

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Prevención de Exacerbaciones de las Enfermedades
Respiratorias Crónicas con la vacunación
antineumocócica conjugada de 13 serotipos.**

Don Alexis Enrique Morales Boscan

Salamanca 2017

Dr. D. Miguel Barrueco Ferrero, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Salamanca:

CERTIFICA

Que la presente Tesis para optar al grado de Doctor, titulada “Prevención de Exacerbaciones de las Enfermedades Respiratorias Crónicas con la vacunación antineumocócica conjugada de 13 serotipos” que presenta el licenciado en Medicina y Cirugía Don Alexis Enrique Morales Boscan ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca bajo mi dirección, reúne a mi juicio, originalidad y contenidos suficientes y cumple todos los criterios exigidos para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador. Considerando que constituye un trabajo de Tesis, autorizo su presentación ante la Comisión del Tercer Ciclo de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firmo la presente en Salamanca a 8 de Febrero de 2017.

Fdo. Dr. D. Miguel Barrueco Ferrero

Dr. D. Miguel Ángel Hernández Mezquita, Medico Neumólogo del Hospital Universitario de Salamanca:

CERTIFICA

Que la presente Tesis para optar al grado de Doctor, titulada “Prevención de Exacerbaciones de las Enfermedades Respiratorias Crónicas con la vacunación antineumocócica conjugada de 13 serotipos” que presenta el licenciado en Medicina y Cirugía Don Alexis Enrique Morales Boscan ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca bajo mi dirección, reúne a mi juicio, originalidad y contenidos suficientes y cumple todos los criterios exigidos para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador. Considerando que constituye un trabajo de Tesis, autorizo su presentación ante la Comisión del Tercer Ciclo de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firmo la presente en Salamanca a 8 de Febrero de 2017.

Fdo. Dr. D. Miguel Ángel Hernández Mezquita

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a **Dios** que esta sobre todas las cosas, quien me capacita constantemente para toda buena obra.

Al **Dr. Miguel Barrueco Ferrero**, agradezco mucho su experiencia, confianza, sacrificio y entrega para que este trabajo fuera logrado, ha sido un gran placer trabajar con Ud.

Al **Dr. Miguel Ángel Hernández Mezquita**, quien con su paciencia, conocimientos y constancia me estimuló como adjunto y codirector para ser un médico impetuoso en la búsqueda de la excelencia.

Al **Dr. Luis Palomo Cobos** quien, en las primeras fases de este estudio, me orientó en la elaboración del diseño de este trabajo.

A **D. Jacinto Martín de Arriba** quien, en las primeras fases de este estudio, me instruyó en aspectos vitales de la estadística.

A **Dña. Yesenia Alvarez Duflart, Dña. Mercedes Sobrino Ballesteros, D. Gabriel Siquier Col, Dña. Maria Herrero Hernandez y D. Christian Velardo Andres**, quienes con su esfuerzo y entrega desinteresada colaboraron arduamente en la recolección de datos de este trabajo.

A todo el **personal de Atención Primaria del Área de Salud de Plasencia-Navalmoral de la Mata, del Servicio de Neumología del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia y al Servicio Bibliotecario del Hospital Virgen del Puerto**, quienes colaboraron desinteresadamente en la revisión de datos de este trabajo y bibliografía, sin ustedes no hubiera sido posible.

Un especial reconocimiento a los **pacientes** que participaron en este estudio, gracias por su colaboración e implicación en la búsqueda de una mejoría del tratamiento de sus patologías y de la calidad de vida.

A mi esposa, quien con su paciencia y apoyo incansable me ha acompañado este trayecto de desenvolvimiento profesional, sin ella todo este esfuerzo no hubiese sido posible.

A **mis padres**, con mucho amor por todo el apoyo que me han dado desde el otro lado del océano, Gracias.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	13
La enfermedad respiratoria crónica como problema de salud.	15
Las exacerbaciones de la ERC.	22
La enfermedad neumocócica como problema de salud.	25
Estrategia en la prevención de exacerbaciones.	35
La vacunación antineumocócica.	48
OBJETIVOS	55
Hipótesis.	57
Objetivos.	57
MATERIAL Y MÉTODOS	59
Población y muestra.	61
Criterios de prescripción de la vacuna VNC13.	62
Actividades a realizar en las visitas.	63
Vacunación de pacientes.	66
Diseño.	67
Fuentes de información.	67
Estudio estadístico.	67
Mediciones.	68
Estrategias de búsqueda bibliográfica.	68

RESULTADOS	71
DISCUSIÓN	109
Global.	114
Grado de afectación de EPOC.	118
Edad.	124
Tabaquismo.	127
Genero.	130
Otras comorbilidades.	132
Impacto sobre la reducción de costes.	132
CONCLUSIONES	135
BIBLIOGRAFÍA	139
ÍNDICE DE FIGURAS	163
ÍNDICE DE TABLAS	165
ABREVIATURAS	167
ANEXOS	171

INTRODUCCION

LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA COMO PROBLEMA DE SALUD

“La salud del mundo está mejorando en general. Menos personas están muriendo a causa de enfermedades infecciosas y esto hace que, cada vez más personas vivan lo suficiente para desarrollar enfermedades crónicas”¹.

Las enfermedades crónicas, también conocidas como enfermedades no transmisibles (ENT), se definen como entidades de larga duración, por lo general de progresión lenta, que habitualmente debutan en edades tempranas de la vida; su evolución lenta permite actuar eficazmente en la prevención y en la limitación de la progresión de la misma². Los 4 tipos principales de ENT son las enfermedades cardiovasculares (como infarto miocárdico, y accidentes cerebrovasculares), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (CRD) (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma) y la diabetes. Estas enfermedades afectan de manera desproporcionada a los países de bajos y medianos ingresos, provocando casi tres cuartas partes de las muertes por todas las causas (28 millones)³.

Las ENT afectan a todas las regiones del mundo y a todas las edades, así mismo, están asociadas a personas de edad avanzada, aunque la evidencia demuestra que 16 millones del total de muertes por ENT ocurren antes de los 70 años, lo cual plantea graves consecuencias para el desarrollo social y económico⁴. De estas muertes “prematuras”, el 82% ocurrió en países de bajos y medianos recursos, siendo todas las edades vulnerables a los factores de riesgo³. Del mismo modo, muchos de estos pacientes padecen varias ENT, haciendo mucho más difícil el abordaje, prevención, tratamiento, control de daños y el enfrentamiento a algún grado de discapacidad⁴.

Algunos factores de riesgo como el consumo de tabaco, la baja actividad física, la dieta poco saludable y el consumo del alcohol han contribuido a un aumento de la incidencia de las ENT³, motivo por el cual es importante la modificación y adopción de hábitos de vida saludable.

Las CRD representan una amplia gama de enfermedades graves. Dentro del grupo de las prevenibles se incluyen el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades pulmonares ocupacionales, síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS) y la hipertensión pulmonar, pudiendo varias de estas estar presentes en el mismo paciente. Constituyen un grave problema de salud pública en todos los países del mundo, en particular en países de bajos y medianos ingresos, y en las poblaciones desfavorecidas. Cientos de millones de personas sufren cada día las consecuencias de una CRD. Según estimaciones recientes de la OMS (2004), actualmente hay unos 235 millones de personas que padecen asma, 64 millones que sufren enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y muchos millones de personas más que sufren rinitis alérgica y otras CRD que a menudo no llegan a diagnosticarse. Así mismo, se ha determinado que estas enfermedades producen importantes efectos adversos en la calidad de vida y condiciona incapacidad en los pacientes. Su tratamiento demanda una aproximación sistemática y a largo plazo.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo, usualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria crónica aumentada de las vías aéreas y el pulmón a partículas de gas nocivas. Las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen con la severidad general en pacientes individuales⁵.

La EPOC es una causa importante de morbi-mortalidad en todo el mundo, que genera un aumento sustancial de la carga económica y social^{6,7}. Su impacto varía entre subgrupos poblacionales. La prevalencia del EPOC está directamente relacionada con el consumo de tabaco así como a la exposición acumulada durante décadas a contaminantes aéreos, tanto ambiental como de los espacios laborales y domiciliarios (quema de madera y otros combustibles de biomasa)⁸. La prevalencia de la EPOC se prevé que aumente en las próximas décadas debido a la continua exposición a factores de riesgo de la EPOC y la cambiante estructura etaria de la población del mundo (más personas viven más tiempo y por

consiguiente tendrían más probabilidades de expresar la enfermedad por exposición prolongada a dichos factores de riesgo)⁹.

Con respecto al impacto económico es importante resaltar que la EPOC genera gastos importantes derivados del control y tratamiento tanto de la fase estable como de las agudizaciones. En la Unión Europea, los costes totales de las enfermedades respiratorias se estiman en aproximadamente un 6% del total del presupuesto de salud, de los cuales el EPOC representa el 56% (38,6 billones de euros); en los Estados Unidos los costes directos estimados corresponden a 29,5 billones de dólares y los costes indirectos 20,4 billones⁵. Respecto a las exacerbaciones de la EPOC, estas representan la mayor proporción del gasto total de la EPOC en el sistema de atención de la salud; como cabe esperar, existe una relación directa entre la gravedad de la EPOC y el gasto de la atención, y aumenta conforme la enfermedad progresa; por ejemplo, el costo de la oxigenoterapia hospitalaria o domiciliaria aumenta a medida que aumenta la gravedad de la EPOC; del mismo modo, cualquier intento de estimación de los gastos médicos directos concernientes al cuidado domiciliario de estos pacientes subestima los costos debido a que ignora el valor económico del cuidado a estos pacientes por parte de sus familiares⁵.

En los países en desarrollo, los costos médicos pueden ser menos importante que el impacto que el EPOC genera en el lugar de trabajo y la productividad en el hogar. Debido a que el sector de la salud no puede proporcionar servicios de apoyo médico a largo plazo para personas severamente discapacitados, la EPOC pueden obligar a dos personas a abandonar el lugar de trabajo: la persona afectada y un miembro de la familia que deben quedarse en casa para cuidar a dicho paciente con discapacidad. Dado que el capital humano es a menudo el activo más importante para los países en desarrollo, los costos indirectos de la EPOC pueden representar una seria amenaza para sus economías⁵.

Según datos proporcionados por la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR), a España le supone un gasto aproximado de 3.000 millones de euros anuales, incluyendo gastos directos de la hospitalización y otros

cuidados sanitarios, así como los costes indirectos motivados por las bajas laborales de los pacientes o de los familiares que deben permanecer a su cuidado. El coste derivado de la atención a los pacientes con EPOC se calcula como un coste directo anual medio de 1.876 €/año, a 1.482 €/año en pacientes con EPOC leve y se calcula que en los pacientes con EPOC grave asciende a más del doble, llegando a alcanzar una cifra de 3.538 € en casos extremos que requieran cuidados especiales. Dadas sus características de enfermedad crónica y progresiva, la EPOC tiene un coste económico muy elevado, siendo el coste asistencial medio por paciente desde el diagnóstico al fallecimiento de aproximadamente 27.500 €. Este importante gasto público en fármacos y tratamientos se traduce en que el 40% de las consultas neumológicas son a causa de la EPOC. La EPOC, concretamente en sus fases finales, requiere de mucha asistencia social y sanitaria por la incapacidad física que puede llegar a producir en los pacientes y el incremento del número de exacerbaciones graves que se producen en estas fases. Por ejemplo, el diagnóstico en fases de obstrucción leve o moderada, se asocia a una supervivencia de 14 años y un gasto 9.730 € aproximadamente. Si en cambio, el diagnóstico se realiza en fase de obstrucción grave, estaríamos hablando de 10 años de supervivencia y 43.785€ de gasto aproximado¹⁰.

Como la mortalidad ofrece una perspectiva limitada sobre la carga social de una enfermedad, es necesario encontrar otras medidas que permitan cuantificar la carga de la enfermedad de modo que sean consistentes y medibles en todos los países del mundo. Los autores del estudio *Global Burden of Disease* diseñaron un método para estimar la fracción de discapacidad y mortalidad atribuible a las lesiones y enfermedades utilizando una medida compuesta de la carga de cada problema de salud, llamado *Disability-Adjusted Life Year (DALY)*^{6,11}. Los DALYs son la suma de los años perdidos debido a la mortalidad prematura y los años de vida con alguna discapacidad, ajustado por la gravedad de la discapacidad, para cada condición específica. En 1990, la EPOC fue la doceava causa de DALYs perdidos en el mundo, responsable de un 2,1% del total⁷, en el 2012 es la novena con 3% de DALYs perdidos¹². De acuerdo con las proyecciones, la EPOC será la séptima causa de DALYs perdidos en todo el mundo en 2030⁷.

El Asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC, aunque la evidencia no es concluyente. En un informe de cohorte longitudinal del *Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, se encontró que los adultos con asma tienen doce veces mayor riesgo de adquirir la EPOC con el tiempo que los que no tienen asma¹³. Otro estudio longitudinal de pacientes con asma encontró que alrededor del 20% de los sujetos desarrolló limitación del flujo aéreo irreversible y reducción del coeficiente de transferencia¹⁴, y en un estudio longitudinal la percepción de asma se asoció con una caída pronunciada del FEV1 en la población general¹⁵. Así mismo, en la European Community Respiratory Health Survey, la hiperreactividad bronquial sólo fue superada por el consumo de cigarrillos como principal factor de riesgo para la EPOC, responsable del 15% del riesgo atribuible poblacional (los fumadores tenía un riesgo atribuible poblacional de 39%)¹⁶. El EPOC en pacientes asmáticos (no fumadores) y fumadores (no asmáticos) es diferente, lo que sugiere que las dos entidades pueden permanecer diferente, incluso cuando se presenta con una reducción la función pulmonar similar¹⁷.

La hiperreactividad bronquial puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y se ha demostrado que es un predictor independiente de EPOC en estudios poblacionales¹⁸, así como un indicador de riesgo de declive marcado de la función pulmonar en pacientes con EPOC leve¹⁹.

Pacientes con antecedentes de infección respiratoria grave en la infancia se ha asociado con una disminución de la función pulmonar y el aumento de los síntomas respiratorios en la edad adulta^{16,20}. La susceptibilidad a las infecciones juega un papel muy importante en las exacerbaciones de EPOC, pero el efecto sobre el desarrollo de la enfermedad es menos claro⁵.

El Asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible,

ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. Incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes.

En España, su prevalencia en adultos es inferior en comparación con la de los países anglosajones y centroeuropeos. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria en nuestro país constató que un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, y a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento²¹. En el estudio IBERPOC, evaluó personas entre 40 y 69 años de edad, de las cuales un 4,9% declaró haber sido diagnosticado de asma, siendo la prevalencia mayor en las mujeres²².

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, que tras diferentes procesos sufre un remodelado estructural, condicionando una pérdida progresiva de la función pulmonar que no se previene o no es del todo reversible mediante la terapia actual²³, ocasiona que el paciente responda parcialmente al tratamiento²⁴.

La exacerbación asmática se caracteriza por un estrechamiento reversible de la vía aérea producto de la contracción del músculo liso bronquial, edema e hipersecreción mucosa que condiciona una obstrucción al flujo aéreo. Desde el punto de vista infeccioso, se han descrito la infección viral respiratoria y la sinusitis como factores desencadenantes de las exacerbaciones asmáticas.

Una característica típica del asma es la variabilidad, que se define como la fluctuación de los síntomas y de la función pulmonar en el tiempo más allá de los cambios fisiológicos circadianos.

A medida que la enfermedad se hace persistente y la inflamación progresa, factores como el edema de la vía aérea, la hipersecreción de moco y la formación de tapones compuestos por exudados celulares y restos mucosos contribuyen a la limitación del flujo aéreo.

El fenómeno de la hiperrespuesta bronquial (HRB), característico de esta enfermedad, se define como una respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos, entre otros, físicos, químicos y biológicos, que se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación aunque no de forma muy estrecha²⁵. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuroreguladora y los factores hereditarios²⁶. El tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, aunque no es capaz de eliminarla completamente²⁷.

El asma constituye un serio problema de salud que afecta a personas de toda condición y de todas las edades. Alrededor de 334 millones de personas en el mundo padecen asma. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria (*European Community Respiratory Health Survey* o ECRHS), analizó la prevalencia de asma en adultos jóvenes, mostró una prevalencia media del asma del 4,5 %. Se observó una gran variabilidad entre las diferentes zonas del territorio español evaluadas, cifras que oscilaban entre el 2,1 % en Galdácano y el 6,3 % en Huelva. Posteriormente, un grupo español realizó un análisis de los cambios de prevalencia después de 9 años, incluyendo en los síntomas la HRB a la cohorte analizada en el estudio anterior, mostrando un aumento en el número de pacientes tratados y diagnosticados, poniendo de manifiesto un mejor seguimiento de las guías de práctica clínica por parte de los médicos tratantes.

La tasa de mortalidad mundial relacionada al asma es de $0,23/10^5$ habitantes en 2004 y 2005, con una reducción media del 63 % a partir de mediados de la década de los 80. En 1996, la tasa estandarizada de mortalidad por asma en España se estimó en $10,1$ y $13,2/10^6$ de habitantes para varones y mujeres, respectivamente, mostrando actualmente una clara tendencia a la disminución desde los años sesenta y parece haberse estabilizado a partir del año 2000, de forma diferente en varones y mujeres, en las cuales el descenso es mucho menor²⁸.

Al igual que la EPOC, debido a su elevada tasa de prevalencia y morbimortalidad el asma genera un gran consumo de recursos sanitarios y, por tanto, una carga económica importante. En el entorno de los países desarrollados, el asma supone

el 1-2 % del total de los recursos destinados a la salud pública. Respecto al coste global del asma en España, un estudio publicado en el 2001 por Nieto et al., estimaba que el mismo oscilaba 900-1.200 millones de euros, aunque se piensa que estos costes podrían estar infravalorados en relación con la creciente prevalencia de la enfermedad. El estudio ASMACOST, realizado en España, calcula un coste anual por paciente de 1.726 euros, de los cuales el 11,2% es destinado para recursos no sanitarios. Para el Sistema Nacional de Salud, el gasto por paciente/año es de 1.533 €, que aumenta en pacientes >65 años y grado de afectación grave. De acuerdo con estos resultados, se estima que el coste anual del asma en España es de 1.480 millones de euros y de 3.022 millones de euros, considerando el diagnóstico de hiperreactividad bronquial²⁸.

EXACERBACIONES DE LA ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

Se definen así a todos los cambios agudos en la situación clínica basal del paciente, más allá de la variabilidad diaria, que requiere tratamiento con antibióticos y/o corticoides, oral o intravenoso.

