

Esplenectomía y riesgo de sepsis

Se busca estimar el riesgo de sepsis a largo plazo en pacientes que fueron previamente sometidos a esplenectomía, antes, durante y después de la implementación de vacunación rutinaria contra bacterias encapsuladas.

Desarrollo

Introducción

El bazo es importante en la defensa contra las infecciones bacterianas, y se reconoce que su remoción aumenta el riesgo de ciertas infecciones [1]. Además de la infección fulminante postesplenectomía, una condición a menudo fatal causada principalmente por bacterias encapsuladas [2-7], los pacientes que han sido sometidos a esplenectomía pueden tener también un riesgo elevado para otras infecciones bacterianas serias [4-11].

Dado que la esplenectomía es aun realizada comúnmente por indicaciones no traumáticas como, por ejemplo, esplenomegalia o condiciones hemolíticas [6], y que sigue siendo necesaria en un subconjunto de pacientes de trauma para prevenir o tratar un shock hemorrágico [9], la prevalencia de la asplenia no es despreciable [12].

Dada la susceptibilidad aumentada de los pacientes asplénicos para la infección, que se presume para toda la vida, aunque con el riesgo más alto observado poco después de la esplenectomía [7,11,13], las guías recomiendan la educación del paciente, vacunación contra neumococos, H. Influenzae y meningococos y, en algunas instancias, también la profilaxis antibiótica de rutina [5,14].

No obstante, la extensión con que esas medidas – particularmente la vacunación – reducen verdaderamente el riesgo de sepsis, permanece oscura. Aunque numerosos estudios han evaluado la respuesta de anticuerpos como un marcador subrogante de la eficacia de la vacunación, sólo un estudio retrospectivo de cohorte involucrando a 318 pacientes, identificó una asociación entre la vacunación y la disminución del riesgo de infección fulminante postesplenectomía [15].

Por lo tanto, los autores de este trabajo buscaron estimar el riesgo de sepsis a largo plazo en pacientes que fueron previamente sometidos a esplenectomía, antes, durante y después de la implementación de vacunación rutinaria contra bacterias encapsuladas. Partieron de la hipótesis de que, después de ajustar por diferencias en el tiempo y características de los pacientes, el lapso después de la implementación de la vacunación de rutina debería estar asociado con una reducción en la hospitalización y muerte debidas a sepsis.

Métodos

Origen de los datos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de la población de Suecia desde 1970 hasta 2009. Se comprobaron tanto las esplenectomías como la ocurrencia de sepsis a través del registro nacional de pacientes de Suecia, que registra datos de hospitalización en Suecia desde 1964 [16].

Los datos incluyeron: número nacional de registro del paciente, que permite la vinculación entre los registros nacionales suecos, así como datos de admisión y egreso, diagnósticos de egreso (codificados de acuerdo con las versiones suecas de la International Classification of Diseases [ICD], revisiones 8-10), y procedimientos quirúrgicos. Utilizando los números de registro nacional, se vinculó el registro del

paciente con el registro nacional de causas de muerte, así como con el registro de migraciones externas para los datos de emigración [17].

La población en estudio incluyó a todos los pacientes egresados con un código de procedimiento para esplenectomía entre 1970 y 2009. Entre 1970 y 1996, se usaron los códigos de registro 5610 y 5611 (Swedish Classification of surgical Procedures, 6^o revisión) y, desde 1997 hasta el presente, los códigos JMA00, JMA10, JMA11 y JMA20 (Swedish Classification of Surgical Procedures, versión 1.9).

Se **excluyeron** a los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía total (por ejemplo, esplenorrafia o embolización) [16,17]. Se definió la ocurrencia de sepsis como egreso subsecuente con diagnóstico de sepsis (ICD-8/9: 036 y 038; ICD-10: A39, A40 y A41). De acuerdo con las normas típicas de codificación en Suecia, un diagnóstico de sepsis debería ser codificado para una hospitalización determinada, si el médico documenta ese diagnóstico y si afecta el manejo, evaluación o tratamiento del paciente.

