilizando una técnica sin absorción previa del PCN del serotipo 22F, no encontró ninguna relación entre el estado de portador nasofaríngeo y el incremento de anticuerpos IgG específicos ²³, esta hipótesis es admisible en base de un estudio prospectivo que incluyó a niños en edad preescolar y sus respectivas familias ¹², entre militares ¹³, y en una cohorte española de niños con enfermedades pulmonares crónicas subyacentes o recurrentes ¹⁴. Episodios anteriores de infección de las vías respiratorias o ENI pueden contribuir al perfil inmunológico en diferentes situaciones clínicas. Un aumento del título de IgG frente al PCN del serotipo infectante se observó en 63% de los pacientes tras un episodio de la neumonía neumocócica, tasa de respuesta que fue similar a la de individuos control después de la vacunación neumocócica ¹¹. Menos probable es la existencia de reacciones cruzadas con polisacáridos de diferentes bacterias como estafilococos ²⁴.

Es importante destacar que en 3 de los serotipos emergentes en España (1, 3 y 7F) el porcentaje de pacientes teóricamente protegidos fue menor, siendo la excepción del serotipo 5. Los adultos hospitalizados por ENI en Barcelona durante tres periodos diferentes (antes de la PCV-7 y en fase temprana o tardía tras la generalización de la PCV-7) se observó un aumento en la incidencia de las infecciones causadas por los serotipos no incluidos en la PCV-7, principalmente 1, 5, 7F, 12F, 19A, 22F y 24 ²⁵. Algunos de estos serotipos pueden ser más agresivos, como lo demuestra el incremento de empiema paraneumónico pediátrico observado en España, principalmente debido a los serotipos no incluidos en la PCV-7, en especial el serotipo 1 ²⁶. En nuestro medio también se observó un aumento del porcentaje de adultos con NACN que desarrollaron empiema paraneumónico, desde el 2,3% en el período 2001-2002 al 6,4% en 2006-2007 ($p < 0,05$), aunque no disponemos de datos sobre los serotipos responsables (datos no publicados). Está por determinar el papel de las nuevas vacunas conjugadas (9 -, 11 - y 13-valentes) sobre la epidemiología de la ENI, ya que incluyen algunos de estos serotipos emergentes.

Cabe destacar que los pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes tenían niveles más altos de anticuerpos IgG específicos para todos los PCN incluidos en la vacuna conjugada y dos de los emergentes (serotipos 1 y 5). La explicación más plausible es una mayor exposición antigénica, debido a infecciones neumocócicas recurrentes.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin trastornos respiratorios, no se pudo explicar por factores como la edad, el sexo, el tabaco, el consumo de alcohol, NACN anterior u otras comorbilidades (datos no mostrados). Aunque no tenemos datos sobre el uso intermitente de corticosteroides para todos los pacientes, dado que la mayoría de ellos eran pacientes con EPOC o asma, se puede especular que una discreta hipogammaglobulinemia secundaria, inducida farmacológicamente, podría ser en parte responsable de la ausencia de diferencias significativas.

Se observó que los pacientes jóvenes tendían a tener niveles medios más elevados de IgA específicas para todos los serotipos que los correspondientes controles jóvenes, ancianos y personas con enfermedad pulmonar subyacente. También es de destacar que en el análisis de correlación sólo se observaron relaciones anecdóticas entre las IgG e IgA específicas. Existen pocos datos en la literatura médica sobre el papel de la IgA sérica en la defensa contra el neumococo, pero la IgA puede reaccionar con el PCN, activa el complemento e interviene en la opsonofagocitosis de la bacteria ¹⁶. Sin embargo, no todas las formas moleculares de IgA tienen la misma eficacia, siendo las formas polimérica y secretora de IgA las que principalmente intervienen en la unión, aglutinación y opsonofagocitosis dependiente del complemento de *Streptococcus pneumoniae* ²⁷. Hemos podido observar respuestas de IgA deficientes a la vacuna polisacárida neumocócica 23-valente (PPV-23) en pacientes con infección VIH con infecciones respiratorias bacterianas recurrentes ²⁸. Se observó un menor aumento de niveles de IgM e IgA específicas en comparación con la IgG en niños después de recibir una vacuna conjugada neumocócica que incluía el serotipo 6B ²⁹. Al estudiar la disminución de la función inmunitaria con la edad avanzada, los niveles de IgA sérica fueron mayores en los ancianos que en los controles sanos más jóvenes ²⁰, pero otros estudios muestran una elevada variabilidad ³⁰⁻³³. Las elevaciones de anticuerpos policlonales de diferentes tipos pueden ser el resultado de la exposición acumulada a distintos antígenos en el tiempo, el aumento de la exposición en mucosas, o a alteraciones de activación de las células B. Se necesitan más investigaciones para aclarar el papel exacto de la IgA en la defensa contra el neumococo, pero en base a resultados aquí presentados y los mencionados estudios, es probable que la importancia de la IgA sea variable según la forma molecular, la edad o la comorbilidad del paciente, y seguramente para serotipos diferentes.