Las exacerbaciones de la EPOC cursan habitualmente con aumento de la disnea, de la expectoración y cambios en las características de la misma. Las exacerbaciones pueden ser precipitadas por numerosos factores, las más comunes son las infecciones del tracto respiratorio (bacterianos, virales o ambos), por inhalación de contaminantes ambientales u otras causas desconocidas. Se considera que aproximadamente el 50% de las exacerbaciones de EPOC responden a una etiología bacteriana, siendo el *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* y *S. Pneumoniae* los agentes más frecuentemente aislados por broncoscopia en pacientes con exacerbaciones de EPOC²⁹, no obstante, en los últimos años la infección por *P. Aeruginosa* empieza a ocupar un papel relevante como marcador de gravedad, asociándose a una intensa reacción inflamatoria del parénquima pulmonar, siendo más frecuentemente aislado en los pacientes con EPOC avanzada (8-13%)³⁰.

Se ha propuesto que la adquisición de nuevas cepas de *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, *S. Pneumoniae* y *P. Aeruginosa* juega un papel importante en la

patogenia de las exacerbaciones de EPOC, propuesta que ha dejado a un lado la hipótesis que planteaba que un aumento en la carga bacteriana jugaba un papel importante en la producción de dichas exacerbaciones tras un análisis comprensivo de la relación entre la concentración bacteriana del esputo, la aparición de exacerbaciones de EPOC y la adquisición de nuevas cepas bacterianas³¹. Esta hipótesis se apoya en las siguientes observaciones:

- Las exacerbaciones provocada por nuevas cepas son más frecuentemente asociadas a una respuesta inmune humoral³².
- Las exacerbaciones provocadas por nuevas cepas están asociadas a una respuesta inmune más robusta (inflamación mediada por neutrófilos, inflamación sistémica)³³.

Durante las exacerbaciones hay un aumento de la hiperinsuflación, atrapamiento aéreo, reducción del flujo espiratorio³⁴, y un empeoramiento del cociente ventilación/perfusión (VA/Q)³⁵. Los episodios infecciosos característicamente cursan con una respuesta inflamatoria aumentada⁵, su punto de partida habitualmente es la infección traqueobronquial, debido fundamentalmente a un cambio de las cepas colonizadoras o por aumento de la carga bacteriana. Estudios broncoscópicos han determinado que al menos 50% de los pacientes tienen bacterias en el tracto respiratorio inferior durante una exacerbación, no obstante, una gran parte de estos pacientes también tenían bacterias colonizando las vías aéreas inferiores en la fase estable de la enfermedad⁵. Por otra parte, también se ha descrito un aumento de la carga bacteriana y la adquisición de nuevas cepas se relaciona con el desarrollo de exacerbaciones.

El aumento en la contaminación aérea también precipita las exacerbaciones e incrementa el número de hospitalizaciones y mortalidad. Sin embargo, hasta en un tercio de las exacerbaciones graves su causa no ha sido identificada; muchos pacientes son más susceptibles a tener exacerbaciones que otros, y aquellos pacientes que tienen 2 o más exacerbaciones al año son clasificados en el grupo de exacerbadores frecuentes, fenotipo que parece permanecer estable con el paso del tiempo⁵.

Además de las causas infecciosas y la exposición a contaminantes ambientales, las exacerbaciones pueden deberse a diferentes factores que se solapan en estos pacientes. Otras condiciones concomitantes que pueden imitar o agravar las exacerbaciones, como la neumonía, el tromboembolismo, el neumotórax, la efusión pleural, las arritmias y la insuficiencia cardíaca congestiva, deben sospecharse y tratarse oportunamente. La interrupción del tratamiento de mantenimiento también puede desencadenar exacerbaciones⁵. Así mismo, la alteración severa del FEV₁, las exacerbaciones graves, la presencia de bronquiectasias, el tratamiento con antibióticos en los 3 últimos meses o más de 4 ocasiones/año tienen un impacto sobre la microbiología de la exacerbación, predisponiendo al paciente a infecciones de ciertos agentes patológicos. Son el motivo más frecuente de visitas médicas, ingresos hospitalarios y muertes en pacientes con EPOC, lo que conlleva a un elevado coste socioeconómico.

Cabe destacar que las exacerbaciones tienen un efecto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, empeoramiento de síntomas y función pulmonar que toma semanas para recuperarse, acelera el empeoramiento de la función pulmonar, está asociado a altos costos que impacta el nivel socioeconómico, y aumenta la mortalidad en especial a la asociada a hospitalizaciones⁵. Connors y cols. en su estudio para valorar el pronóstico posterior a una exacerbación en los pacientes con EPOC, determinaron que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por una exacerbación hipercápnica con acidosis era del 10%³⁶. Del mismo modo, en numerosos estudios se ha determinado que la mortalidad alcanza un 40% al año del alta hospitalaria en aquellos pacientes que necesitaron soporte ventilatorio, y la mortalidad por todas las causas en los 3 años posteriores al alta era de 49%⁵. No obstante, la prevención, la detección precoz y el tratamiento oportuno de las exacerbaciones son vitales para reducir la carga del EPOC³⁷.

El Asma es una enfermedad cuyas exacerbaciones producen un empeoramiento sintomatológico que puede instaurarse en forma aguda o subaguda, que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes³⁸. Típicamente produce sensación de constricción torácica, tos seca y sibilancias (que pueden

estar o no presentes, como es en el caso de la forma grave donde hay un silencio auscultatorio), acompañados de una disminución del flujo espiratorio (PEF o FEV₁). Los resfriados, infecciones por el virus de la Influenza y virus sincitial respiratorio, bronquitis, infecciones óticas, sinusitis infecciosas y la neumonía son conocidos como desencadenantes de exacerbaciones de asma debido a que causan inflamación de las vías aéreas e incremento de la producción de moco³⁹. Los ataques de asma que ocurren en el contexto de una infección respiratoria son frecuentemente más severos que aquellos que ocurren en otras ocasiones. La intensidad de las exacerbaciones es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida. La alteración de la consciencia, bradicardia, hipotensión, cianosis, tórax “silente” o agitación psicomotriz deben tenerse en cuenta en la valoración de las exacerbaciones, debido a que predicen el riesgo de parada respiratoria inminente³⁸.

En función de los valores obtenidos de la medición del FEV₁ mediante una espirometría o con un medido de PEF, se considera exacerbación leve si el FEV₁ o PEF es igual o superior al 70% de su valor teórico; moderada, si estos valores están entre el 70% y el 50%, y grave si son inferiores al 50%. La respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo es el principal factor pronóstico en la valoración de la crisis, es por ello que, para que un tratamiento sea considerado efectivo cuando la estimación del FEV o PEF >45% del valor previamente establecido y el PEF se aumenta, al menos, 50 l/min transcurridos 30 minutos del inicio del tratamiento³⁸. La pulsioximetría es necesaria en todos los pacientes con una exacerbación grave para iniciar aportes efectivos de oxígeno, y la medición de la gasometría arterial está indicada en todos los pacientes a los cuales, a pesar del aporte exógeno de oxígeno, no sean capaces de mantener una saturación >90%.

LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA COMO PROBLEMA DE SALUD

Streptococcus pneumoniae (Neumococo) es un diplococo encapsulado grampositivo, que se considera como una de las principales causas de

morbimortalidad en niños y adultos de todo el mundo⁴⁰, siendo más frecuente en edades extremas de la vida (OMS). En España se considera el patógeno más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable de más del 63% según series²¹. Su cápsula polisacárida es un factor de virulencia esencial.

El espectro de los tipos capsulares predominantes varía con la edad, el momento y la región geográfica, aunque se identifican constantemente serotipos patógenos frecuentes en todo el mundo. Los *neumococos* se transmiten directamente de persona a persona por contacto directo con las secreciones respiratorias. Se piensa que la transmisión y la colonización rinofaríngea transitoria son corrientes, pero la enfermedad clínica se manifiesta con poca frecuencia. Sin embargo, la propagación directa a los senos o al oído medio, o la invasión del torrente sanguíneo, puede causar la aparición de la enfermedad en personas vulnerables.

Según estimaciones de la OMS, es responsable de 1,6 millones de muertes anuales, la enfermedad prevenible por vacunas que más mortalidad causa, siendo los más afectados los niños más pequeños y los adultos de mayor edad. En España, donde *S. pneumoniae* es el agente patógeno más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), responsable hasta del 63,7% según series, durante el periodo 2003-2007, se registraron un total de 75.932 muertes por NAC en adultos de 50 años, o más, de edad. La mortalidad asociada a la neumonía neumocócica oscila entre <1% en jóvenes adultos y el 10-30% en la neumonía bacteriémica del anciano.

En nuestro país, un estudio retrospectivo de 263 casos a lo largo de 10 años en un hospital de Madrid estimó una mortalidad del 12,5%. Entre los estudios prospectivos sobre neumonía bacteriémica y no bacteriémica, uno en adultos, con 309 casos de neumonía neumocócica, encontró una mortalidad del 7,4%; y otro que incluyó 11.240 individuos de 65 años o mayores, procedentes de varios lugares de España, encontró una mortalidad del 13%.

Uno de los principales cuadros clínicos que produce *S. pneumoniae* es la neumonía, especialmente la adquirida en la comunidad (NAC). Su detección microbiológica no es siempre posible, debido a que sólo un pequeño porcentaje de este patógeno produce bacteriemia⁴¹.

La incidencia estimada de NAC en España, en mayores de 65 años, es de 14 casos por 10³ personas/año (IC95% 12,7-15,3) y aumenta con la edad (29,4 casos por 10³ personas/año en pacientes >85 años)⁴².

Además, comporta una importante carga pues hasta el 75% de los casos requiere ingreso hospitalario⁴². En España, la tasa anual de incidencia estimada de hospitalizaciones relacionadas a NAC durante el periodo 2003-2007 fue de 6,27 casos/10³ habitantes menores de 50 años y de 10,29 casos/10³ habitantes menores de 65 años, sin diferencias en las tasas de incidencia, mortalidad o letalidad en dicho periodo⁴³.

Según un estudio de Badalona, las enfermedades concomitantes asociadas a la hospitalización por NAC (periodo 2008-2009), fueron la hepatopatía crónica (OR 5,9), el ictus (OR 5,9), la demencia (OR 3,5), la EPOC (OR 2,9) y la diabetes mellitus (OR 1,9). En dicho estudio, el *S. Pneumoniae* fue el patógeno asociado más frecuentemente en la población estudiada (57,5%; 34,7% en los pacientes ambulatorios y 71,9% en los pacientes hospitalizados, $p > 0,001$)⁴⁴.

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) representa la forma más grave de la enfermedad neumocócica y se define como la presencia de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otro fluido estéril en condiciones fisiológicas. Las tasas de incidencia más elevadas de la ENI se dan en los grupos de edad extremos de la vida. La tasa de incidencia (TI) anual media en menores de 2 años es de 49,79 casos/10⁵ habitantes y de 20,76 casos/10⁵ habitantes a partir de los 65 años según datos españoles en el periodo 2007-2009⁴⁵.

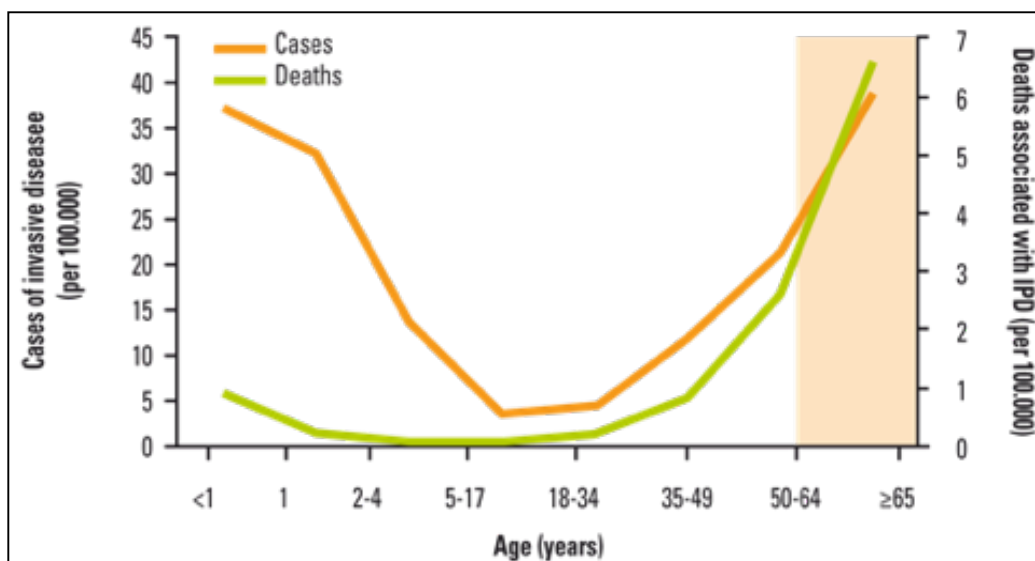


Figura 1. Riesgo y letalidad de la Enfermedad Neumocócica Invasiva por edad. Fuente: CDC, 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2009^{46,47}.

La neumonía bacteriémica se admite como la presentación clínica más frecuentemente comunicada de ENI, considerándose que del 60-87% de todos los casos de bacteriemia neumocócica en pacientes adultos son atribuibles a neumonías⁴⁸.

En nuestro país, según un estudio prospectivo, multicéntrico, de vigilancia hospitalaria de la ENI (Estudio ODIN) realizado en 2010-2012, del total de pacientes estudiados, 156 (35,8%) presentaron una neumonía no complicada, 147 (33,7%) una neumonía complicada (definida como neumonía con derrame pleural, y/o empiema, y/o afectación multilobar), 43 (9,9%) pacientes presentaron meningitis, 31 (7,1%) bacteriemia sin foco, 25 (5,7%) sepsis grave, 15 (3,4%) peritonitis y 31 pacientes (7,1%) otras formas clínicas. La edad media de los pacientes estudiados fue de 62,7 años, de los cuales más del 50% de ellos tenían menos de 65 años. Respecto al lugar de adquisición, el 78% fue comunitaria, el 15,3% asociada a cuidados sanitarios y un 6,7% nosocomial⁴¹.

Además de la edad, se ha descrito que determinadas condiciones y enfermedades concomitantes subyacentes aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica

invasiva y su evolución. Entre ellas destacan aquellas condiciones médicas que conllevan un estado de déficit inmunitario, o alteración de las defensas locales del órgano diana, tales como la enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardiovascular crónica; los pacientes infectados por el VIH; pacientes en espera de trasplante de órgano sólido y trasplantados de órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos; pacientes bajo quimioterapia por tumor sólido o hematopatía maligna; pacientes con enfermedad autoinmune y tratados con corticoides, inmunosupresores o productos biológicos; pacientes diabéticos; con fístulas de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares así como pacientes con asplenia anatómica o funcional^{49,50}.

Los principales factores de riesgo para padecer ENI, según una revisión de las historias clínicas de más de 22.000 pacientes, con edades comprendidas entre 16-64 años, hospitalizados por ENI, realizado en Inglaterra y Gales en el periodo de 2008-2009, son: la infección por VIH; la hepatopatía crónica; la enfermedad respiratoria crónica; y la inmunodepresión⁵¹. Para los pacientes mayores de 65 años, el riesgo mayor se correspondió con los que padecían inmunodepresión⁵¹.

En EE.UU, según el análisis de los datos de vigilancia de la ENI del *Active Bacterial Core Surveillance* (ABC), se determinó que, quienes tenían mayor riesgo eran los pacientes con cáncer hematológico, seguidos de la infección por VIH/sida, los pacientes con neoplasia de órgano sólido, el abuso del alcohol, la enfermedad cardíaca crónica, la enfermedad respiratoria crónica y, por último, la diabetes mellitus⁵².

Los pacientes infectados por el VIH (según su grado de inmunodepresión, edad >64 años, y no haber recibido tratamiento antirretroviral) parecen tener un riesgo especial para padecer ENI⁵³, así como un riesgo de recurrencia de ENI en un 11% de los pacientes infectados⁵⁴.

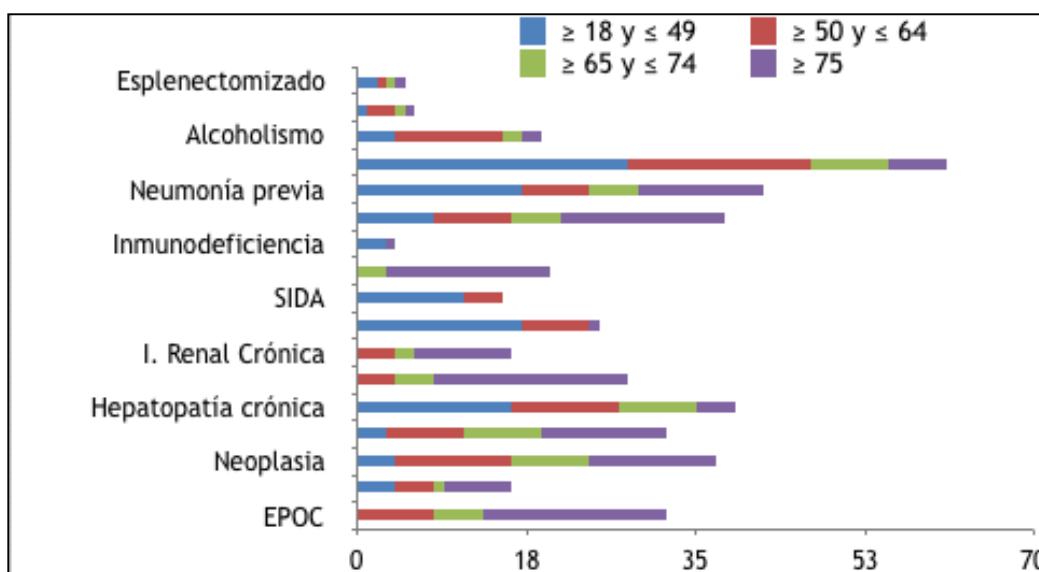


Figura 2. Distribución de los pacientes con ENI según la presencia de al menos 1 comorbilidad. Estudio ODIN.

Los pacientes receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituyen uno de los grupos con mayor riesgo de ENI, con una incidencia de 8,23 casos/ 10^3 trasplantes, llegando a 20,8/1000 en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónico⁵⁵. En los pacientes receptores de TPH autólogo la incidencia es más baja, (3,8 casos/ 10^3 trasplantes)⁵⁶.