Para inferir la indicación para la esplenectomía, se usaron los diagnósticos de egreso y códigos para causa externa de lesión, del registro de hospitalización primaria. Se asumió como esplenectomizados a los pacientes con un diagnóstico de egreso de trauma no iatrogénico sometido a esplenectomía debida a lesión traumática. Entre los pacientes sin trauma, se asumió a aquellos con un diagnóstico concurrente de enfermedad maligna hematológica, sometida a esplenectomía por aquellas indicaciones respectivas. Para los pacientes sin trauma, con múltiples diagnósticos que podrían cumplir con los criterios para varios grupos de diagnóstico, se usó el orden de los códigos de egreso. Se asignó a los pacientes restantes a una quinta categoría “otra”.

Análisis estadísticos

Para minimizar los efectos directos de la cirugía y la indicación, per se, se consideró comenzar el seguimiento a los 180 días después del egreso de la hospitalización primaria [13]. Se consideró extender el seguimiento alejado hasta la muerte, emigración o fin de la información registrada (31 de diciembre de 2009), lo que ocurriera primero. No se incluyeron en el análisis a los pacientes que fallecieron o que fueron censados (por ej., emigrados o que alcanzaron el final de la información del registro) dentro de los 180 días del primer egreso.

Se expresaron los riesgos relativos de sepsis en pacientes que habían sido sometidos a una esplenectomía previa, comparados con la población general, como tasa estandarizada de incidencia (TEI), esto es, la relación entre el número observado de hospitalizaciones por sepsis y el número esperado. Se calcularon los números esperados multiplicando el período de 1 año calendario, edad y tiempo de seguimiento específico por sexo en la cohorte, con la incidencia correspondiente en la población general.

También se calcularon las tasas estandarizadas de mortalidad (TEM) por sepsis. Se computó la incidencia específica por edad, sexo y período calendario de hospitalización por sepsis y muerte debida a sepsis, para una extracción completa del registro del paciente, con el tamaño de la población de fondo, adaptado para que coincidiera con el tamaño de los condados que contribuyeron con datos del registro del paciente en ese momento.

Se determinaron los intervalos de confianza (IC) para la TEI y TEM, bajo la presunción que los números observados seguían una distribución de Poisson [18]. Fueron permitidos pacientes que acumulaban múltiples eventos de resultado. Se calcularon las TEI global y estratificada por indicación, sexo, edad al momento de la esplenectomía, período del seguimiento y período calendario de la esplenectomía. También se realizaron subanálisis restringidos a aquellos que fueron

esplenectomizados a la edad de 12 años o más jóvenes.

Se usaron 3 categorías por período calendario: 1970-1980, antes del registro de la primera vacuna para neumococos en Suecia, cuando la consciencia de mayores riesgos de infección después de la esplenectomía era baja; 1981-1993, período de transición durante el cual se introdujo la vacunación; y 1994-2009, después de la introducción de las guías nacionales para vacunación de los pacientes asplénicos, cuando la consciencia - y presumiblemente también el uso de medidas profilácticas adecuadas – fue relativamente alta [19].

Para señalar: aunque la vacuna meningocócica ha estado disponible desde la década de 1970, esa enfermedad es bastante rara en Suecia y, en consecuencia, esa vacunación habría tenido un rendimiento limitado, aún en esa población. Para la enfermedad neumocócica y por H. Influenzae, las vacunas estaban disponibles aún en los períodos tempranos, pero no alcanzaron un uso amplio hasta que se implementaron en los programas nacionales de vacunación en la infancia [19,20]. Además de la TEI, se estimó también el exceso de riesgos aditivos (ERA), como la diferencia entre el número observado de hospitalizaciones por sepsis y el número esperado, como una medición de riesgo absoluto de sepsis atribuible a la esplenectomía.

Se estimaron los ERA utilizando un modelo univariado de Poisson, con una función de enlace de identidad y el número esperado de casos como variable de exposición. Se calculó un IC del 95% utilizando pruebas de coeficiente de probabilidad.

Los autores usaron la estructura de la población en el año 2000, como referencia para la incidencia de esplenectomía estandarizada por edad y por grupo de indicaciones. También calcularon la prevalencia de la asplenia quirúrgica para el año 2009, como la relación entre el número de

pacientes vivos que habían sido sometidos a esplenectomía y el tamaño de la población.