Se pueden extraer algunas conclusiones importantes en el subgrupo de pacientes con NACN con sueros en fase aguda y convalecencia y cuyo serotipo responsable fue conocido. En primer lugar, tomados individualmente, los niveles de anticuerpos naturales en la fase aguda no son un buen predictor del riesgo de desarrollar una NACN por un determinado serotipo, y que el nivel de IgG específica de 1 mg/mL no puede ser considerado como umbral válido de protección en este contexto. En segundo lugar, tal como sucede en individuos vacunados, el grado de aumento de los anticuerpos naturales después de una infección por un serotipo determinado es variable entre diferentes individuos. Se puede argumentar que otros factores importantes en la defensa frente al neumococo, como la afinidad de los anticuerpos o la capacidad opsonofagocítica dependiente del complemento, no han sido estudiados. En un estudio previo, los anticuerpos en suero de pacientes ingresados por neumonía neumocócica mostraban una pobre capacidad de opsonización frente al serotipo infectante en comparación con la de los sujetos colonizados, individuos control con niveles de IgG después de la vacunación ≥ 5 mg/mL a 5 serotipos, y una mezcla de sueros de referencia ¹¹. Para comparar los niveles de anticuerpos entre los diferentes grupos, hemos optado por un umbral (≥ 1 mg/mL) que puede ser discutible, porque los niveles de anticuerpos protectores frente a la infección neumocócica no han sido establecidos y, posiblemente, pueden variar para los anticuerpos naturales, los anticuerpos post-vacunación o para cada serotipo ³⁴. En ratas lactantes inmunizadas una concentración de anticuerpos en suero serotipo específica de 0,1-1,15 mg/ml redujo la mortalidad, excepto para el serotipo 14, que requirió 2,32 mg/mL ³⁵. En inmunodeficiencias primarias se define como respuesta adecuada a la vacuna un aumento de al menos 4 veces del valor basal o un título post-vacunación $\geq 1,3$ mg/ml ³⁶, aunque títulos elevados antes de la inmunización no necesariamente impiden el incremento de 4 veces o más tras la vacunación ³⁷. Una limitación de este estudio es el reducido tamaño muestral, pero los estrictos criterios de inclusión con el fin de garantizar un correcto diagnóstico de la NACN supusieron una dificultad para reclutar pacientes. Los individuos estudiados aquí son una población de alto riesgo para desarrollar otro episodio con posterioridad ³⁸, y los que se pueden beneficiar de la vacunación.

Al estratificar los casos por la presencia o no de bacteriemia no se observaron diferencias con los aquí descritos para toda la población (datos no mostrados).

Otras limitaciones son la falta de un suero de convalecencia y el serotipado de las cepas de neumococo para todos los casos.

En vista de estos resultados podemos concluir que las personas en riesgo de presentar una NACN tienen altos niveles de anticuerpos naturales frente a la mayoría los serotipos de la PCV-7, sobre todo los ancianos y pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes, y que el nivel de anticuerpos naturales en individuos sanos aumenta con la edad. Sin embargo los niveles de anticuerpos naturales frente a algunos serotipos emergentes no incluidos en la PCV-7 son menores. El nivel de anticuerpos naturales durante la fase aguda de una NACN no es un buen predictor del riesgo de desarrollar esta infección y que las respuestas serológicas después de un episodio de NACN son variables entre diferentes individuos y serotipos. Hacen falta más estudios para aclarar el papel de la IgA específica en la infección neumocócica.