El abuso del alcohol también constituye un riesgo aumentado de neumonía neumocócica, con cuadros clínicos más graves cuanto más alta sea el consumo, demostrando también ser un factor de riesgo independiente de ingreso en UCI (OR 1,9; $p=0,01$)^{57,58}. Del mismo modo, en el estudio ODIN, el 11,5% del total de pacientes adultos con ENI presentaba abuso del alcohol como comorbilidad (23,9% en el grupo entre 50 y 64 años)⁵⁹. También ha demostrado ser un factor de riesgo de muerte por ENI de un 30% comparada al 17% en aquellos que no ingerían alcohol⁶⁰. Todo esto se debe a que el alcohol produce una alteración funcional de los macrófagos alveolares^{57,61}, alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares, los linfocitos B y los anticuerpos neutralizantes de endotoxinas que favorecen el desarrollo de la infección y la sepsis⁶²⁻⁶⁴. Por otro lado, a esta alteración de la inmunidad mediada por el consumo de alcohol, en

numerosas ocasiones se asocian otros factores que contribuyen al aumento de riesgo de infección como malnutrición, hepatopatía, mala higiene dental o tabaquismo activo^{64,65}.

Edad	Comorbilidades	Estilo de vida
<ul style="list-style-type: none"> • Niños <2 años. • Adultos ≥50 años. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia congénita o adquirida (VIH). • Anemia de células falciformes o asplenia. • Enfermedad crónica cardíaca, pulmonar (incluido el asma), renal o hepática. • Cáncer. • Diabetes. • Alcoholismo crónico, tabaquismo. • Trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas. • Implantes cocleares. • Pérdida de líquido cefalorraquídeo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asistencia a guarderías infantiles ≥4 horas/semana, y en presencia de ≥2 niños no relacionados. • Estancia en un centro sanitario u otro tipo de residencia de larga estancia.

Tabla 1. Factores de Riesgo de enfermedad neumocócica.

Con respecto al tabaquismo, factores como la disminución del aclaramiento pulmonar y nasal, el aumento de la adherencia bacteriana y los cambios en las respuestas inmunes, innata y adaptativa se han descrito como favorecedores de las infecciones bacterianas, de NAC y de ENI entre los fumadores⁶⁶⁻⁶⁹. Nuorti y cols. encontraron que la ENI se asoció significativamente con el consumo de tabaco con una OR de 4,1 (IC 95% 2,4-7,3) y un riesgo atribuible del 51% en sujetos inmunocompetentes que habían padecido ENI en diferentes ciudades de EE.UU. y Canadá. La intensidad del hábito tabáquico se expresa en años/paquete o paquetes/año, y se calcula sumando los cigarrillos fumados al día dividido por 20 (un paquete), para después multiplicarse por los años de hábito. De acuerdo al grupo de estudio de tabaquismo de la SEPAR, los grupos de mayor riesgo de ENI son los fumadores activos con una carga de 15 o más años/paquete sin comorbilidad; grupo de exfumadores con una carga de al menos 20 años/paquete y que llevan menos de 10 años sin fumar; y cualquier fumador independientemente de su edad, e intensidad y/o carga, que padece enfermedad respiratoria, los cuales también son los que más se benefician de una actitud preventiva⁷⁰.

Además, existe también una relación dosis/respuesta positiva no solo con el número de paquetes/año consumido, sino también con el tiempo de abandono de consumo, resultado evidente en un estudio de Almirall y cols. que describe una relación dosis/respuesta entre el consumo de tabaco y la posibilidad de desarrollar NAC (OR 1,48 (IC 95% 1,14-1,86) en fumadores de más de 180 paquetes/año)⁷¹, así como el descenso del riesgo tras el cese del hábito tabáquico⁷². Otros estudios lo han encontrado como factor de riesgo independiente para padecer NAC grave de etiología neumocócica con una OR 2,11 (IC 95% 1,02-4,34, p=0,04) para sufrir shock séptico^{73,74}. También se ha descrito en varios estudios como el principal factor de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana en pacientes infectados por VIH, en la era del tratamiento antirretroviral combinado^{75,76}.

Además de la EPOC, existen otras patologías respiratorias crónicas que parecen actuar como factor de riesgo, dentro de las cuales se incluye el asma. En un estudio de casos y controles sueco se analizaron los datos de pacientes con diferentes enfermedades respiratorias con el fin de estimar el riesgo de ENI, en este se evidenció un aumento del riesgo en asmáticos con una OR de 4,9 (IC 95% 3,0- 7,8) para contraer una ENI en sujetos entre 18-59 años²². Del mismo modo, Talbot y cols. estimaron el riesgo de ENI a partir de un estudio similar al anterior, con especial interés de estudiar pacientes con asma de diferentes grados de afectación, en él se incluyeron 6.985 sujetos (635 casos y 6.350 controles), la estimación de OR asociada a la ENI varió entre 2,3 (IC 95% 1,4-4) para los sujetos entre 2-4 años y 18-49 años hasta 4 (IC 95% 1,5-10,7) para los de edad comprendida entre 5-17 años⁷⁷. A pesar de los resultados previamente descritos, sí que es cierto que cuanto más grave sea el asma, mayor sería el riesgo de contraer ENI, por ello se hace evidente que el grupo de alto riesgo (definidos como pacientes con una o más hospitalizaciones, o visitas a urgencias; uso de tratamiento de rescate o corticoides orales por periodos largos de tiempo, o prescripción de 3 o más beta-agonistas el año anterior) sea el más expuesto a sufrir ENI, con incidencia anual de ENI en pacientes sin otro factor de riesgo de 4,2/10.000. La incidencia para el asma moderado fue 2,3/10.000 y de 1,2/10.000 en pacientes sin asma. En un estudio finlandés, encontraron un riesgo muy elevado de ENI en pacientes asmáticos, tanto de alto riesgo con una OR 12,3;

IC95% 5,4-28,0; como de bajo riesgo (definidos como aquellos que recibían fármacos, pero sin requerir hospitalización en los 12 meses previos) con una OR 2,8; IC95% 2,1-3,6; en una cohorte de casi 1.300 pacientes y 13.000 controles, con edades comprendidas entre 18 y 49 años de edad, en el periodo 1995-2002⁷⁸.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) también tienen un riesgo aumentado de sufrir infecciones en general, dentro de los factores de riesgo más relevantes son la presencia de proteinuria asociada y la progresión en la caída de eFG. Se estima que el 6,5% de los españoles padecen ERC estadio 3, 0,27% de ERC estadio 4 y el 0,03% de ERC estadio 5⁷⁹. Las guías mundiales KDIGO (Kidney Disease Initiative Global Outcomes) publicadas en el año 2013, recomiendan la vacunación neumocócica a todos los adultos con ERC estadio 4-5 y aquellos en estadio 3 con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, o DM o tratamiento con inmunosupresores) salvo que esté específicamente contraindicada en su caso, debido a que en EE.UU. se ha estimado que los pacientes con ERC tienen un riesgo 3 veces mayor de neumonía y 4 veces mayor de bacteriemia/sepsis que las personas sin afectación de la función renal. Es importante destacar que la respuesta vacunal en los pacientes con ERC está reducida y que títulos caen rápidamente, lo cual debe ser tenido en cuenta para las revacunaciones.

El grupo del departamento de Salud Pública de la Universidad de Oxford realizó un estudio retrospectivo de casos-contrroles para valorar el riesgo de hospitalización por ENI de pacientes con enfermedades autoinmunes, comparado a cohortes control, encontrando un aumento de riesgo para lupus eritematoso sistémico [RR: 5,0 (IC95% 4,6-5,4)], poliarteritis nodosa [RR: 5,0 (IC95% 4,0-6,0)], anemia hemolítica autoinmune [RR: 4,9 (IC95% 4,4-5,3)], esclerodermia [RR: 4,2 (IC95% 3,8-4,7)], enfermedad de Addison [RR: 3,8 (IC95% 3,4-4,2)], diabetes mellitus [RR: 3,7 (IC95% 3,4-4,1)], esclerosis múltiple [RR: 3,7 (IC95% 3,5-3,8)], cirrosis biliar primaria [RR: 3,3 (IC95% 2,9-3,7)], síndrome de Sjogren [RR: 3,2 (IC95% 2,9-3,5)], artritis reumatoide [RR: 2,5 (IC95% 2,4-2,5)], enfermedad de Crohn [RR: 2,2 (IC95% 2,1-2,3)], anemia perniciosa [RR: 1,7 (IC95% 1,6-1,8)] y mixedema [RR: 1,6 (IC95% 1,6-1,6)]⁸⁰. Así mismo, en estos pacientes, el riesgo

de infección neumocócica está aumentado, incluso en los que no han sido sometidos a tratamiento inmunosupresor^{80,81}.

Con respecto al antecedente de neumonía neumocócica anterior, cabe la posibilidad de que su asociación con un episodio de ENI posterior pueda verse afectada un factor de confusión. En el momento actual, las evidencias científicas para realizar dicha recomendación de forma sistemática no parecen lo suficientemente fuertes⁴¹.

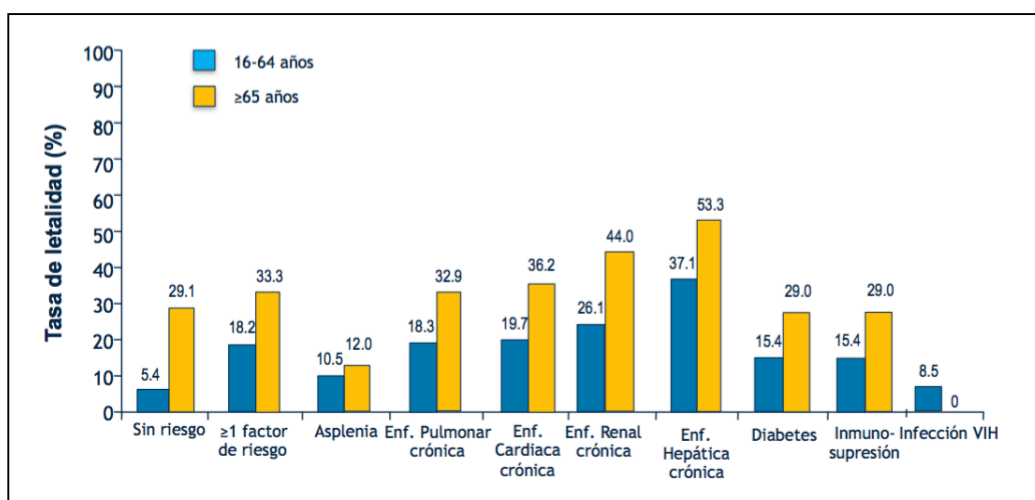


Figura 3. Tasa de Letalidad por ENI en pacientes mayores de 16 años con determinadas comorbilidades subyacentes. Inglaterra 2002 – 2009. Fuente: van Hoek y cols⁵¹.

No obstante, así como la presencia de una enfermedad subyacente aumentaba el riesgo de ENI, también puede influir en el tipo de presentación clínica y su posterior evolución. Así, en nuestro país, la bacteriemia primaria y la meningitis son más frecuentes en el paciente que sufre algún tipo de inmunosupresión en comparación con el paciente inmunocompetente, con una letalidad significativamente superior, según resultados del estudio ODIN⁴¹. Del mismo modo, en un estudio holandés, el paciente esplenectomizado con meningitis neumocócica presentaba shock séptico en un 63% en comparación con el 24% en pacientes con bazo sano ($p=0,02$)⁸².

En nuestro país, la tasa de mortalidad por ENI en el paciente esplenectomizado se ha descrito de hasta el 55%⁸³, el paciente infectado por el VIH en nuestro país, la mortalidad en el mes posterior al episodio de ENI alcanza el 25% habiendo ido aumentando de forma estadísticamente significativa desde el año 1996 hasta 2007⁸⁴. La mortalidad por ENI también se ha comprobado mayor en pacientes cirróticos que en no cirróticos, sin otros factores de inmunodeficiencia, así como en pacientes tratados con inmunomoduladores^{49,52}.

ESTRATEGIA EN LA PREVENCIÓN DE EXACERBACIONES

La **interrupción del tabaquismo** se considera como la única intervención basada en la evidencia que mejora el pronóstico del EPOC^{85,86}, a través de la mejoría del declive de la función respiratoria⁸⁷, reducción de la tos y de la producción de esputo⁸⁸, mejorando la calidad de vida relacionada a la salud y reduciendo las exacerbaciones del EPOC.

La frecuencia de las exacerbaciones y el tabaquismo activo pueden de forma independiente provocar un deterioro de la función pulmonar⁸⁹. Muchos autores recomiendan una aproximación al cese del tabaquismo a través de la combinación de estrategias farmacológicas y comportamentales para los pacientes fumadores con EPOC⁹⁰⁻⁹².

Au y cols. evaluaron si el tabaquismo y la duración de la abstinencia afectaba el riesgo de exacerbaciones de EPOC en una cohorte de 23.971 pacientes fumadores y exfumadores⁹³. Utilizaron la Regresión de Cox para riesgos proporcionales ajustados por edad, comorbilidad, marcadores de severidad del EPOC y estatus socioeconómico. La interrupción del tabaquismo fue asociada con una reducción del riesgo para desarrollar exacerbaciones de EPOC (HR ajustado, 0.78; IC 95% 0.75-0.87).

La magnitud de la reducción del riesgo depende de la duración de la abstinencia (HR ajustado: interrupción <1 año, 1.04 [IC 95% 0.87-1.26]; interrupción 1-5 años, 0.93 [IC 95% 0.79-1.08]; interrupción 5-10 años, 0.84 [IC 95% 0.70-1.00];

interrupción >10 años, 0.65 [IC 95% 0.58-0.74]; tendencia lineal $P < 0.001$). Un análisis de costo-efectividad fue realizado en un ensayo clínico randomizado comparando la efectividad de una intervención intensiva para interrumpir el tabaquismo comparado con una estrategia de mediana intensidad⁹⁴. Después de un año, la estrategia de alta intensidad (definida intervención con sesiones de consejería, contacto telefónico, sesiones de consejería en grupos pequeños y soporte farmacológico) fue asociado a una alta tasa de abstinencia continua (abstinencia validada a través de la determinación de la cotinina salivar a los 6 y 12 meses, 19% vs. 9%, respectivamente; RR 2.22; 95% CI, 1.06-4.65; $P=0.03$). Adicionalmente, la estrategia de alta intensidad fue asociada a bajo costo (581€ vs 595€), un bajo porcentaje del número de exacerbaciones (0.38 vs 0.60) y una reducción de número de días de hospitalización (0.39 vs. 1.00) por paciente.

Borglykke y cols. randomizaron 223 pacientes fumadores ingresados por exacerbaciones de EPOC en un programa de interrupción del tabaquismo comparado contra cuidados habituales⁹⁵. Posteriormente a 1 año, los 48 sujetos del grupo de intervención eran mayoritariamente abstinentes (30% vs. 13%; OR 2.83, 95% CI 0.33-0.99). Después de 3 años, el grupo de intervención tuvo menos ingresos y un menor tiempo de estancia intrahospitalaria, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Así mismo, se evaluó el número de ingresos hospitalarios posterior a una intervención para la interrupción del tabaquismo en 19.709 pacientes provenientes de 3 estudios de Copenhague⁹⁶.

En comparación con los fumadores activos, los exfumadores tuvieron una reducción significativa del riesgo de ingresos hospitalarios (HR 0.57, 95% CI 0.33-0.99). La interrupción del tabaquismo demostró ser efectiva en la reducción del riesgo de ingresos, pero la reducción del tabaquismo no estaba asociado significativamente a un menor riesgo de ingreso (HR 0.93, 95% CI 0.73-1.18). La potencia de los datos es baja; por lo tanto, el beneficio comparado con el riesgo es incierto. Sin embargo, los beneficios adicionales alcanzados por la interrupción del tabaquismo, como la reducción del riesgo de cáncer de pulmón y lesiones precancerosas⁹⁷, y otros resultados asociados a la mejoría sintomática de los síntomas del EPOC apoyan la recomendación.

Adicionalmente, un grupo de organizaciones de atención primaria y especializada pertenecientes a *The American College of Physicians*, *CHEST*, *American Thoracic Society*, y *European Respiratory Society* recomiendan la interrupción del tabaquismo en los pacientes con EPOC en una guía de práctica clínica publicada en 2011⁹⁸. Animar a dejar de fumar es esencial debido a que la interrupción del tabaquismo puede reducir la tasa de declive de la FEV₁ existente en los pacientes fumadores con EPOC.

El Lung Health Study reportó un declive en el FEV₁ post-broncodilatador de 54.2 y 66.1 ml en hombres y mujeres, respectivamente, que continuaron fumando en un periodo de 11 años⁹⁹. Los hombres y mujeres que interrumpieron el tabaquismo tuvieron un declive del FEV₁ anual de 30.2 y 21.5, respectivamente.

Se recomienda la **vacunación antigripal** en todos los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, debido a que se ha reportado una reducción del riesgo de hospitalizaciones por neumonía o influenza del 27% y una reducción del 48% en el riesgo de muerte en estudios de cohorte¹⁰⁰. La vacunación anual contra la Influenza es el medio principal para la prevención de la influenza y ha sido recomendada desde el 2010 a todas las personas >6 meses si no tienen contraindicación¹⁰¹. La infección por el virus de la Influenza se ha asociado con un aumento de la morbilidad en el paciente con EPOC e incluye empeoramiento en el curso de la enfermedad y aumento del riesgo de hospitalización¹⁰².

La evidencia que apoya la recomendación de la vacunación anti-Influenza en EPOC deriva principalmente de una revisión Cochrane en mayo del 2009. Esta revisión sistemática evaluó la evidencia proveniente de ensayos clínicos en relación al efecto de la vacunación anti-influenza en pacientes con EPOC, incluyendo tasas de exacerbaciones, hospitalizaciones, mortalidad, función respiratoria y efectos adversos¹⁰³. Fueron incluidos en esta revisión 11 estudios, de los cuales 6 utilizaron pacientes con EPOC y 2 de ellos evaluando las tasas de exacerbaciones mediante la utilización de vacunas de virus inactivos. Estos estudios definieron EPOC simplemente mediante su diagnóstico clínico y las exacerbaciones evaluadas fueron determinadas clínicamente sin definiciones

rigurosas o adjudicadas. En una población de 180 individuos, la vacunación inactiva anti-influenza resultó en una reducción significativa del número total de exacerbaciones por sujeto vacunado comparado contra los pacientes que solo recibieron placebo (diferencia de las medias ponderadas [DMP], -0.37; 95% CI -0.64 – -0.11; P= 0.006). El efecto solo se prolongó hasta alcanzar las 3-4 semanas, dando paso a exacerbaciones tardías (según define la revisión). Ambos estudios demostraron una reducción en infecciones respiratorias relacionadas con la Influenza (DMP, 0.19; 95% CI, 0.07– 0.48; P= 0.0005). Análisis adicionales para evaluar resultados secundarios no demostraron reducción en el número de hospitalizaciones (OR, 0.33; 95% CI, 0.09-1.24; P= 0.52). Los estudios fueron muy pequeños para detectar cualquier efecto sobre la mortalidad¹⁰³.