Para permitir la comparación de los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía durante diferentes períodos calendario, entre los que la distribución de edad, sexo, indicaciones y riesgo de sepsis en la población de fondo había cambiado, se computaron también las estimaciones ajustadas de TEI, introduciendo modelos de regresión de Poisson para el número observado de hospitalizaciones por sepsis, con el logaritmo del número esperado como variable de exposición.

Los modelos incluyeron: indicación, edad al momento de la esplenectomía, sexo, año calendario de la esplenectomía y período del seguimiento alejado, con la edad y el tiempo de seguimiento, ajustadas como splines cúbicos restringidos y todas las otras como variables categóricas. Se trató al período del seguimiento como tiempo-dependiente, permitiendo que los pacientes se movieran entre categorías con el paso del tiempo.

Finalmente, se estimó la incidencia acumulada de la primera hospitalización por sepsis o muerte debida a sepsis, utilizando la macro CumIncid provista en el programa estadístico SAS, versión 9.2, tomando en cuenta a la muerte por otras causas como un riesgo de competencia [22.23]. También se estimó la mortalidad a 30 días asociada con sepsis entre los pacientes esplenectomizados, como la proporción de hospitalizaciones por sepsis donde el paciente falleció dentro de los 30 días.

Los análisis se efectuaron con el programa SAS, versión 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). El estudio fue aprobado por el comité regional de ética en Estocolmo.

Resultados

En conjunto, se identificaron 24.604 pacientes que egresaron de un hospital con un código de procedimiento para esplenectomía. Después de la exclusión de 4.472 pacientes que, o murieron o fueron censados dentro de los 180 días del primer egreso, permanecieron 20.132 pacientes. De ellos, 3.627 (18,0%) fueron sometidos a esplenectomía por trauma; 6.500 (32,3%) por enfermedad maligna no hematológica; 2.429 (12,0%) por enfermedad maligna hematológica; 3.339 (16,6%) por enfermedad hematológica no maligna; y 4.247 (21,1%) por otras indicaciones. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 6,9 años, yendo desde 15 años antes de 1981 hasta 4,1 años después de 1993.

Hubo una clara disminución con el tiempo calendario en la incidencia de esplenectomía para todas las indicaciones, excepto enfermedad hematológica no maligna. El descenso fue más pronunciado para aquellos esplenectomizados por trauma y por enfermedad maligna no hematológica. La esplenectomía por trauma y otras indicaciones exhibió un patrón similar, con disminución de la incidencia a lo largo de la década de 1980, y estable o con tasas levemente disminuidas después de eso.

De aquellos que fueron sometidos a esplenectomía durante el período en estudio, 8.731 estaban aún vivos al final de 2009, correspondiendo a una prevalencia aproximada de asplenia quirúrgica de 93 por 100.000 personas (95% IC, 92-95).

La incidencia acumulada de primera hospitalización o de muerte por sepsis, varió tanto por la indicación como por año calendario de la esplenectomía. Para los pacientes esplenectomizados por trauma, la incidencia acumulada de 10 años aumentó desde el 2,5% (95% IC: 1,8-3,5%) antes de 1981, a 3,8% (95% IC: 2,6-5,5%) después de 1993. Se observaron patrones similares también para las otras indicaciones, aunque con estimados generalmente más altos.

En total, hubo 2.243 hospitalizaciones por sepsis, correspondiendo a un aumento de casi 6 veces en el riesgo global de sepsis (TEI 5,7; 95% IC: 5,6-6,0). El riesgo de hospitalización por sepsis varió según la indicación, con el más bajo entre los pacientes de trauma (TEI 3,4; 95% IC: 3,0-3,8) y el más alto entre los pacientes con enfermedades hematológicas malignas (TEI 18; 95% IC: 16-19).

Las TEI variaron con la edad y el seguimiento alejado, con las TEI más altas entre los pacientes más jóvenes y en los períodos más tempranos del seguimiento después de la esplenectomía. Cuando se restringió a aquellos que fueron esplenectomizados a la edad de 0 a 12 años, las TEI fueron, en promedio, un poco más altas: 6,1 (95% IC: 3,3-10), 71 (95% IC: 26-154), 9,1 (95% IC: 4,2-17) y 42 (95% IC: 19-79), para aquellos esplenectomizados por trauma, enfermedad maligna hematológica, enfermedad hematológica no maligna y otras indicaciones, respectivamente.