Bibliografía

- 1- Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: Results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997, 157: 1709-18.
- 2- Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections. Incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985, 7: 133-42.
- 3- Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk-factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986, 146: 2179-85.
- 4- Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: Results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 590-5.
- 5- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005, 294: 2043-51.
- 6- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003, 348: 1737-46.
- 7- Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007, 44: 1569-76.
- 8- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006, 354: 1455-63.
- 9- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006, 295: 1668-74.
- 10- Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000-2005). Impact of the conjugate vaccine. *Med Clin (Barc)* 2007, 129: 41-5.
- 11- Musher DM, Phan HM, Watson DA, Baughn RE. Antibody to capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* at the time of hospital admission for pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2000, 182: 158-67.
- 12- Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: A longitudinal household study. *J Infect Dis* 2005, 192: 387-93.
- 13- Musher DM, Groover JE, Reichler MR, et al. Emergence of antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* during outbreaks of pneumonia: Association with nasopharyngeal colonization. *Clin Infect Dis* 1997, 24: 441-6.
- 14- Navarro D, Escribano A, Cebrian L, Gimeno C, Garcia-Maset L, Garcia-De-Lomas J. Type-specific antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide acquired either naturally or after vaccination with Prevenar in children with underlying chronic or recurrent lung diseases. *Clin Vaccine Immunol* 2006, 13: 665-70.
- 15- Esposito S, Droghetti R, Faelli N, et al. Serum concentrations of pneumococcal anticapsular antibodies in children with pneumonia associated with *Streptococcus pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 1261-4.
- 16- Janoff EN, Fasching C, Orenstein JM, Rubins JB, Opstad NL, Dalmasso AP. Killing of *Streptococcus pneumoniae* by capsular polysaccharide-specific polymeric IgA, complement, and phagocytes. *J Clin Invest* 1999, 104: 1139-47.
- 17- Wernette CM, Frasch CE, Madore D, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003, 10: 514-9.
- 18- de Aristegui Fernandez J, Corretger Rauet JM, Garcia Martin F, et al. Pneumococcal disease and its prevention. The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *An Esp Pediatr* 2002, 56: 79-90.

- 19- Ruben FL, Uhrin M. Specific immunoglobulin-class antibody-responses in the elderly before and after 14-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1985, 151: 845-9
- 20- Carson PJ, Nichol KL, O'Brien J, Hilo P, Janoff EN. Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients. *Arch Intern Med* 2000, 160: 2017-24.
- 21- Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med* 1994, 154: 2209-14.
- 22- Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. Prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993, 17: 66-73.
- 23- Gwaltney JM, Sande MA, Austrian R, Hendley JO. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. 2. Relation of transfer of *Streptococcus pneumoniae* to incidence of colds and serum antibody. *J Infect Dis* 1975, 132: 62-8.
- 24- Heidelberger M. Cross-reactions of polysaccharides of staphylococci and streptococci in antipneumococcal and other antisera. *Mol Immunol* 1984, 21: 1011-3.
- 25- Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, et al. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease among Adult Patients in Barcelona Before and After Pediatric 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 57-64.
- 26- Obando I, Munoz-Almagro C, Arroyo LA, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:1390-7.
- 27- Fasching CE, Grossman T, Corthesy B, Plaut AG, Weiser JN, Janoff EN. Impact of the molecular form of immunoglobulin A on functional activity in defense against *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2007, 75: 1801-10.
- 28- Payeras A, Martinez P, Mila J, et al. Risk factors in HIV-1-infected patients developing repetitive bacterial infections: toxicological, clinical, specific antibody class responses, opsonophagocytosis and Fc gamma RIIa polymorphism characteristics. *Clin Exp Immunol* 2002, 130: 271-8.
- 29- Sigurdardottir ST, Vidarsson G, Gudnason T, et al. Immune responses of infants vaccinated with serotype 6B pneumococcal polysaccharide conjugated with tetanus toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997, 16: 667-74.
- 30- Paganelli R, Quinti I, Fagiolo U, et al. Changes in circulating B-cells and immunoglobulin classes and subclasses in a healthy aged population. *Clin Exp Immunol* 1992, 90: 351-4.
- 31- Saltzman RL, Peterson PK. Immunodeficiency of the elderly. *Rev Infect Dis* 1987, 9: 1127-39.
- 32- Miller RA. The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 1996, 273: 70-4.
- 33- Hallgren HM, Bergh N, Rodysill KJ, O'leary JJ. Lymphocyte proliferative response to PHA and anti-CD3/Ti monoclonal-antibodies, T-cell surface marker expression, and serum IL-2 receptor levels as biomarkers of age and health. *Mech Ageing Dev* 1988, 43: 175-85.
- 34- Wuorimaa T, Kayhty H. Current state of pneumococcal vaccines. *Scand J Immunol* 2002, 56: 111-29.
- 35- Stack AM, Malley R, Thompson CM, Kobzik L, Siber GR, Saladino RA. Minimum protective serum concentrations of pneumococcal anti-capsular antibodies in infant rats. *J Infect Dis* 1998,177: 986-90.
- 36- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 94: S1-S63.
- 37- Hare ND, Smith BJ, Ballas ZK. Antibody response to pneumococcal vaccination as a function of preimmunization titer. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123: 195-200.
- 38- Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin M, Scaliatomba G, Giesecke J. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet* 1992, 340: 396-7.