Por estos motivos, se recomienda la vacunación anti-Influenza a todos los adultos, incluyendo a los pacientes con EPOC, apoyados sobre todo en el efecto sobre la salud en general, la baja tasa de efectos adversos y la existencia de guías clínicas recomendándolo en los pacientes con EPOC, aunque el efecto y la evidencia son moderados en relación con la prevención de exacerbaciones agudas.

Existen actualmente pocas pruebas de la utilidad de la **vacunación antineumocócica polisacárida** en la prevención de exacerbaciones y las hospitalizaciones, aunque en varios estudios a gran escala que se están llevando a cabo se ha reportado una mejoría en la inmunogenicidad.

Un trabajo presentado por Ignatova y cols. en el congreso de la European Respiratory Society del 2014, tuvo como objetivo estudiar la efectividad y la seguridad de la **vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (PCV-13)** en una población de 61 pacientes mayores de 50 años con enfermedad respiratorias crónicas, de los cuales 25 padecían de EPOC (definido como grupo 1), 10 pacientes con bronquiectasias (grupo 2) y 26 pacientes que padecían de la combinación entre EPOC y Asma (grupo 3). Este trabajo reportó una reducción en la incidencia de exacerbaciones de EPOC de 4.8 veces en el grupo 1, 4.12 veces en el grupo 2, y 2.3 veces en el grupo 3 (P= <0.05). Así mismo, se observó que el número de casos de neumonía se redujo 6 veces en el grupo 1, 4.1 veces en el

grupo 2, y 2.3 veces en el grupo 3, y respecto al número de ingresos hospitalarios demostró una disminución de 9 veces, 8 veces ($P = <0.05$) y 2.2 veces, respectivamente. Por otra parte, reportaron un aumento del FEV₁, FVC y EFV₁/FCV durante el primer año post-vacunal (FEV₁ de 44.97±17.39 a 49.49±19.5; FVC de 66.87±18.08 a 75.98±23.51; y FEV₁/FVC de 52.68±14.43 a 53.11±18.01)¹⁰⁴.

Del mismo modo, un trabajo realizado por nuestro grupo de estudio, presentado en 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), tuvo como objetivo estudiar la efectividad de la VNC13 en reducir el número de exacerbaciones, en 60 pacientes que padecían de enfermedades respiratorias crónicas. La población estudiada presentó 166 exacerbaciones previas y 108 posterior a la administración de la VNC13, objetivándose una disminución en el número total de exacerbaciones (RR 0.35, IC 95% 0.3-0.4)¹⁰⁵.

Con respecto a la terapia inhalada, múltiples estudios han demostrado el beneficio de los **beta-2 agonistas de larga duración (LABA)** en pacientes con EPOC estable¹⁰⁶⁻¹¹⁴. El estudio más grande de Salmeterol, *Toward a Revolution in COPD Health* (TORCH), randomizó 6112 pacientes, la mayoría de ellos con EPOC severo (una media del FEV₁ 44% del predicho) a uno de los 4 brazos de tratamiento durante 3 años: Salmeterol en monoterapia (50 mcg dos veces al día), Fluticasona en monoterapia (500 mcg dos veces al día), la combinación de ambos, y placebo¹¹⁰. El Salmeterol disminuyó significativamente la tasa de exacerbaciones, mejoró la función pulmonar, y mejoró la calidad de vida relacionada a la salud comparado contra placebo. Aunque no fue diseñado para evaluar la supervivencia con Salmeterol, el estudio no encontró aumento de la mortalidad con Salmeterol, lo que apoya la seguridad de este LABA.



Figura 4. Diferentes modelos de inhaladores disponibles en el mercado.

El Indacaterol es un LABA, que se administra una vez al día, que ha sido aprobado para el tratamiento del EPOC. Tiene un rápido inicio de acción y una larga duración. Estudios randomizados indican que el Indacaterol mejora la función pulmonar¹¹⁵⁻¹¹⁷. El ensayo clínico más grande con Indacaterol randomizó 1683 pacientes con EPOC moderado-severo y los asignó a 4 brazos de tratamiento: Indacaterol 150mcg, Indacaterol 300mcg, Tiotropio y placebo. Los pacientes que estuvieron recibiendo corticoides inhalados antes del estudio (36%) continuaron con su dosis habitual a través de todo el estudio. En la semana 12, el FEV₁ posterior a 24 horas de haber recibido la última dosis, aumentó 180mL con ambas dosis de Indacaterol comparado con placebo, y 140mL con Tiotropio vs. Placebo¹¹⁶. Además, ambas dosis de Indacaterol se asociaron con disminución de la tasa de exacerbaciones contra placebo, sin embargo, tras imputación por abandono prematuro de pacientes, sólo Indacaterol 300µg alcanzó la significación estadística (Indacaterol 150µg, razón de tasas 0.67; IC 95% 0.45-1.01; p= 0.054; para Indacaterol 300µg, razón de tasas 0.66, IC 95% 0.44-0.98, p= 0.042)¹¹⁵.

Los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) también reducen la frecuencia de exacerbaciones. El Tiotropio, que ha sido el más

estudiado, mejora la función pulmonar, disminuye la hiperinsuflación dinámica, disminuye la disnea y el número de exacerbaciones^{109,118-123}. El Tiotropio también puede enlentecer la tasa de empeoramiento en FEV₁¹²⁴⁻¹²⁷. En el estudio UPLIFT, el Tiotropio se asoció con una reducción en el riesgo de las exacerbaciones (OR 0.71, IC 95% 0.52 – 0.95) así como de las hospitalizaciones (OR 0.56; IC 95% 0.31 – 0.99) e insuficiencia respiratoria¹²⁸. En el estudio POET-COPD, se demostró que, en pacientes con EPOC moderado-grave, el Tiotropio es más eficaz que Salmeterol en la prevención de las exacerbaciones (Disminución de exacerbaciones en un 14% [HR 0.86; IC 95% 0.79 – 0.93; p= <0.001], disminución de ingresos en un 28% [HR 0.72; IC 95% 0.61 – 0.85; p= <0.001])¹²⁹. Tanto en la estrategia GOLD y en las guías de la NICE, se recomienda el uso de LAMA como alternativa a la asociación CI + LABA para reducir exacerbaciones o en asociación a los mismos como triple terapia¹³⁰.

La terapia inhalada combinada está recomendada en todos los pacientes EPOC estadio II-III GOLD con síntomas que no están bien controlados con broncodilatadores en monoterapia, en ellos recomendamos un segundo broncodilatador de una clase alternativa (LAMA + LABA). La preferencia de esta combinación sobre LABA + Corticoides Inhalados (CI) pivota esencialmente en evitar potenciales efectos secundarios y la intención de prevenir exacerbaciones frecuentes. El uso de combinaciones a dosis fijas son preferibles debido a la mejoría en la adherencia que permitiría unos mejores resultados y una disminución de los costos^{131,132}. Una revisión sistemática y un meta-análisis de 10 ensayos clínicos (10.846 participantes) que establecieron la combinación de Tiotropio mas un LABA (Salmeterol, Formoterol o Indacaterol) encontraron una discreta mejoría de la calidad de vida y un pequeño aumento del FEV₁ post-broncodilatador con la combinación vs. Tiotropio en monoterapia¹³³. Agregar Tiotropio a una terapia un LABA reduce las exacerbaciones moderadas, situación que no sucede a la inversa: LABA + Tiotropio vs. LABA: Exacerbaciones moderadas (OR 0.80; IC 95% 0.69 – 0.93; p= 0.0045), ingresos (OR 0.90; IC 95% 0.66 – 1.22; p= 0.50); LABA + Tiotropio vs. Tiotropio: Exacerbaciones moderadas (I²=43%, mucha heterogeneidad), Ingreso (OR 1.02; IC 95% 0.80 – 1.28; p= 0.90)¹³³.

La combinación de Umeclidinio-Vilanterol demostró en un meta-análisis que el número de pacientes con al menos una exacerbación de EPOC fue menor en el grupo de la combinación comparado con sus componentes en monoterapia, pero no hubo diferencias comparado contra Tiotropio o Salmeterol-Fluticasona¹³⁴. En el estudio SPARK la combinación de Indacaterol-Glicopirronio demostró superioridad en la reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas y severas en un 12% comparado con Glicopirronio (razón de tasas 0.88, 95% CI 0.77 – 0.99, $p= 0.038$)¹³⁵.

En el estudio FLAME se observó que la tasa anual de exacerbaciones moderadas y severas fue 17% más baja en el grupo de Indacaterol/Glicopirronio que en el grupo de Salmeterol/Fluticasona (razón de tasas 0.83; IC 95% 0.75 - 0.91; $P<0.001$)¹³⁶.

La combinación de Acclidinio/Formoterol mejora el flujo aéreo y la disnea comparado contra sus componentes en monoterapia o placebo¹³⁷⁻¹³⁹; así como una reducción de las exacerbaciones moderadas-severas de EPOC comparado contra placebo (RR 0.71; IC 95% 0.51 – 0.98; $p <0.05$)¹³⁷.

Los corticoides inhalados (CI) y los beta-2 agonistas de acción prolongada (LABA) reducen la frecuencia de exacerbaciones. En el estudio TORCH, tanto el uso de Salmeterol como el de Fluticasona se asoció a una reducción de la frecuencia de las exacerbaciones en monoterapia comparado con placebo; su asociación con una disminución del 25% del número de exacerbaciones moderadas (razón de tasas, 0.75; IC 95% 0.69 – 0.81; $p <0.001$) y resultó en menor número de ingresos hospitalarios en un 17% durante el período de estudio (razón de tasas, 0.83; IC 95% 0.71 – 0.98; $p= 0.03$)¹¹⁰.

Por otra parte, el estudio Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) incluyó 1323 pacientes con EPOC estable mayormente con afectación severa (FEV_1 media 39% del predicho) quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir Salmeterol-Fluticasona (50/500 mcg) o

Tiotropio en monoterapia durante 2 años¹⁴⁰. No se objetivaron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones, sin embargo la combinación mejoró la calidad de vida y la mortalidad (HR 0.48, 95% CI 0.27-0.85); por otra parte, en un análisis posterior de este ensayo encontró que la neumonía era substancialmente más frecuente en el grupo de la combinación (HR 1.94, 95% CI 1.19-3.17) a pesar de su baja mortalidad¹⁴¹.

Otras combinaciones de CI+ LABA se asociaron a una disminución del número de exacerbaciones, como es el caso de Formoterol y Budesonida. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de CI + LABA en pacientes con perfil agudizador con FEV₁ inferior al 50% del valor teórico. Adicional a la combinación antes discutida, se ha observado resultados similares con la combinación Budesonida/Formoterol y Mometasona/Formoterol^{142,143}. En un estudio multicéntrico de 24 semanas, pacientes con EPOC estable con afectación moderada-severa fueron asignados aleatoriamente para recibir Fluticasona/Vilanterol (200/25 mcg, 100/25 mcg), Fluticasona (200, 100 mcg), Vilanterol (25 mcg) o placebo inhalado una dosis matutina diaria. La combinación con dosis 200/50 mcg produjo una mejoría en la función pulmonar con un aumento estadísticamente significativo del FEV₁ 131 mL contra placebo durante 24 semanas; resultados similares se obtuvieron con la dosis 100/25 mcg. Los pacientes también refirieron una modesta mejoría de los síntomas. En un análisis conjunto de dos ensayos que compararon la combinación de Fluticasona/Vilanterol contra Vilanterol en monoterapia, en una población de 3255 pacientes con EPOC, se observó que la combinación redujo modestamente las tasas anuales de exacerbaciones moderadas-severas en comparación con Vilanterol en monoterapia (RR 0.79, 95% CI 0.64-0.97, RR 0.69, 95% CI 0.56-0.85, respectivamente)¹⁴⁴. Las tasas de neumonía fueron más frecuentes en el grupo de la combinación, aunque el número de pacientes afectados fue bajo.

La triple terapia inhalada con LABA + LAMA + CI es habitualmente utilizado por los pacientes con EPOC severo. Se han descrito en varios estudios el beneficio de este tratamiento dentro de los que se cuentan mejoría del flujo aéreo¹⁴⁵, mejoría del FEV₁ previa broncodilatación¹⁴⁶, mejoría de la función pulmonar¹⁴⁷, menor

toma de corticoides orales¹⁴⁸, reducción de exacerbaciones^{145,149}, disminución de los ingresos hospitalarios¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, disminución de la mortalidad^{148,149}, mejoría de los síntomas matutinos¹⁴⁶ y mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud^{145,147} comparados con doble y monoterapia inhalada, aunque en algunos estudios los beneficios no eran superior a monoterapia con Tiotropio.

Los **inhibidores de la fosfodiesterasa-4** demostraron una reducción significativa del 17% en la frecuencia exacerbaciones tanto moderadas (tratados con glucocorticoides) como severas (hospitalización/muerte) con Roflumilast¹⁵⁰, en pacientes estadios 3-4 de la GOLD, en presencia de síntomas de bronquitis e historial de exacerbaciones. La evidencia reciente también sugiere que el Roflumilast puede reducir el número de pacientes en el grupo Agudizador Frecuente después de 12 meses de terapia¹⁵¹. También se observó en el grupo de Roflumilast, una reducción de peso (media de 2,1 kg) después de 1 año, la cual fue más alta en los pacientes obesos, por lo que se recomienda una monitorización cuidadosa del peso.

En la actualidad no hay pruebas suficientes para recomendar el tratamiento **antibiótico profiláctico** de rutina, aunque algunos estudios han mostrado resultados prometedores. La Eritromicina reduce la frecuencia de las exacerbaciones moderadas y/o severas (tratados con esteroides sistémicos, antibióticos o que han precisado hospitalizados) y acortar la la duración del episodio, cuando se toma dos veces al día durante 12 meses¹⁵². La Azitromicina (utilizada como profilaxis en pacientes con fibrosis quística) cuando se añade al tratamiento habitual también ha demostrado que disminuye la frecuencia de las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida¹⁵³.

Sin embargo, en pacientes con enfermedad leve sin tratamiento previo (GOLD I), se reportó resistencia antibiótica y disminución significativa de la agudeza auditiva (medida por audiometría). Además, un estudio epidemiológico reciente, ha sugerido un pequeño aumento en las muertes cardiovasculares en pacientes tratados con Azitromicina, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Por otra parte, el Moxifloxacino, administrado en pulsos intermitentes a pacientes estables, ha

demostrado que reduce significativamente la frecuencia de exacerbaciones en una población por protocolo y en un análisis de subgrupos post hoc de pacientes con bronquitis de base¹⁵⁴. Por lo tanto, antes de la prescripción de antibióticos a largo plazo, los pacientes deben ser tratados con una terapia inhalada óptima, presentar exacerbaciones frecuentes, y ser evaluados cuidadosamente por el riesgo de los posibles efectos secundarios cardiovasculares y auditivos.

Con respecto a los mucolíticos, una revisión sistemática concluyó que el **N-Acetilcisteína** carece de suficientes datos para recomendarlo como tratamiento habitual en el EPOC¹⁵⁵. Sin embargo, un ensayo multicéntrico reciente (PANTHEON) sugiere que NAC en dosis de 600mg 2 veces al día puede reducir el riesgo de exacerbaciones en pacientes EPOC con afectación moderada-severa¹⁵⁶. Sin embargo, problemas metodológicos limitan las conclusiones que puedan sacarse del mismo.

A pesar que la **rehabilitación pulmonar** está asociada a numerosos beneficios en términos de tolerancia al ejercicio y calidad de vida, el efecto en las exacerbaciones y rehospitalización está menos claro y puede depender del tiempo relativo de hospitalización. En una revisión sistemática, la participación en terapias de rehabilitación respiratoria inmediatamente después de un ingreso hospitalario de 4 semanas redujo la tasa de rehospitalización (OR 0.24, 95% CI 0.07-0.88), aunque se observó una significativa heterogeneidad entre los estudios¹⁵⁷. La participación en rehabilitación respiratoria durante más de 4 semanas posterior a una exacerbación parece no reducir el número de exacerbaciones, sin embargo, se observaron otros beneficios. En un estudio randomizado, 389 pacientes hospitalizados por una exacerbación aguda de EPOC fueron asignados a un programa de 6 semanas de rehabilitación comenzando en las primeras 48 horas de ingreso o de cuidados habituales; la rehabilitación precoz no redujo el riesgo de subsecuentes reingresos o aumento de la recuperación. Por otra parte, en el grupo de rehabilitados tuvo una mayor tasa de mortalidad en el primer año (OR 1.47, 95% CI 1.05-2.88)¹⁵⁷. A pesar de que las causas del incremento de mortalidad no fueron determinadas, estos datos sugieren que la rehabilitación respiratoria no debería iniciarse durante el evento agudo.

Algunos médicos recomiendan la elaboración de **planes de acción** en caso de exacerbación del EPOC con la intención de mitigar la severidad de las exacerbaciones, aunque los datos relacionados con el beneficio de los planes de acción son conflictivos. Aproximadamente 2 tercios de los pacientes son capaces de reconocer la inminencia de una exacerbación, porque los síntomas tienden a ser similares de una exacerbación a otra¹⁵⁸.

Un plan de acción permite intervenciones precoces por parte de los pacientes a través del uso de lineamientos acerca de cómo reconocer una exacerbación, como cambiar su régimen de tratamiento y cuando contactar a su médico tratante. Un meta-análisis de 3 estudios controlados y randomizados, en el que se incluyeron 367 pacientes, reveló que el uso de planes de acción fue asociado al diagnóstico precoz de una exacerbación por parte de los pacientes, inicio precoz de la toma de antibióticos y de corticoides¹⁵⁹. Sin embargo, no se objetivó un efecto significativo sobre la utilización de recursos sanitarios, calidad de vida, función pulmonar, capacidad funcional, puntuación de síntomas o mortalidad. Además, aunque decidamos continuar el seguimiento de un grupo seleccionado de pacientes con EPOC con estos planes, el rol de tales programas de manejo comprensivo, incluyendo estos planes de acción, han sido cuestionados a partir de que, un estudio randomizado en el 2012 fue interrumpido precozmente debido a un exceso de mortalidad en el brazo del programa de manejo comprensivo^{157,160}. Es importante resaltar que, los motivos de este exceso de mortalidad no fueron esclarecidos y se necesitan más estudios relacionados con este tema.