La mortalidad global a 30 días después de una hospitalización por sepsis, fue de 17% (372 muertes después de 2.243 hospitalizaciones) y abarcó desde el 13% para los pacientes esplenectomizados por trauma, hasta el 22% para aquellos esplenectomizados por enfermedad maligna hematológica.

En conjunto, hubo 414 muertes por sepsis, resultando en una TEM global de 3,1 (95% IC: 2,1-4,3), 3,0 (95% IC: 2,3-3,8), 25 (95% IC: 21-30), 8,7 (95% IC: 6,8-11) y 5,4 (95% IC: 4,5-6,6), para trauma, enfermedad maligna no hematológica, enfermedad hematológica maligna, enfermedad hematológica no maligna y otras indicaciones, respectivamente.

En un modelo de regresión de Poisson, tomando en cuenta la edad al momento de la esplenectomía, período del seguimiento, sexo y año calendario de la esplenectomía, desapareció en forma manifiesta la

tendencia de aumento de la TEI con los últimos períodos calendario, o en el caso de aquellos que fueron sometidos a esplenectomía por condiciones hematológicas malignas y no malignas, se revirtió.

La TEI, dada aquí por una combinación de estratos, fue más baja entre los pacientes de trauma (TEI 9,1; 95% IC: 5,6-14) y más alta entre los pacientes con enfermedad hematológica maligna (TEI 60; 95% IC: 45-79). Las tendencias por la edad al momento de la esplenectomía, sexo y período de seguimiento, fueron similares en los 5 grupos de indicaciones, aunque con riesgos aumentados en los grupos de edad más joven para el trauma, enfermedad maligna no hematológica y “otros”.

El hecho de tener una o más hospitalizaciones previas por sepsis, confirió un considerable riesgo en los 5 grupos. Con la excepción de las 2 categorías hematológicas, en las que la TEI por sepsis fue más baja entre aquellos sometidos a esplenectomía en el último período (TEI 0,6; 95% IC: 0,5-0,9 y TEI 0,8; 95% IC: 0,6-1,0; para enfermedad hematológica no maligna y maligna, respectivamente), se observó una disminución no estadísticamente significativa en el riesgo de sepsis con el tiempo calendario en cualquiera de los grupos de indicaciones. En efecto, la TEI por sepsis aumentó en los últimos períodos para la enfermedad maligna no hematológica.

En general, las TEM no ajustadas siguieron patrones similares a las TEI, con un riesgo significativamente disminuido, en el último período calendario, sólo en los pacientes esplenectomizados por una enfermedad hematológica maligna.

Finalmente, hubo una variación considerable en el ERA de sepsis entre los 5 grupos de indicaciones, en relación con la población de fondo, con el ERA más bajo observado en los pacientes de trauma (27 casos por 10.000 personas/años; 95% IC: 23-32) y el ERA más alto para los pacientes sometidos a esplenectomía por enfermedad hematológica maligna. Los

ERA aumentaron con el período calendario para todos los 5 grupos de indicaciones. En un subanálisis de pacientes de trauma esplenectomizados después de 1993, el ERA para sepsis durante los primeros 2 años de seguimiento, fue de 83 casos por 100.000 personas/años (95% IC: 41-143).

Discusión

A pesar de los avances en el manejo no operatorio de la lesión esplénica traumática, así como en el tratamiento de enfermedades hematológicas y malignas, la esplenectomía sigue siendo un procedimiento relativamente común. Debido al riesgo aumentado de infecciones con riesgo de vida en los pacientes asplénicos, las guías recomiendan vacunación contra un rango de bacterias. Aunque esa práctica puede disminuir los riesgos para esos grupos vulnerables [11,24], la extensión del descenso no está clara.

En este trabajo se han utilizado datos del registro nacional de pacientes de Suecia, para estudiar los riesgos de sepsis a largo plazo después de la esplenectomía. Globalmente, se halló un riesgo seis veces mayor comparado con la población general, aunque con considerable variación entre las indicaciones, así como con el tiempo y la edad. Los autores hipotetizaron que debería haber una clara reducción en el número de hospitalizaciones por sepsis con el paso del tiempo, reflejando la implementación de los programas de vacunación.