Un estudio aleatorizado, realizado en el Reino Unido por Mitchell y cols. reclutó un grupo de 184 pacientes con EPOC desde Atención Primaria, cuyo objeto fue demostrar si una intervención de automanejo durante 6 meses pudiera reducir los síntomas medidos a través del cuestionario CRQ-SR, así como el impacto en la realización de ejercicio, conocimiento de la enfermedad, uso de recursos sanitarios y tabaquismo. Según los datos obtenidos, no se observó una mejoría de la disnea en comparación a los cuidados habituales durante el tiempo de observación; sin embargo, si mejoró la ansiedad, ejercicio y el conocimiento de la

enfermedad¹⁶¹.

Datos de estudios observacionales preliminares sugieren que la terapia con **betabloqueantes** específicos como tratamiento de comorbilidades cardiovasculares se asocia con una reducción de las exacerbaciones de EPOC^{162,163}. Un meta-análisis de 15 estudios observacionales encontraron que el uso de betabloqueantes estaba asociado con una disminución de las exacerbaciones (RR 0.63, 95% CI 0.57-0.71) y una disminución de la mortalidad (RR 0.72, 95% CI 0.63-0.83)¹⁶². Otro estudio observacional, en el que se siguieron 3464 pacientes con EPOC estadio 2-4 de la GOLD, durante un periodo medio de 2.1 años, determinó que el uso de betabloqueantes fue asociado con una reducción significativa del riesgo de exacerbaciones (IRR 0.73, 95% CI 0.60-0.90) pero no redujo la mortalidad¹⁶³. Se necesitan estudios randomizados para determinar si el uso de betabloqueantes puede mejorar el pronóstico del EPOC en este sentido.

Muchos pacientes con EPOC severo en fase estable, especialmente los pacientes estadio IV de la GOLD, sufren de hipoxemia crónica. Es importante que este sea detectado porque la **oxigenoterapia a larga plazo** mejora la supervivencia y la calidad de vida en pacientes EPOC con hipoxemia^{106,164-168}. La mejoría en la supervivencia puede deberse, en parte, a la mejora de la hemodinámica pulmonar. La mejoría de la calidad de vida parece tener relación con la reducción de la disnea durante el ejercicio, que mejora el funcionamiento de las actividades de la vida cotidiana. La oxigenoterapia a largo plazo debe ser prescrita a todos los pacientes EPOC en fase estable que tengan hipoxemia crónica en reposo ($PaO_2 \leq 55$ mmHg o $SpO_2 \leq 88\%$)⁹⁸. En contraste, 2 estudios no encontraron mejoría de la supervivencia en los pacientes con EPOC^{169,170}.

Estudios randomizados y meta-análisis indican que el **soporte ventilatorio no invasivo (SVNI)** mejoran el pronóstico clínico en pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC complicadas con acidosis hipercápnica¹⁷¹⁻¹⁷⁵. No está claro si SVNI tiene un efecto clínico beneficioso a largo plazo. En un estudio randomizado que comparó el SVNI con el soporte ventilatorio invasivo en 49 pacientes con

exacerbaciones de EPOC severas, los pacientes del primer grupo requirieron menos ingresos hospitalarios en el año siguiente, pero las tasas de supervivencia fueron similares¹⁷⁶.



Figura 5. Dispositivos de soporte ventilatorio no invasivo.

LA VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

La resistencia de los *neumococos* a los antimicrobianos de uso habitual, constituye un grave y creciente problema en todo el mundo, que complica el tratamiento específico. Aunque ninguna de las vacunas comercializadas actualmente se ha diseñado para disminuir, o eliminar, las resistencias a los antibióticos o su prescripción, se ha comprobado que su empleo puede lograrlo de una forma directa o indirecta²⁴. Los niños y adultos, al recibir más cursos repetidos de antibióticos, suelen portar serotipos que desarrollan habitualmente resistencias, siendo éstos principalmente el 6B, 9V, 14, 19F y 23F²⁵.

En los últimos años, muchos países desarrollados han incorporado la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7) a sus programas de vacunación sistemática de menores de un año. Su eficacia, al disminuir la incidencia de enfermedad invasora se ha asociado directamente a un menor uso de antibióticos. En España también se describió un descenso en el uso de antibióticos²⁶. La

mayoría de los estudios han documentado, desde la introducción de la vacuna VNC7, un descenso paralelo en las infecciones por cepas de neumococo no sensibles a la penicilina, cefalosporinas de tercera generación y macrólidos²⁷, cifras que pronto se verían ligeramente invertidas, objetivándose nuevamente resistencias. Se sospecha que este fenómeno se debe a que se ha producido una expansión en los serotipos no incluidos en la VNC7. Concretamente el serotipo 19A es el que más preocupa pues entre los periodos 2000-2001 y 2010-2011 ha aumentado su CMI a betalactámicos 5 veces¹⁷⁷. También se ha documentado un aumento en las resistencias a Eritromicina, sin objetivarse cambios para las cefalosporinas de 3º generación.

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (VNP-23) contiene antígenos capsulares purificados de 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), que representan el 76% de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de ENI en España¹⁷⁸.

La vacuna VNP-23 induce una respuesta independiente de las células T en el 80% de los adultos sanos, aunque la magnitud de la respuesta varía según los distintos serotipos incluidos en la vacuna y la edad del sujeto⁵⁵.

Los resultados de los ensayos clínicos de eficacia frente a ENI y neumonía, publicados en los últimos 25 años, no permiten demostrar en general un efecto protector de la vacuna¹⁷⁹⁻¹⁸⁶, por el contrario, los estudios observacionales, según una revisión sistemática realizada por la Cochrane Collaboration, concluyen que la efectividad de la vacuna neumocócica 23-valente es del 53% (IC95%: 41-63) para la prevención de las formas invasivas, pero no se puede estimar su efecto sobre las neumonías¹⁸⁷.

Entre las principales limitaciones de la VNP-23, destaca una inmunidad vacunal de corta duración (3 a 10 años) y necesidad de revacunación en personas de alto riesgo, ausencia de memoria inmunitaria¹⁸⁸, inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones¹⁷⁸, y que no actúa sobre la colonización nasofaríngea, factor fundamental en la epidemiología de las

infecciones neumocócicas, por lo tanto, no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de la mucosa ni frente a la disminución de cepas de neumococo resistentes a los antibióticos¹⁸⁹.

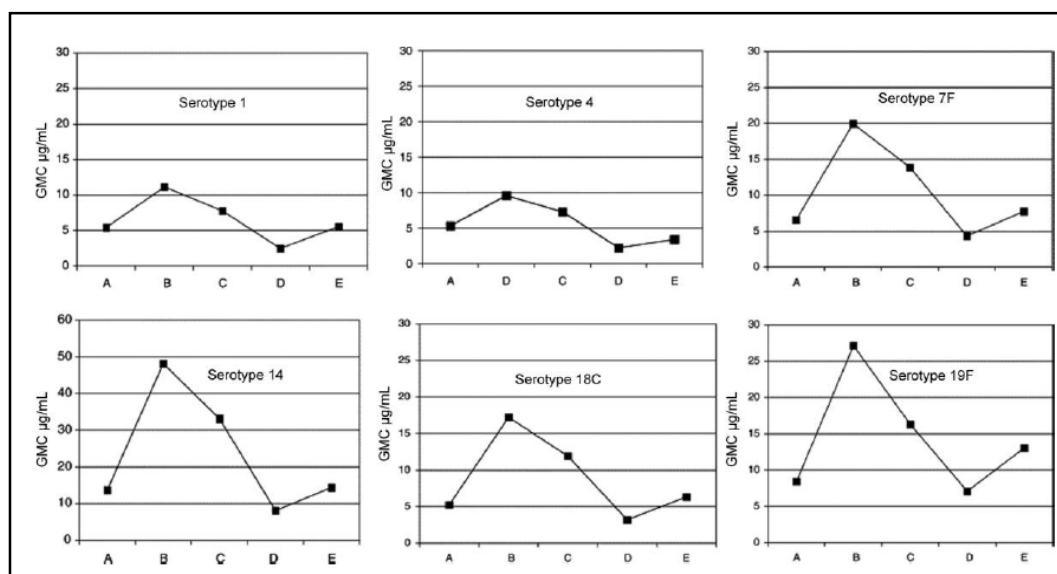


Figura 6. Síndrome de tolerancia o hiporrespuesta a la revacunación con VNP23.
Fuente: Törling y cols¹⁹⁰.

La vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC-13) contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos presentes en la VNC-7 (4,6B,9V,14,18C,19F, 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1,3,5,6A,7F,19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM197 que representan más del 60% de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de ENI en España. La tecnología de conjugación ha demostrado inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmune T-dependiente que permite mejorar la respuesta inmune y generar memoria inmunológica en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugados¹⁹¹. Esta tecnología genera respuesta de anticuerpos en las mucosas (Inmunidad mediada por IgA), con lo que disminuye la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna¹⁹² y disminuye la enfermedad causada por *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos¹⁹³.

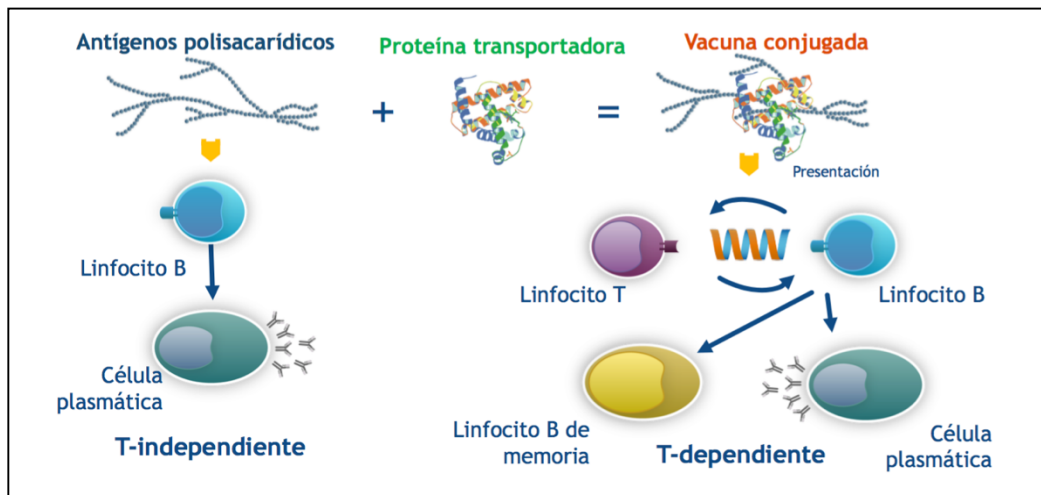


Figura 7. Tecnología de Conjugación. Fuente: de Roux y cols¹⁹⁴, Pollard y cols¹⁹⁵.

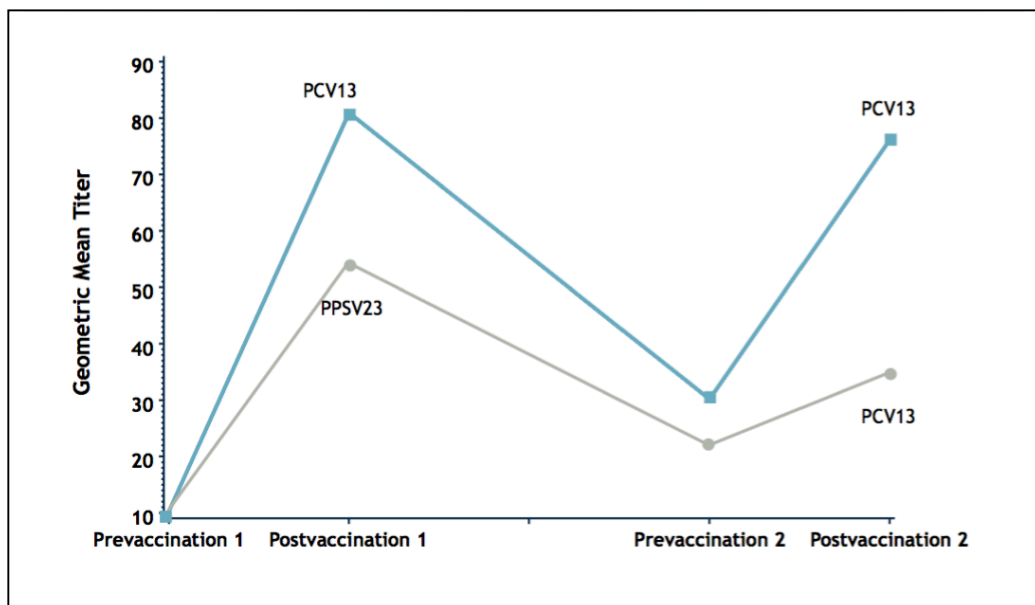


Figura 8. Síndrome de hiporrespuesta de la VNP23. Fuente: Jackson y cols¹⁹⁶.

El ensayo más amplio para determinar la eficacia de VNC-13 en adultos fue el estudio CAPiTA; este estudio comparó VNC-13 con placebo en aproximadamente 85.000 pacientes adultos mayores de 65 años inmunocompetentes en Holanda, en el periodo 2008-2010, que no hubiesen sido vacunados previamente contra el neumococo o que tuvieran antecedentes de enfermedad neumocócica¹⁹⁷.

Este estudio demostró un 46% de eficacia (95% CI 22-63%) de la VNC-13 frente a neumonía neumocócica de los serotipos incluidos en la vacuna, 45% eficacia (95% CI 14-65%) frente a neumonía neumocócica no bacteriémica de los

serotipos vacunales, y 75% de eficacia (95% CI 41-91%) frente a enfermedad neumocócica invasiva (ENI) de los serotipos vacunales. El efecto persistió durante un periodo de seguimiento de 4 años. Sin embargo, sabiendo que este ensayo comenzó antes de que la VNC-13 fuera utilizada de forma rutinaria en la inmunización pediátrica en Holanda, se desconoce si la vacunación sería eficaz en los países que administran de forma rutinaria esta vacuna en la población pediátrica¹⁹⁸. Dada la dramática reducción de ENI observada en los pacientes adultos resultante de la vacunación pediátrica rutinaria debido al llamado efecto rebaño, es posible que la vacunación de adultos >65 años con la vacuna conjugada no añada beneficios adicionales en este respecto.

Otra limitación discutida ampliamente es que el estudio CAPiTA no comparó la inmunización con VNC-13 con VNP-23 para determinar cuál de ambas genera una mejor inmunización contra los 13 serotipos incluidos en ambas¹⁹⁸. Un problema adicional en la extrapolación de los datos del estudio CAPiTA a diferentes países es que se excluyó específicamente a los pacientes que fueran inmunocomprometidos¹⁹⁷. Es importante resaltar que, entre los pacientes estudiados que desarrollaron una condición de inmunodeficiencia o que fueron tratados con agentes inmunosupresores durante el periodo de estudio, la VNC-13 no exhibió algún efecto protector (22 casos de enfermedad neumocócica en pacientes vacunados vs. 24 casos en pacientes que recibieron placebo). La administración inicial de VNC-13 genera memoria inmune que potencia la respuesta a una segunda dosis de vacuna (VNC-13 o VNP-23) induciendo un efecto booster, hecho que no se observa cuando la vacunación inicial es con vacuna no conjugada^{196,199}.

La seguridad de la vacuna VNC-13 ha sido estudiada ampliamente en los ensayos clínicos precomercialización siendo las reacciones por lo general leves y autolimitadas (Ficha técnica Prevenar 13). La vacuna VNC-13 ha demostrado que puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente antigripal. Las respuestas a los tres antígenos de la vacuna antigripal fueron comparables cuando la vacuna antigripal se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con VNC-13 (estudios 3001 y 3008) (Ficha técnica Prevenar 13).

El documento de consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base, avalado por las 16 Sociedades Científicas Españolas, recomiendan que los adultos con las patologías de base descritas a continuación, deben vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos 1 dosis de VNC13⁴¹ que se administrará siempre en primer lugar. Debe advertírsela al paciente que para algunas de las recomendaciones no existe en estos momentos financiación pública y que, por ello, deben asumir el coste de la vacuna. Las patologías en las que está recomendada la vacunación con VNC13 se recogen en la tabla 2.

Sujetos considerados con inmunosupresión o inmunodeprimidos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Hodgkin, leudemia, linfoma. • Mieloma múltiple. • Enfermedad renal crónica estadio 4-5. • Enfermedad renal crónica estadio 3 con riesgo aumentado (Síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores). • Transplante de órgano solido o de células hepatopoyéticas. • Tretamiento quimioterapico o inmunosupresor. • Infección por HIV. • Enfermedad reumatólogica inflamatoria autoinmune. • Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).
Sujetos inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave y patología intersticial difusa pulmonar). • Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis). • Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular). • Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulino dependientes. • Tabaquismo. • Abuso de alcohol.

Tabla 2. Recomendaciones de vacunación en el adulto con patología de base. Fuente: Picazo y cols⁴¹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La VNC13 ha demostrado ser eficaz para la prevención de ENI. Dado que los pacientes con EPOC sufren múltiples exacerbaciones, que muchas de ellas son por infecciones bacterianas y que muchas de éstas lo son por el *Streptococcus pneumoniae*, la VNC13 puede ser eficaz en la disminución del número y severidad de exacerbaciones en los pacientes con EPOC.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** Valorar la eficacia de la vacuna conjugada antineumocócica VCN13 en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones graves en pacientes con EPOC.
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones no graves en pacientes con EPOC.
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC de acuerdo a su estadio.
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC, de acuerdo a la edad del paciente.
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC, de acuerdo al género del paciente.
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC, en relación al tabaquismo.
 - Valorar la eficacia de la VCN13 en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC, en relación a otras comorbilidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y muestra

Se ha estudiado una población de pacientes con EPOC del área de salud de Plasencia-Navalmoral de la Mata. Se incluyeron 167 pacientes, provenientes de la consulta de Neumología del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres), diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en cualquiera de los estadios de la clasificación GOLD⁵ y de cualquiera de los fenotipos de la clasificación GesEPOC²⁰⁰.

Los pacientes fueron informados de que sus datos serían utilizados de forma anónima para la realización de un estudio en la práctica clínica habitual y mostraron su consentimiento. Dadas las características del estudio no se consideró necesario la solicitud de autorización al Comité Ético del hospital.

Se consignaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Haber sido diagnosticado de EPOC en cualquiera de los estadios de la clasificación GOLD y de cualquiera de los fenotipos de la clasificación GesEPOC.
- Los pacientes debían estar estables de sus patologías de base, con tratamiento gold-standard, optimizado y ajustado a grado de afectación pulmonar según las guías clínicas de referencia para la enfermedad, (Guía GesEPOC²⁰⁰ y GOLD⁵).
- Los pacientes o sus cuidadores principales debían estar entrenados para reconocer una exacerbación de EPOC y notificarlas en las revisiones periódicas, tanto de su médico de atención primaria como a nuestro equipo.
- Debían haber sido inmunizados con la vacuna antigripal estacional, proporcionada por el Servicio de Salud, y en el caso de que hubiesen sido inmunizados contra el *Streptococcus Pneumoniae*, a través de la vacunación con VNP23, debía haber transcurrido al menos un año tras haberla recibido.
- En su historia clínica, debían estar disponibles los episodios de exacerbaciones e historial de vacunaciones de, al menos, el año previo a la vacunación con VNC13.

ESTADIO	FEV ₁ /FVC	FEV ₁
I. LEVE	<0,7	≥80%
II. MODERADO	<0,7	50% ≤ FEV ₁ ≤80%
III. GRAVE	<0,7	30% ≤ FEV ₁ ≤50%
IV. MUY GRAVE	<0,7	FEV ₁ <30% O insuficiencia respiratoria

Tabla 3. Estadios de la EPOC según la clasificación GOLD⁵.

Criterios de exclusión:

- Se descartaron aquellos pacientes provenientes recientemente de otras comunidades autónomas o países, debido a la imposibilidad de poder consultar su historia antigua para el registro fiable de exacerbaciones de EPOC en el año previo a la vacunación.
- Pacientes que presenten alguna contraindicación a la vacunación con la vacuna VNC13.
- Pacientes que hayan recibido la VNP23 con una antelación menor de un año del momento de la visita de inclusión. En este caso el reclutamiento se pospondrá hasta que transcurra al menos un año tras la vacunación con VNC23.
- Pacientes que en el momento de la visita de inicio o inclusión se encuentren afectados por una exacerbación de EPOC o en tratamiento con corticoides orales o antibióticos.



Figura 9. Vacuna conjugada utilizada en el estudio.

Criterios de prescripción de la vacuna VNC13

Una vez realizada la anamnesis y la exploración física del paciente, valoradas las pruebas diagnósticas pertinentes (espirometría, radiografía postero-anterior y lateral de tórax y pulsioximetría) y una vez descartada la presencia de contraindicaciones para la VNC13, a los pacientes se le entregaba un informe con las recomendaciones terapéuticas, una cita programada de revisión y se les prescribía la VNC13.

Dado que en los pacientes con patología respiratoria crónica está aumentado el riesgo de padecer ENI, en todos los pacientes de nuestra muestra también está

recomendada la vacunación con VNC13^{41,178} y por ello no existe ningún conflicto ético en este aspecto.

Actividades a realizar en las visitas

Primera visita

Durante la visita de inclusión, se realizaron las siguientes actividades:

- Anamnesis del paciente, durante la cual se recogieron datos de filiación, datos relacionados con síntomas y signos clínicos con historia clínica neumológica e historia de tabaquismo, incluyendo la recogida de información acerca del número de reagudizaciones en el año previo.
- Exploración física específica.
- Revisión de pruebas complementarias: espirometría forzada con prueba broncodilatadora, pulsioximetría, radiografía postero-anterior y lateral de tórax y cuantas otras pruebas se consideró oportuno solicitar en cada caso.
- Ajuste del tratamiento específico de su proceso ajustado a las guías clínicas antes referenciadas.
- Finalmente, se les recomendó la inmunización con la VNC13 a los pacientes que reunían los criterios expuestos previamente si no presentaba contraindicaciones para ella.

Visitas sucesivas

En las sucesivas visitas de revisión y seguimiento:

- Se interrogó al paciente acerca de la cumplimentación de la vacunación con VNC13.
- Se interrogó al paciente acerca de la cumplimentación del tratamiento farmacológico prescrito.
- Se registraron el número y características de las exacerbaciones sufridas durante el periodo de seguimiento, así como su tratamiento específico. Se indagó acerca del ámbito en el que fue tratado su proceso, a fin de comprobar y completar la información solicitada en las fuentes apropiadas: historias clínicas de Atención Primaria, contacto personal con los médicos de familia, revisión de historias clínicas e informes de Urgencias, informes del Servicio de Emergencias 112 e informes digitales del programa JARA Atención Sanitaria del Servicio Extremeño de Salud. Siempre que fue posible se pidió a los pacientes que aportasen informes de las asistencias recibidas por problemas relacionados con su proceso respiratorio.
- Se realizó examen clínico y recogida de signos vitales.

- Reevaluación del consumo tabáquico e implementación de estrategias de deshabituación en caso necesario. El consumo tabáquico se valoró a través del índice años/paquete y la fase del proceso de abandono.
- Reajuste del tratamiento, en caso necesario.

Posteriormente, los datos obtenidos de las consultas de inicio y de seguimiento, se recogieron en una tabla Excel en los que se registraron las variables:

- Datos socio-demográficos (edad, genero, número de historia clínica, centro de salud de referencia).
- Diagnósticos clínicos y comorbilidades tales como asma y bronquiectasias.
- Grado y fenotipo de EPOC según clasificación GesEPOC.
- Numero de exacerbaciones anuales, tanto anteriores como posteriores a la vacunación.

En la tabla 4 se recogen las actividades a realizar en cada una de las visitas, de inicio y sucesivas de seguimiento.

Se mantuvo, siempre que fue posible, una comunicación estrecha con los médicos de atención primaria (AP) de cada paciente a fin de poder registrar todas las exacerbaciones. Así mismo se consultaron las historias clínicas para documentar los datos aportados en las consultas de AP y especializada, en el caso de que fuera tratado en dicha consulta o en el Servicio de Urgencias, registrando cada episodio en la base de datos.

Se consideró como exacerbación a todo episodio de empeoramiento de la situación clínica, consistente en aumento de la disnea, de la expectoración o de la purulencia del esputo, que precisara ser tratado con antibióticos y/o corticoides orales. No se consideró como exacerbación a aquellas situaciones que hubieran sido tratados eventualmente con corticoides inhalados.

Se consideró como exacerbación grave a todos los pacientes que requirieron ingreso hospitalario para el control de los síntomas respiratorios.

Los pacientes a los que, cumpliendo con los requisitos de inclusión, se les recomendó la vacunación con VNC13 pero que por diversos motivos decidieron no vacunarse o no tuvieron acceso a ella, fueron consignados como grupo control externo, para ser posteriormente comparados con los pacientes en tratamiento activo con la vacuna VNC13.

El periodo de reclutamiento abarcó desde enero de 2013 hasta enero del 2016. En nuestra muestra se incluyen pacientes que completaron un periodo de seguimiento que oscila entre 1 y 3 años.

	Visita							
	0	1	2	3	4	5	6	7
	Meses							
	0	1	6	12	18	24	30	36
Verificación criterios inclusión/exclusión	x			x		x		
Variables demográficas	x							
Historia de exacerbaciones y tabaquismo	x	x	x	x	x	x	x	x
Historia médica	x							
Firma del consentimiento	x							
Realización o verificación de espirometría reciente	x			x		x		x
Ajuste del tratamiento y recomendaciones vacunales	x			x		x		x
Registro exacerbaciones			x	x	x	x	x	x
Llamada telefónica de seguimiento (si aplica)			x		x		x	
Registro de vacunación con PCV13		x						
Registro de vacunación antigripal		x		x		x		x
Registro del tratamiento actualizado		x		x		x		x
TABLA 4: VISITAS DE SEGUIMIENTO PROTOCOLIZADO								

Tabla 4. Actividades protocolizadas realizadas en las visitas de inicio y sucesivas.

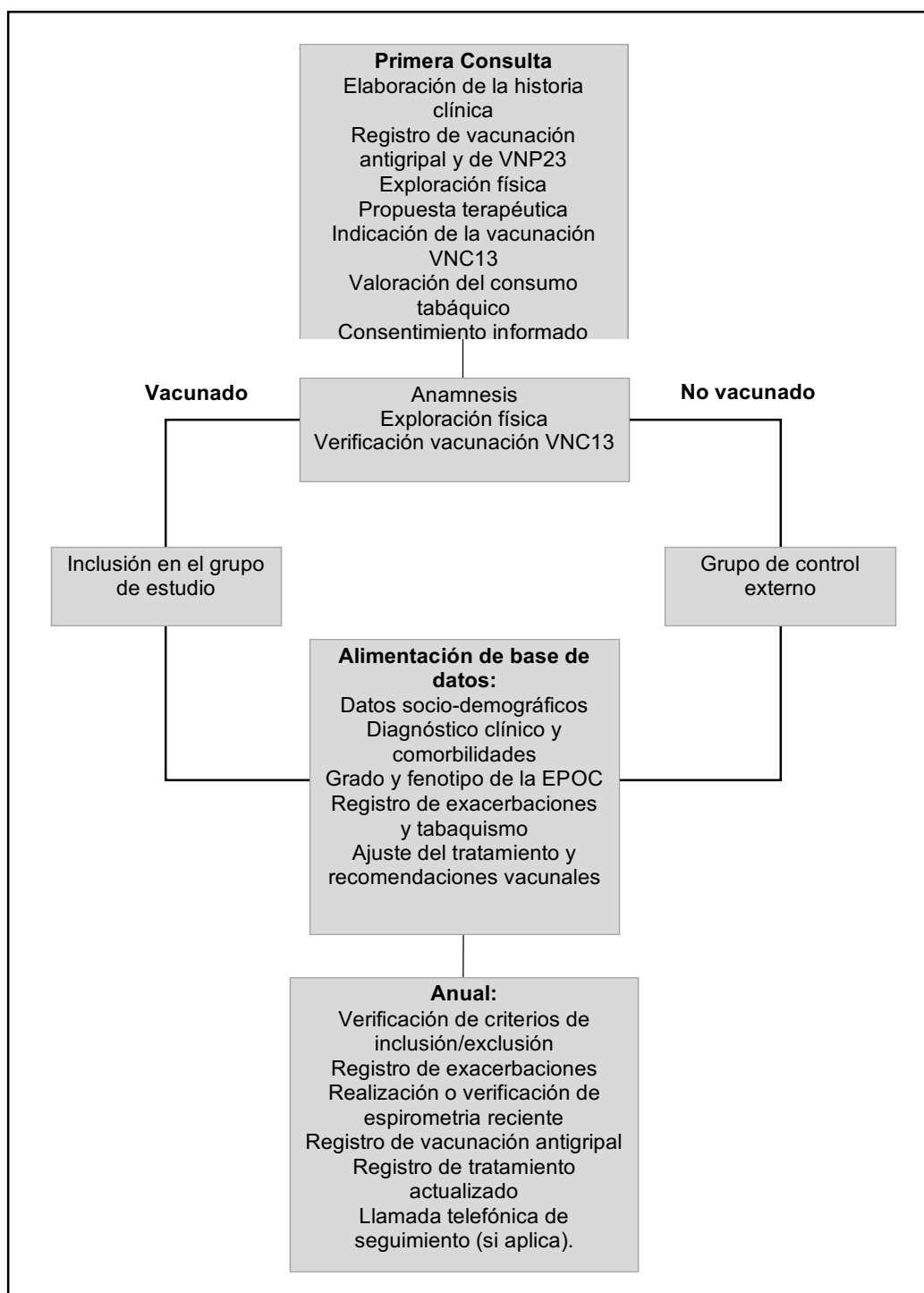


Figura 10. Flujograma del estudio.

Vacunación de los pacientes

Dado que la vacuna VNC13 no está financiada por el Sistema Nacional de Salud (SNS) para los pacientes con patología respiratoria crónica sin inmunodeficiencia, los pacientes a los que se prescribió la vacuna VNC13 debían adquirirla en las

oficinas de farmacia y costearse ellos mismos el importe de la misma, previa presentación del informe pertinente.

Los pacientes fueron advertidos de que, una vez adquirida la vacuna, era necesario preservar la “cadena del frío” y que, por tanto, la vacuna debería ser conservada en frío a una temperatura de 4°C hasta el momento de ser administrada.

Para la administración de la vacuna se contaba con la colaboración de las enfermeras de AP y con el personal de enfermería de la Unidad de Neumología del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres).

- Ministerio de Sanidad, España**
- ≥ 50 años con:
 - Inmunodeficiencia/Inmunosupresión como:
 - Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma.
 - Mieloma múltiple.
 - Insuficiencia renal, síndrome nefrótico
 - Transplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas
 - Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor
 - Infección por VIH

Figura 11. Grupos de riesgo reembolsados para VNC13 por el SNS.

Diseño

Se ha realizado un estudio experimental, con datos apareados antes-después comparados con un control externo constituido por los pacientes no vacunados.

Fuentes de información

Para la obtención de los datos se han recogido datos de las entrevistas clínicas presenciales, así como de la revisión de historias clínicas de neumología, de AP y de Urgencias. Para ello se han realizado revisiones manuales de historias clínicas en el Hospital y en los Centros de Salud y se ha utilizado el programa *JARA ATENCIÓN SANITARIA* del Servicio Extremeño de Salud.

Todos los datos fueron codificados y consignados en una tabla Excel para su posterior tratamiento estadístico.

Estudio Estadístico

Todos los análisis se realizaron utilizando el software comercial SPSS 23.

El método utilizado para determinar la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (Prevenar 13®) en la prevención de exacerbaciones de EPOC fue el contraste de hipótesis para muestras apareadas, es decir, exacerbaciones leves o graves antes y después de la vacuna Prevenar 13, mediante el test de Wilcoxon para muestras apareadas con un intervalo de confianza del 95% ($p \leq 0,05$).

Hipótesis nula: no hay relación entre las exacerbaciones de EPOC y las variables.
Hipótesis alternativa: existe una relación entre las exacerbaciones de EPOC y las diferentes variables.

El análisis del riesgo relativo (RR) se realizó mediante el análisis de las frecuencias de las exacerbaciones utilizando tablas de contingencia y el test de Chi cuadrado para establecer las diferencias significativas.

Los cuadernos de laboratorio del estudio, datos primarios, protocolo del estudio, informe final y otra información relevante relacionada con el presente estudio de mantiene archivada en el laboratorio 4 del Edificio Incubadora, instalaciones de Cenit Support Systems S.L.L. El periodo de almacenamiento será de al menos tres años, pero este periodo podrá extenderse a periodos más largos sin limitación.

Variable principal: Exacerbaciones y/o ingreso hospitalario habidas en el periodo anterior a la vacunación conjugada antineumocócica y posteriormente.

Variabes secundarias:

- Género: Hombre, Mujer.
- Grupos de Edad: 45 años o menos, 46-55 años, 56-65 años, 66-75 años, 76 años o más.
- Vacunación antineumocócica con la vacuna polisacárida VNP23.
- Fenotipo de EPOC.
- Tabaquismo: Fumador, ex-fumador o no fumador.

Se realizó un análisis de riesgo de las variables en las que se objetive una asociación entre la VCN13 y las exacerbaciones de EPOC, analizando además si los diferentes estadios de la enfermedad y el tabaquismo influyen en los resultados.

Mediciones

Se analizarán las frecuencias de exacerbaciones graves (que requirieron hospitalización) y no graves, tanto en el periodo anterior a la vacunación como posteriormente.

Estrategias de búsqueda bibliográfica

Para este trabajo se utilizó el método de palabras clave, consulta a informantes clave y método de la bola de nieve para la búsqueda de referencias bibliográficas.

La búsqueda se realizó utilizando las bases de datos Pubmed, Google Académico y la Biblioteca Cochrane, consultadas a través del portal Saludteca del Servicio

Extremeño de Salud. Del mismo modo, se contó con la colaboración del servicio bibliotecario del Hospital Virgen del Puerto en la búsqueda de papers originales. Datos demográficos y socioeconómicos fueron extraídos de las bases de datos de la OMS y el portal de la SEPAR.

Las referencias bibliográficas se citaron siguiendo las normas de Vancouver²⁰¹ en el paquete informático de gestión de referencias bibliográficas Mendeley²⁰².

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Un total de 185 pacientes fueron reclutados en el periodo comprendido entre enero 2013 hasta enero 2016, de los cuales solo se han analizado los datos de los 157 que han completado un periodo de seguimiento de al menos 1 año de desde la administración de la VNC13.

La muestra final, objeto de estudio, está conformada por 117 (74,5%) hombres y 40 (25,5%) mujeres, con una edad media de 71,3 \pm 10,9 años, con un rango de edad de 36 - 91 años.

Se registraron 31 defunciones en el transcurso del estudio, ninguna de ellas relacionada con algún efecto secundario de la administración de la VNC13. No se reportaron efectos secundarios de ningún tipo relacionados a la administración de la VNC13.

En relación al tabaquismo, en la muestra estudiada se disponía de información de 137 pacientes (en los que estaba disponible dicho dato en las historias clínicas): 17 fumadores activos, 89 ex fumadores y 27 no fumadores.

Con respecto a las exacerbaciones respiratorias, según los criterios clínicos utilizados por la mayoría de los autores y recogidos en las GPC, en el estudio consideramos como exacerbación moderada a todo aumento de la sintomatología por encima de la variabilidad diaria que obligaba a su médico de Atención Primaria o Servicio de Urgencias a iniciar tratamiento con antibióticos orales, corticoides orales o ambos.

Del mismo modo, se consideró como exacerbación grave a todos los pacientes que presentaran un aumento de la sintomatología que impactara seriamente su desenvolvimiento habitual, obligándole a recibir tratamiento intrahospitalario. En los cuadros 5 y 6 se resumen las características principales relacionadas a las exacerbaciones moderadas y graves de la población estudiada.

	Media	Maximo	Mínimo	Total
3º año previo	1,56 ± 1,06	3	0	21
2º año previo	1,46 ± 1,08	5	0	101
1º año previo	1,80 ± 1,38	6	0	238
1º año posterior	1,70 ± 1,68	10	0	225
2º año posterior	1,60 ± 1,92	14	0	191
3º año posterior	2,00 ± 1,95	10	0	108

Tabla 5. Exacerbaciones moderadas en tres años previos y posteriores a la vacunación.