Sin embargo, aún cuando se contabilizaron las diferencias entre aquellos que fueron sometidos a esplenectomía en los períodos temprano y tardío, observaron esa reducción sólo en los pacientes esplenectomizados por enfermedad hematológica maligna y no maligna. Para las otras indicaciones, las TEI permanecieron estables en el tiempo.

Los autores hipotetizaron que si la vacunación y otras medidas

profilácticas no eran efectivas, el riesgo de sepsis, en relación con la población de fondo, podría permanecer sin cambio durante el período en estudio. Aunque el modelo multivariado no reveló ningún cambio de la TEI sobre el período calendario para 3 de los grupos de indicaciones, existen varias explicaciones posibles para ese hallazgo.

Aunque los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía tienen claramente un riesgo aumentado de sepsis, ese riesgo es considerado más pronunciado para ciertos agentes infecciosos. Dado que la codificación en el registro del paciente fue generalmente bastante inespecífica (concordante con el hallazgo de que la mortalidad a 30 días asociada con la hospitalización por sepsis – 3% al 22% – fue menor que lo que puede ocurrir típicamente con la sepsis fulminante postesplenectomía), los autores no pudieron estimar el riesgo atribuible a una bacteria específica, tal como los organismos encapsulados.

Por lo tanto, es posible que una verdadera reducción haya sido oscurecida si hubo un aumento concomitante en la sepsis debida a otros microorganismos, para los que la vacunación probablemente no tiene efecto. Similarmente, es posible que la incidencia generalmente declinante de la esplenectomía, resultara en una prevalencia más alta de otros factores de riesgo para la sepsis (por ej., estilo de vida o comorbilidades), entre aquellos sometidos a esplenectomía en años recientes, comparado con los primeros períodos.

Los autores especularon que esos efectos podrían ser presumiblemente más grandes para los grupos de enfermedad hematológica maligna y no maligna, en los que ha habido cambios considerables en las indicaciones para la esplenectomía, pero podrían haber ocurrido también para los pacientes de trauma. En consecuencia, pudieron haber subestimado posibles ganancias por una profilaxis mejorada.

Por lo tanto, es sorprendente que no observaran una reducción en las TEI con el tiempo, entre aquellos que fueron sometidos a esplenectomía por cáncer, como en los pacientes hematológicos. Análogamente, probablemente ha habido cambios en la naturaleza y manejo de la población de pacientes de trauma con el tiempo; no obstante, considerando que los efectos del tratamiento en los pacientes de trauma tienen menor probabilidad de extenderse más allá de los primeros 6 meses del seguimiento, los grandes aumentos de riesgo vistos en la población de pacientes de trauma son destacables.

Idealmente, los autores deberían haber comparado la incidencia de sepsis en los pacientes de trauma sometidos a esplenectomía con aquellos que no fueron esplenectomizados, emparejados para obtener similares lesiones, comorbilidades y características del estilo de vida. Como no tuvieron acceso a tal grupo de comparación, no fueron capaces de estimar con precisión, la proporción de riesgo aumentado de sepsis que es verdaderamente atribuible a la esplenectomía.

Entre tanto, datos de una investigación danesa en donde esos grupos de comparación estaban disponibles, sugieren que aunque las TEI iniciales son considerablemente más bajas cuando se usó un grupo no esplenectomizado emparejado por indicación, las tasas de infección permanecieron elevadas, aun con un seguimiento a largo plazo [7].

En general, se observó una incidencia cada vez mayor de hospitalización por sepsis con el período calendario. Aunque eso puede representar parcialmente un verdadero aumento de la incidencia de la sepsis, una porción considerable de ese incremento puede deberse a mejoras en el diagnóstico y la codificación.

Por lo tanto, los autores la han considerado inadecuada para realizar sólo una comparación interna dentro de la cohorte de pacientes sometidos a esplenectomía. En su lugar, basaron la comparación en la edad, sexo y

período calendario emparejado con población externa de fondo. Aunque eso compensa en gran medida los efectos de las tendencias seculares, también dificulta la interpretación de los riesgos aditivos.

Entre los pacientes de trauma incluidos en este estudio, los autores observaron el no efecto de la sepsis sobre una escala relativa, con una TEI ajustada de 0,9, comparando el último período con el primero, pero todavía un aumento en la ocurrencia de sepsis, desde 22 casos adicionales por 100.000 personas/años antes de 1981, a 42 casos adicionales después de 1993. Aunque aparentemente es una indicación de que el riesgo asociado con la esplenectomía ha aumentado, los autores postulan que, a causa de la tendencia secular de mayor incidencia/codificación de sepsis, es más conveniente la estimación del riesgo relativo.