	Media	Maximo	Mínimo	Total
3º año previo	1,30 ± 0,72	2	0	11
2º año previo	1,32 ± 0,76	4	0	42
1º año previo	1,26 ± 0,81	4	0	70
1º año posterior	1,33 ± 0,90	6	0	58
2º año posterior	1,26 ± 0,66	3	0	45
3º año posterior	1,65 ± 1,34	7	0	45

Tabla 6. Exacerbaciones graves (ingresos hospitalarios) en tres años previos y posteriores a la vacunación.

Para el análisis de datos de los pacientes, en relación a cada variable, se clasificaron de la siguiente manera:

- 106 pacientes con EPOC, de los cuales 53 tenían un grado de afectación leve (estadio I de la clasificación GOLD), 17 afectación moderada (estadio II), 20 afectación grave (estadio III) y 16 pacientes con afectación muy grave (estadio IV). Posteriormente se agruparían los pacientes leves y moderadas

dentro de un grupo que llamamos Leve (70 pacientes); y los pacientes graves y muy graves en un grupo que llamamos Graves (36 pacientes).

- 36 pacientes asmáticos.
- 15 pacientes que padecían de otras enfermedades respiratorias crónicas.
- 99 pacientes vacunados con VNC13.
- 58 pacientes vacunados con VNP23.
- 117 hombres y 40 mujeres.
- 89 ex fumadores y 17 fumadores activos que se agruparon bajo el nombre de fumadores; 27 pacientes no fumadores.
- En relación a la edad, se crearon intervalos distribuidos de la siguiente manera:

≤ 45 años: 5 pacientes.

46 - 55: 5 pacientes.

56 - 65: 25 pacientes.

66 - 75: 54 pacientes.

≥ 76 años: 68 pacientes.

CONTRASTE DE HIPOTESIS

Inicialmente se realizó un contraste de hipótesis para exacerbaciones leves o graves antes y después de la VNC13, mediante el test de Wilcoxon para muestras apareadas con un intervalo de confianza del 95% ($p \leq 0,05$).

En la variable GENERO se observó que existen diferencias en las exacerbaciones de la muestra estudiada después de la aplicación de la vacuna durante el tercer año ($Z -2,355$, significación asintótica bilateral 0,019) para exacerbaciones graves.

En la variable EDAD se observó que existen diferencias en las exacerbaciones de la muestra estudiada después de la aplicación de la vacuna durante el tercer año ($Z -2,355$, significación asintótica 0,019) para exacerbaciones graves.

En la variable EPOC se observó que existen diferencias en las exacerbaciones de la muestra estudiada después de la aplicación de la vacuna durante el tercer año ($Z -2,992$, significación asintótica bilateral 0,003) para exacerbaciones moderadas

y desde el primer año ($Z -3,314$, significación asintótica bilateral 0,001) para exacerbaciones graves.

En la variable ASMA no se observaron diferencias en las exacerbaciones de la muestra estudiada después de la aplicación de la vacuna ($Z -1,237$, significación asintótica bilateral 0,216) para exacerbaciones moderadas o graves.

ANÁLISIS DE RIESGO

Posteriormente se realizó un análisis de las diferentes variables mediante el test de χ^2 para valorar el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones moderadas o severas en relación a los pacientes no vacunados.

1. PACIENTES CON EPOC

Análisis globales de la influencia de la vacuna VNC13 en las agudizaciones moderadas al final del primer año.

El primer año posterior a la vacunación, se analizaron los datos de 106 pacientes con EPOC de los que se disponían datos en las historias clínicas; este grupo estaba conformado por 82 (77,3%) pacientes vacunados y 24 (22,7%) no vacunados. Dentro del grupo de los vacunados se registraron 53 (64,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 29 (35,4%) libres de enfermedad. En el grupo de los no vacunados se registraron 20 (83,3%) pacientes exacerbados y 4 (16,7%) libres de exacerbación, objetivándose una reducción del riesgo del 17,38% (RR 0.83; IC 95% 0,71 - 0,95; $p= 0.082$).

Así mismo se analizaron los datos de 51 pacientes que padecían de otras enfermedades respiratorias crónicas (no EPOC), de los cuales 41 (80,3%) recibieron la VNC13 y 10 (19,7%) no. En el grupo de los vacunados se registraron 25 (60,9%) pacientes con exacerbaciones y 16 (39,1%) libres de exacerbación. En el grupo de los no vacunados se registraron 7 (70%) pacientes con exacerbaciones y 3 (30%) libres de ellas, observándose una reducción del riesgo de 7,23% (RR 0.93; IC 95% 0,69 - 1,17; $p= 0,597$).

Análisis globales de la influencia de la vacuna VNC13 en las agudizaciones moderadas al final del segundo año.

Durante el segundo año de observación, se analizaron los datos de 95 pacientes con EPOC de los que se disponían datos en las historias clínicas: 73 (76,8%) fueron vacunados y 22 (23,2%) no. En el grupo de los vacunados se registraron 45 (64,6%) pacientes que padecieron exacerbaciones moderadas y 28 (35,4%) libres de ellas. En el grupo de los no vacunados 16 (83,3%) pacientes presentaron exacerbaciones y 6 (16,7%) no, objetivándose una reducción del riesgo del 10,42% (RR 0,90; $p= 0.082$).

Durante el mismo periodo, se analizaron los datos de 45 pacientes que no tenían EPOC, de los cuales 35 (77,7%) recibieron la VNC13 y 10 (23,3%) no. De entre los pacientes vacunados, 21 (60%) sufrieron exacerbaciones moderadas y 14 (40%) no. En el grupo de los no vacunados, 9 (90%) sufrieron exacerbaciones moderadas y 1 (10%) no sufrió exacerbaciones, observándose una reducción del riesgo de 25% (RR 0.75; IC 95% 0,58 - 0,92; $p= 0,076$).

Análisis globales de la influencia de la vacuna VNC13 en las agudizaciones moderadas al final del tercer año.

Durante el tercer año, se analizaron los datos de 58 pacientes con EPOC de los que se disponían datos en las historias clínicas: 41 (70,6%) fueron vacunados y 17 (29,4%) no fueron vacunados. En el grupo de los vacunados se registraron 17 (41,4%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 24 (58,6%) que no. En el grupo de los no vacunados 15 (88,2%) pacientes las padecieron y 2 (11,8%) no, objetivándose una reducción del riesgo del 42,45% (RR 0.58; IC 95% 0,37 - 0,79; $p= 0,001$).

Durante el tercer año, se analizaron los datos de 13 pacientes que no sufrían de EPOC, de los cuales 11 (84,6%) recibieron la VNC13 y 2 (15,4%) no. De entre los pacientes vacunados, 9 (71,4%) sufrieron alguna exacerbación moderada y 2 (28,6%) no. En el grupo de los no vacunados todos sufrieron alguna exacerbación, observándose una reducción del riesgo de 18,8% (RR 0.82; IC 95% 0,68 - 0,96; $p= 0,512$).

Análisis globales de la influencia de la vacuna VNC13 en las agudizaciones graves al finalizar el primer año

Del mismo modo, durante el primer año posterior a la administración de la vacuna, se analizaron los datos de 99 pacientes diagnosticados de EPOC para valorar el efecto de la VNC13 sobre las exacerbaciones graves en relación a los pacientes no vacunados. Estos grupos estaban conformados por 81 (81,8%) pacientes vacunados y 18 (18,2%) no vacunados. En la cohorte de pacientes vacunados se registraron 16 (19,7%) pacientes con exacerbaciones graves y 65 (80,3%) libres de exacerbación. En el grupo de los no vacunados 10 (55,5%) pacientes requirieron ingreso por exacerbaciones y 8 (44,5%) no presentaron exacerbaciones graves, objetivándose una disminución del riesgo del 30,89% (RR 0,69; IC 95% 0,38 - 0,99; $p=0,002$). También se valoraron los datos de 47 pacientes que padecían otras enfermedades crónicas (no EPOC): 41 (87,2%) de ellos vacunados y 6 (12,8%) no vacunados. En el grupo de los vacunados se registraron 10 (24,3%) pacientes con exacerbaciones graves (ingresados) y 31 (75,7%) pacientes que no sufrieron exacerbaciones graves. En el grupo de los no vacunados se registraron 3 (50%) ingresos por exacerbación y 3 (50%) pacientes no sufrieron exacerbaciones graves, objetivándose una disminución del riesgo de 15,63% (RR 0,84; IC 95% 0,35 - 1,33; $p=0,19$).

Análisis globales de la influencia de la vacuna VNC13 en las agudizaciones graves al final del segundo año.

Durante el segundo año de observación se valoraron los datos de 89 pacientes con EPOC, de los cuales 74 (83,1%) habían sido vacunados y 15 (16,9%) no. Entre los pacientes vacunados se registraron 16 (21,6%) exacerbaciones graves y 58 (78,4%) libres de enfermedad. En los no vacunados se registraron 7 (46,6%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbación y 8 (21,4%) libres de exacerbaciones graves, objetivándose una disminución de riesgo de 20,84% (RR 0,79; IC 95% 0,44 - 1,14; $p=0,043$). Se valoraron los datos de 43 pacientes que padecían de otras enfermedades respiratorias (no EPOC), constituidos por 37 (86,1%) pacientes vacunados y 6 (13,9%) no vacunados. En el grupo de los pacientes vacunados se registraron 7 (18,9%) pacientes que requirieron ingreso

por exacerbación y 30 (81,1%) libres de exacerbaciones graves. En el grupo de los no vacunados se registraron 3 (50%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 3 (50%) pacientes libres de enfermedad, objetivándose una disminución del riesgo del 23% (RR 0,77; IC 95% 0,24 - 1,30 p= 0,095).

Análisis globales de la influencia de la vacuna VNC13 en las agudizaciones graves al final del tercer año.

Tres años después de la vacunación se analizaron los datos de 63 pacientes de los que se disponían datos en las historias clínicas, de entre los cuales 50 estaban diagnosticados de EPOC y 13 de otras enfermedades respiratorias (no EPOC).

En el grupo de pacientes con EPOC, se registraron 9 (25%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 27 (75%) que estuvieron libre de exacerbaciones. En el grupo de no vacunados se registraron 11 (79%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 3 (21%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 50% de sufrir una agudización grave (RR 0.50; IC 95% 0,18 - 0,82; p= 0,001). Posteriormente se valoraron 13 pacientes que padecían de otras enfermedades respiratorias crónicas (no EPOC), conformados por 12 (92,3%) pacientes vacunados y 1 (7,7%) no vacunado. En el grupo de los pacientes vacunados se registraron 2 (16%) pacientes que requirieron ingreso por alguna exacerbación y 10 (84%) libres de enfermedad. Entre los pacientes no vacunados no se registraron ingresos por exacerbación, no objetivándose disminución del riesgo. En la Tabla 7 se resumen los resultados globales obtenidos para esta muestra.

Moderada	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
EPOC	0,83 ± 0,12	17.38	0.082	0,90 ± 0,16	10.42	0.342	0,58 ± 0,21	42.45	0.001
No EPOC	0,93 ± 0,24	7.23	0.597	0,75 ± 0,17	25	0.076	0,82 ± 0,14	18.18	0.512
Grave	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
EPOC	0,69 ± 0,31	30.89	0.002	0,79 ± 0,35	20.84	0.043	0,50 ± 0,32	50	0.001
No EPOC	0,84 ± 0,49	15.63	0.19	0,77 ± 0,53	23	0.095	1,10 ± 0,00	-10.00	0.657

Tabla 7. Resultados globales observados en pacientes con o sin EPOC durante los tres años posteriores a la administración de la vacuna.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes según la clasificación GOLD al finalizar el primer año.

En relación a los estadios de la EPOC según la clasificación GOLD, se analizaron los datos un año después de la administración de la VNC13 en una cohorte de 106 pacientes, para valorar el efecto de la VNC13 sobre las exacerbaciones moderadas comparado con los pacientes no vacunados. Esta cohorte estaba constituida por 53 pacientes con grado de afectación leve (estadio I), 17 pacientes con afectación moderada (estadio II), 20 pacientes con afectación grave (estadio III) y 16 pacientes con afectación muy grave (estadio IV).

En relación con el grupo de pacientes con afectación GOLD leve, constituido por 43 pacientes vacunados y 10 que no lo estaban. En el grupo de los pacientes vacunados se registraron 29 (67,4%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 14 libres de exacerbaciones. En los no vacunados se registraron 9 (90%) pacientes que presentaron exacerbaciones y 1 (10%) libre de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 18,23% (RR 0.82; IC 95% 0,67 - 0,97; $p= 0,154$).

El grupo de pacientes con afectación GOLD moderada estaba integrado por 12 (70,5%) pacientes vacunados y 5 (29,5%) no vacunados. En el grupo de los vacunados se registraron 6 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 6 (50%) pacientes libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se reportaron 5 (100%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo de 45,4% (RR 0,55; IC 95% 0,26 - 0,84; $p= 0,159$).

El grupo de pacientes con afectación GOLD grave estaba constituidos por 15 (75%) pacientes vacunados y 5 (25%) pacientes no vacunados. En el grupo de pacientes vacunados se registraron 11 (73,3%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 4 libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 4 (80%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 1 (20%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo de 8,33% (RR 0,92; IC 95% 0,65 - 1,19; $p= 0,766$).

Por último, el grupo de los pacientes con afectación GOLD muy grave estaba constituido por 12 (75%) pacientes vacunados y 4 (25%) no vacunados. En el grupo de vacunados se registraron 7 (58,3%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 5 (41,7%) pacientes libres de exacerbaciones. En el grupo de no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (50%) libres de exacerbaciones, no objetivándose disminución del riesgo.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes según la clasificación GOLD al finalizar el segundo año.

Durante el segundo año de observación se analizaron los datos de 140 pacientes de los que se disponía información en las historias clínicas. El grupo estaba conformado por 48 pacientes con afectación GOLD leve (estadio I), 15 moderada (estadio II), 17 pacientes grave (estadio III) y 15 muy grave (estadio IV).

En el grupo de pacientes con afectación GOLD leve, constituido por 38 (79,1%) pacientes vacunados y 10 (20,9%) pacientes no vacunados. En el grupo de los vacunados se registraron 21 (55,2%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 17 (44,8%) libres de enfermedad. En el grupo de los no vacunados se registraron 8 (80%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (20%) libres de exacerbaciones, objetivándose una reducción del riesgo de 19,07% (RR 8,81; IC 95% 59 - 1,03; $p=0,155$).

El grupo de pacientes con afectación GOLD moderada estaba constituido por 11 (73,3%) pacientes vacunados y 4 (26,7%) no vacunados. Entre los vacunados se registraron 6 (54,5%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 5 (45,5%) libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 4 (100%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 40% (RR 0,60; IC 95% 32 - 88; $p=0,099$).

El grupo de pacientes con afectación GOLD grave estaba constituido por 13 (76,4%) pacientes vacunados y 4 (23,6%) no vacunados. En los pacientes

vacunados se registraron 10 (76,9%) exacerbaciones moderadas y 3 (23,1%) libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 2 (50%) libres de exacerbaciones, no objetivándose disminución del riesgo.

Por último, el grupo de los pacientes con afectación GOLD muy grave estaba constituido por 11 (%) pacientes vacunados y 4 (%) no vacunados. Entre los vacunados se registraron 8 (72,7%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 3 (27,3%) libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que presentaron exacerbaciones graves y 2 (50%) libres de exacerbaciones, no objetivándose disminución del riesgo.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes según la clasificación GOLD al finalizar el tercer año.

Finalmente, al tercer año se valoraron los datos de 71 pacientes de los que se disponía información en las historias clínicas, conformado por 25 pacientes con afectación leve (estadio I), 11 con afectación moderada (estadio II), 10 con afectación grave (estadio III) y 12 con afectación muy grave (estadio IV).

El grupo de pacientes con afectación GOLD leve estaba constituido por 20 (80%) pacientes vacunados y 5 (20%) no vacunados. Entre los vacunados se registraron 8 (40%) exacerbaciones moderadas y 12 (60%) pacientes libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 5 (100%) pacientes que sufrieron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 38,46% (RR 0,62; IC 95% 0,35 - 0,89; $p=0,016$).

En el grupo de pacientes con afectación GOLD moderada estaba conformado por 7 (63,6%) pacientes vacunados y 4 (36,4%) no vacunados. Entre los vacunados 4 (57,1%) pacientes presentaron exacerbaciones moderadas y 3 (42,9%) libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 4 (100%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 50% (RR 0,50; IC 95% 0,17 - 0,83; $p=0,125$).

El grupo de pacientes con afectación GOLD grave estaba constituido por 6 (60%) pacientes vacunados y 4 (40%) no vacunados. Entre los vacunados se registró 1 (16,6%) paciente con exacerbaciones moderadas y 5 (83,4%) pacientes libres de exacerbaciones. En el grupo de no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (50%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo de 53,3% (RR 0,47; IC 95% -0,57 - 1,51; $p= 0,26$).

Por último, el grupo de pacientes con grado de afectación GOLD muy grave estaba constituido por 8 vacunados y 4 no vacunados. Entre los vacunados se registraron 4 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 4 (50%) libres de exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 4 (100%) pacientes con exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 50% (RR 0,50; IC 95% 0,25 - 0,85; $p= 0,083$).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes según la clasificación GOLD al finalizar el primer año.

Del mismo modo, se analizaron los datos de 99 pacientes durante el primer año posterior a la vacunación, para valorar el efecto de la VNC13 sobre las **exacerbaciones graves** en relación a los pacientes no vacunados. Este grupo de pacientes estaba conformado por 50 pacientes con afectación leve (estadio I), 16 pacientes con afectación moderada (estadio II), 18 pacientes con afectación grave (estadio III) y 15 pacientes con afectación muy grave (estadio IV).

En el grupo de los pacientes con afectación **GOLD leve**, conformado por 43 (86%) pacientes vacunados y 7 (14%) no vacunados. En el grupo de pacientes vacunados 10 (23,2%) pacientes requirieron ingreso por exacerbaciones y 33 (76,8%) no presentaron exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registraron 4 (57,1%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 3 (42,9%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 22,08% (RR 0,78; IC 95% 0,35 - 1,21; $p= 0,064$).

El grupo de pacientes con afectación **GOLD moderada** estaba conformado por 12 (75%) pacientes vacunados y 4 (25%) sin vacunar. Entre los vacunados se registró 1 (8,3%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones graves y 11 (80,7%) sin exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados 3 (75%) pacientes presentaron exacerbaciones graves y 1 (25%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 72,73% (RR 0,27; IC 95% -0,73 - 1,27; p= 0,008).