No obstante, los estimados del riesgo absoluto pueden ser aún informativos aquí, porque proporcionan información sobre los riesgos reales de los pacientes que han sido sometidos a esplenectomía. Por ejemplo, un riesgo aditivo de 83 casos por 10,000 personas/años durante los primeros 2 años, entre los pacientes actuales de trauma, se traduce en 1 caso adicional de sepsis por 60 pacientes esplenectomizados en 2 años.

En consecuencia, los pacientes con esplenectomía tienen un riesgo considerable para la sepsis. Además, la intensidad diagnóstica pudo haber sido más alta entre los pacientes sometidos a esplenectomía, que en la población de fondo comparable, lo que podría resultar en un desvío de detección, y el grado de ese desvío pudo haber aumentado con el tiempo.

Solo se puede especular sobre la extensión de ese defecto, pero dado el patrón similar de los análisis de mortalidad, que debería estar menos sujeto a ese sesgo, parece que no puede explicarse completamente la asociación observada. De manera importante: en un estudio danés en donde se hicieron ajustes detallados por comorbilidad, se vio un pequeño efecto sobre los estimados de riesgo relativo [7].

Las fortalezas claves de este análisis incluyen el gran tamaño de la muestra, diseño basado en población y confianza en los registros nacionales de alta calidad [16], que en conjunto aseguran tanto un poder estadístico adecuado como un seguimiento alejado completo.

Por lo tanto, los autores fueron capaces de proporcionar no sólo las estimaciones de las tasas altas actuales de sepsis en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, sino también mostrar que las estrategias actuales de vacunación pueden no ser suficientes. Aunque los datos no incluyen el estado de vacunación a nivel paciente, los autores sospechan que la vacunación de los pacientes esplenectomizados después de 1994, fue suficientemente común para esperar que el riesgo de sepsis pudiera disminuir.

Desde 1994, ha existido una recomendación nacional en Suecia de vacunación para los pacientes que fueron esplenectomizados. Para 1996, Suecia tenía la quinta tasa más alta de vacunación neumocócica entre los países desarrollados [19], y estudios en otros países del oeste de Europa con tasas comparables o más bajas de vacunación neumocócica que Suecia, tales como el Reino Unido, Holanda, Dinamarca y España, reportaron tasas de vacunación de pacientes, que habían sido esplenectomizados, del 40% al 88% [25-28].

La utilización de datos desde la década de 1970, o antes, aseguró que se pudiera incluir un grupo de pacientes que, decididamente, no había sido vacunado en conjunción con su esplenectomía, pero pudo haber introducido también variabilidad en la mezcla de casos, que no puede ser explicada completamente por los autores. Además, sus observaciones pueden no extrapolarse directamente a otros escenarios, en donde la adhesión a la vacunación puede haber sido mejor, o en donde se usan otras medidas profilácticas. Sin embargo, si la falta observada de una

asociación refleja una pobre eficacia de la vacunación, estos resultados pueden ser relevantes en otras partes.

Conclusión

En este estudio, los autores mostraron que tanto el riesgo de hospitalización como el de muerte por sepsis, están aumentados en pacientes sometidos previamente a esplenectomía. Aunque los riesgos elevados parecen ser impulsados principalmente por la indicación para la esplenectomía, no han descendido desde la implementación de la vacunación de rutina, excepto entre los pacientes esplenectomizados por enfermedad hematológica maligna y no maligna.

Las razones posibles para la falta de descenso incluyen la no adhesión a las guías de vacunación y la falla de las vacunas, pero la ausencia de datos clínicos detallados hizo difícil, para los autores, desenredar esos efectos de la posibilidad de un aumento compensatorio en la intensidad del diagnóstico. No obstante, dada la magnitud del aumento de los riesgos para la hospitalización y la muerte por sepsis y el hecho de que los riesgos no han disminuido con el tiempo, recomiendan reevaluar la eficacia de las estrategias profilácticas actuales y, si la vacunación es eficaz, reforzar su aplicación rutinaria en los pacientes susceptibles.