El grupo de pacientes con afectación **GOLD grave** estaba conformado por 15 (83,3%) vacunados y 3 (17,7%) sin vacunar. En el grupo de vacunados 4 (26,5%) pacientes requirieron ingreso por exacerbaciones graves y 11 (73,5%) no presentaron exacerbaciones. En el grupo de los no vacunados se registró 1 (33,3%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones y 2 (66,7%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 5,45% (RR 0,95; IC 95% 0,3 - 1,87; p= 0,814).

Por último, el grupo de los pacientes con afectación **GOLD muy grave estaba** conformado por 11 (73,5%) pacientes vacunados y 4 (26,5%) sin vacunar. Entre los vacunados se registró 1 (9,09%) paciente que requirió ingreso por una exacerbación grave y 10 (90,91%) libres de enfermedad. En los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que requirieron ingreso y 2 (50%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 60% (RR 0,40; IC 95% -0,68 - 1,48; p= 0,08).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes según la clasificación GOLD al finalizar el segundo año.

Dos años después de la vacunación, se analizaron los datos de 89 pacientes de los que se disponía información en las historias clínicas, conformado por 44 pacientes con un grado de afectación leve (estadio I), 14 con un grado de afectación moderada (estadio II), 15 con un grado de afectación grave (estadio III) y 16 con un grado de afectación muy grave (estadio IV).

En el grupo de pacientes con afectación **GOLD leve** estaba conformado por 38 (86,3%) pacientes vacunados y 6 (13,7%) sin vacunar. Entre los vacunados se

registraron 6 (15,8%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones graves y 32 (84,2%) libres de exacerbaciones. Entre los pacientes sin vacunar se registraron 3 (50%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 3 (50%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 27,08% (RR 0,73; IC 95% 0,18 - 1,28; p= 0,054).

El grupo de pacientes con afectación **GOLD moderada** estaba conformado por 11 (78,5%) pacientes vacunados y 3 (21,5%) sin vacunar. En el grupo de vacunados se registró 1 (9,09%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones graves y 10 (90,91%) libres de exacerbaciones graves. Entre los no vacunados se registraron 2 (66,7%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 1 (33,3%) libre de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 63,3% (RR 0,37; IC 95% -0,67 - 1,41; p= 0,031).

El grupo con afectación **GOLD grave** estaba constituido por 13 (86,6%) pacientes vacunados y 2 (13,4%) sin vacunar. Entre los vacunados se registraron 4 (30,7%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 9 (69,3%) libres de exacerbaciones. Ningún paciente del grupo de los no vacunados presentó exacerbaciones graves. No se objetivó disminución del riesgo.

El grupo con afectación **GOLD muy grave** estaba constituido por 12 (75%) pacientes vacunados y 4 (25%) sin vacunar. Entre los vacunados se registraron 5 (41,6%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 7 (58,4%) libres de exacerbaciones. Entre los pacientes sin vacunar 2 (50%) requirieron ingreso por exacerbaciones y 2 (50%) permanecieron libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 8,16% (RR 0,92; IC 95% 0,31 - 1,53; p= 0,771).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes según la clasificación GOLD al finalizar el tercer año.

Finalmente, en el tercer año, se analizaron los datos de 50 pacientes de los que se disponía información en las historias clínicas, que estaba conformado por 23 pacientes con grado de afectación leve (estadio I), 6 con afectación moderada

(estadio II), 10 con afectación grave (estadio III) y 11 pacientes con afectación muy grave (estadio IV).

El grupo de pacientes con afectación **GOLD leve** estaba integrado por 18 (78,2%) pacientes vacunados y 5 (11,8%) sin vacunar. En el grupo de los vacunados se registraron 3 (16,6%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 15 (83,4%) libres de exacerbaciones. Entre los no vacunados y 4 (80%) requirieron ingreso por exacerbaciones y 1 (20%) permaneció libre de exacerbaciones. Se objetivó una disminución del riesgo del 54,29% (RR 0,46; IC 95% -0,11 - 1,03; p= 0,006).

El grupo de los pacientes con grado de afectación **GOLD moderada** estaba formado por 4 (66,7%) pacientes vacunados y 2 (33,3%) sin vacunar. Entre los vacunados se registró 1 (25%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones graves y 3 (75%) permanecieron libres de exacerbaciones. Entre los pacientes sin vacunar 2 (100%) requirieron ingreso por exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 66,67% (RR 0,33; IC 95% -0,54 - 1,20; p= 0,083).

El grupo con grado de afectación **GOLD grave** estaba conformado por 7 (70%) pacientes vacunados y 3 (30%) pacientes no vacunados. Entre los vacunados se registraron 2 (28,5%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 5 (71,5%) libres de enfermedad. Entre los pacientes sin vacunar 1 (33,3%) requirió ingreso por exacerbaciones y 2 (66,7%) permanecieron libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 6,67% (RR 0,93; IC 95% -0,8 - 1,94; p= 0,88).

Por último, el grupo de pacientes con afectación **GOLD muy grave** estaba conformado por 7 (63,6%) pacientes vacunados y 4 (36,4%) no vacunados. Entre los vacunados se registraron 3 (42,8%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (57,2%) sin exacerbaciones. Entre los no vacunados todos ellos (4; 100%) presentaron exacerbaciones. Se objetivó una disminución del riesgo del 57,14% (RR 0,43; IC 95% -0,1 - 0,87; p= 0,058). En la Tabla 8 se resumen los

resultados obtenidos para esta muestra según grado de afectación funcional de la EPOC según la clasificación GOLD.

Moderada	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Leve	0,82 ± 0,15	18.23	0,154	0,81 ± 0,22	19.07	0,155	0,62 ± 0,27	38.46	0,016
Moderada	0,55 ± 0,29	45.45	0,159	0,60 ± 0,28	40	0,099	0,50 ± 0,33	50	0,125
Grave	0,92 ± 0,27	8.33	0,766	1,39 ± 0,52	-38.89	0,301	0,47 ± 1,04	53.33	0,26
Muy grave	1,09 ± 0,56	-8.89	0,771	1,33 ± 0,53	-33.33	0,409	0,50 ± 0,35	50	0,083
Grave	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Leve	0,78 ± 0,43	22.08	0,064	0,73 ± 0,55	27.08	0,054	0,46 ± 0,57	54.29	0,006
Moderada	0,27 ± 1,00	72.73	0,008	0,37 ± 1,04	63.33	0,031	0,33 ± 0,87	66.67	0,083
Grave	0,95 ± 0,92	5.45	0,814	1,22 ± 0,00	-22.22	0,36	0,93 ± 1,01	6.67	0,88
Muy grave	0,40 ± 1,08	60	0,08	0,92 ± 0,61	8.16	0,771	0,43 ± 0,44	57.14	0,058

Tabla 8. Relación de los resultados en los pacientes con EPOC según su grado de afectación funcional.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes con *Obstrucción Menor o Mayor*.

A pesar de que la clasificación GOLD según la gravedad está perfectamente definida en cuatro estadios, quisimos comprobar que sucedía si agrupábamos a los pacientes en dos grandes grupos, uno que estuviera integrado por pacientes con grado de obstrucción leve y moderada ($FEV1 \geq 50\%$), dentro de un grupo que para evitar confusiones terminológicas con GOLD denominamos como *Obstrucción Menor*, y de la misma manera se reunieron los pacientes con grado de obstrucción grave y muy grave en un grupo que llamamos *Obstrucción Mayor* ($FEV1 < 50\%$). Se procedió al análisis de estos grupos para valorar nuevamente el impacto de la VNC13 sobre las agudizaciones moderadas o graves en relación a los pacientes no vacunados en pacientes con obstrucción de menor o mayor gravedad.

En el grupo con *Obstrucción Menor*, durante el **primer año** posterior a la vacuna en los pacientes vacunados se registraron 35 (63,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 20 (36,4%) sin exacerbaciones. Entre los no vacunados 14 (93,3%) pacientes presentaron exacerbaciones moderadas y 1 (6,7%) permaneció sin exacerbaciones. Se observó una disminución del riesgo del 25% (RR 0,75; IC 95% 0,63 - 0,87; p= 0,026). En el grupo con *Obstrucción Mayor* entre los pacientes vacunados se registraron 18 (66,6%) exacerbaciones moderadas y 9 (33,4%) sin exacerbaciones. Entre los no vacunados 6 (66,6%) sufrieron exacerbaciones y 3 (33,4%) no. Por tanto, no se observó disminución del riesgo.

Durante el **segundo año** de observación, en el grupo de pacientes vacunados con *Obstrucción Menor* se registraron 27 (55,1%) exacerbaciones moderadas y 22 (44,9%) pacientes sin exacerbaciones, mientras que entre los pacientes sin vacunar 12 (85,7%) presentaron exacerbaciones y 2 (14,3%) no, observándose una disminución del riesgo del 24,48% (RR 0,76; IC 95% 0,59 - 0,93; p= 0,038). En el grupo con *Obstrucción Mayor* se registraron 18 (75%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 6 (25%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados. En el grupo sin vacunar 4 (50%) pacientes presentaron exacerbaciones moderadas y 4 (50%) permanecieron libres de exacerbaciones, no observándose una disminución del riesgo.

En el **tercer año** de observación, en el grupo con *Obstrucción Menor* se registraron 12 (44,4%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 15 (55,6%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados, mientras que entre los no vacunados 9 (100%) pacientes presentaron exacerbaciones moderadas, observándose una disminución del riesgo del 42,86% (RR 0,57; IC 95% 0,35 - 0,79; p= 0,003). En el grupo con *Obstrucción Mayor* 5 pacientes sufrieron exacerbaciones moderadas y 6 en el grupo de los no vacunados, observándose una disminución del riesgo del 44,4% (RR 0,56; IC 95% 0,15 - 0,97; p= 0,076).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes con *Obstrucción Menor o Mayor*.

En el grupo con *Obstrucción Menor*, durante el **primer año** posterior a la vacuna, se registraron 11 (20%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 44 (80%) pacientes libres de exacerbaciones entre los vacunados y en el grupo sin vacunar 7 (63,6%) pacientes requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (36,4%) no, observándose una disminución del riesgo del 33,3% (RR 0,67; IC 95% 0,32 - 1,02; $p= 0,003$). En el grupo con *Obstrucción Mayor*, se registraron 5 (19,2%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 21 (80,8%) no en el grupo de los vacunados y entre los pacientes sin vacunar 3 (42,8%) pacientes requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (57,2%) no, observándose una disminución del riesgo del 25,6% (RR 0,74; IC 95% 0,15 - 1,33; $p= 0,195$).

Durante el **segundo año** de observación, en el grupo con *Obstrucción Menor* se registraron 7 (14,2%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 42 (85,8%) libres de exacerbaciones entre los pacientes vacunados y entre los pacientes sin vacunar 5 (55,5%) requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (44,5%) no, observándose una disminución del riesgo del 36,1% (RR 0,64; IC 95% 0,18 - 1,10; $p= 0,005$). En el grupo con *Obstrucción Mayor* se registraron 9 (36%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 16 (64%) libres de exacerbaciones entre los vacunados, y en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (33,3%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (66,7%) no, no observándose una disminución del riesgo.

En el **tercer año** de observación, en el grupo con *Obstrucción Menor* se registraron 4 (18,1%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 18 (81,9%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados y 6 (85,7%) pacientes requirieron ingreso por exacerbaciones y 1 (14,3%) permaneció libre de exacerbaciones en el grupo de los no vacunados, observándose una disminución del riesgo del 57,78% (RR 0,42; IC 95% -0,6 - 0,90; $p= 0,001$). En el grupo con *Obstrucción Mayor* se registraron 5 (35,7%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 9 (64,3%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados mientras entre los no vacunados 5 (71,4%) requirieron ingreso por exacerbaciones y 2 (28,6%) no, observándose una disminución del

riesgo del 38,89% (RR 0,61; IC 95% 0,18 - 1,04; p= 0,122). En la Tabla 9 se resumen los resultados obtenidos para la muestra agrupada según el criterio de obstrucción menor o mayor.

Moderada	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Obst. Menor	0,75 ± 0,12	25	0.026	0,76 ± 0,17	24.48	0.038	0,57 ± 0,22	42.86	0.003
Obst. Mayor	1,00 ± 0,27	0	1	1,36 ± 0,37	-36.36	0.186	0,56 ± 0,41	44.44	0.076
Grave	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Obst. Menor	0,67 ± 0,35	33.3	0.003	0,64 ± 0,46	36.11	0.005	0,42 ± 0,48	57.78	0.001
Obst. Mayor	0,74 ± 0,59	25.6	0.195	1,02 ± 0,64	-2.27	0.902	0,61 ± 0,43	38.89	0.122

Tabla 9. Resultados observados en las agrupaciones llamadas *Obstrucción Menor* (FEV1≥50%) y *Obstrucción Mayor* (FEV1 <50%).

2. TABAQUISMO

Se analizaron los datos de los pacientes en relación al consumo de tabaco para valorar el impacto sobre las exacerbaciones moderadas de los pacientes vacunados con VNC13 en relación a los pacientes no vacunados.

En el **primer año** posterior a la vacunación se valoró una población de 130 pacientes de los que se disponían datos en las historias clínicas, 103 de ellos incluidos en el grupo de fumadores y ex fumadores (agrupados en el grupo Fumador) y 27 que no habían fumado nunca. En el **segundo año** posterior a la vacunación se valoró una población de 114 pacientes de los que se disponían datos en las historias clínicas, 89 de ellos incluidos en el grupo Fumador (fumadores y ex fumadores) y 25 no fumadores. Por último, en el **tercer año** posterior a la vacunación se valoró una población de 60 pacientes de los que se disponían datos en las historias clínicas, 48 de ellos incluidos en el grupo Fumador (fumadores y ex fumadores) y 12 no fumadores.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes fumadores.

En el **primer año** post-vacunal, para el grupo fumador, se registraron 50 pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 30 pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 19 pacientes con exacerbaciones graves y 4 pacientes libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 17,87% (RR 0,82; IC 95% 0,69 - 0,95; $p= 0,071$). En el grupo de no fumadores, se registraron 12 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 12 (50%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 3 (100%) pacientes con exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 20% (RR 0,80; IC 95% 0,60 - 1,00; $p= 0,1$).

En el **segundo año** después de la vacunación, para el grupo Fumador, se registraron 37 (53,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 32 (44,4%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en los no vacunados se registraron 16 (80%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 4 (20%) pacientes libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo de 21,46% (RR 0,79; IC 95% 0,63 - 0,95; $p= 0,034$). Entre los no fumadores se registraron 14 (66,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 7 (33,4%) sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados, y en el grupo de los no vacunados se registraron 4 (100%) pacientes que padecieron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 22,2% (RR 0,78; IC 95% 0,63 - 0,93; $p= 0,174$).

Finalmente, durante el **tercer año** de estudio, para el grupo que llamamos Fumador, se registraron 13 (36,1%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 23 (63,9%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo sin vacunar se registraron 11 (91,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 1 (8,4%) paciente libre de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo de 43,48% (RR 0,57; IC 95% 0,33 - 0,81; $p= 0,001$). En el grupo de no fumadores se registraron 6 (66,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 3 (33,4%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados,

en el grupo de los no vacunados se registraron 3 (100%) pacientes que padecieron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 33,3% (RR 0,67; IC 95% 0,43 - 0,91; $p= 0,248$).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes fumadores.

Posteriormente se realizó un análisis de los datos similar para valorar el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones graves en pacientes fumadores. Tras el primer año se analizó una muestra con 97 pacientes en el grupo que llamamos Fumador y 25 pacientes no fumadores. Después del segundo año se analizó una muestra de 88 pacientes en el grupo Fumador y 22 pacientes no fumadores. Tras el tercer año del estudio se estudió una muestra de 42 pacientes en el grupo Fumador y 12 pacientes no fumadores.

En el **primer período de observación** se registraron 17 (21,5%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 62 (78,5%) libres de exacerbaciones; entre los no vacunados se registraron 10 (55,5%) pacientes que requirieron ingreso y 8 (44,5%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 28,9% (RR 0,71; IC 95% 0,41 - 1,01; $p= 0,004$). En el grupo de no fumadores se registraron 5 (20,8%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 19 (79,2%) pacientes que no; entre los no vacunados se registró 1 (100%) paciente que requirió ingreso, objetivándose una disminución del riesgo del 16,6% (RR 0,83; IC 95% 0,43 - 1,23; $p= 0,069$).

Durante el **segundo periodo de observación** en el grupo Fumador se registraron 15 (20,8%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 57 (79,2%) libres de exacerbaciones entre los vacunados; en el grupo sin vacunar se registraron 9 (56,2%) pacientes que requirieron ingreso y 7 (43,8%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 29,8% (RR 0,79; IC 95% 0,63 - 0,95; $p= 0,034$). En el grupo de no fumadores se registraron 5 (23,8%) pacientes que requirieron ingreso y 16 (76,2%) pacientes que no en el grupo de vacunados; en el grupo de no vacunados se registró 1 (100%) paciente que requirió ingreso,

objetivándose una disminución del riesgo del 16,6% (RR 0,83; IC 95% 0,44 - 1,22; $p= 0,095$).

Finalmente, en el **tercer periodo de observación** en el Fumador se registraron 6 (20%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 24 (80%) libres de exacerbación en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 9 (75%) pacientes que requirieron ingreso y 3 (25%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 55% (RR 0,45; IC 95% 0,05 - 0,85). En el grupo de no fumadores se registraron 2 (16,6%) pacientes que requirieron ingreso y 10 (83,4%) que no en el grupo de los vacunados; no se contaba con población no vacunada, no objetivándose disminución del riesgo. En la Tabla 10 se resumen los resultados obtenidos en esta muestra.

Moderada	1° año posterior			2° año posterior			3° año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-valor
Fumador	0,82 ± 0,13	17.87	0.071	0,79 ± 0,16	21.46	0.034	0,57 ± 0,24	43.48	0.001
No fumador	0,80 ± 0,20	20	0.1	0,78 ± 0,15	22.22	0.174	0,67 ± 0,24	33.33	0.248
Grave	1° año posterior			2° año posterior			3° año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Fumador	0,71 ± 0,30	28.91	0.004	0,70 ± 0,32	29.82	0.004	0,45 ± 0,40	55	0.001
No fumador	0,83 ± 0,40	16.67	0.069	0,83 ± 0,39	16.67	0.095	1,00 ± 0,00	0	-

Tabla 10. Relación de resultados en relación al tabaquismo.

3. GRUPOS DE EDAD

Otra de las variables estudiadas de forma independiente fue la edad de los pacientes incluidos en el estudio.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación a la edad.

Se valoraron los datos de los pacientes de los que se disponía de información en las historias clínicas para valorar el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones

moderadas de los pacientes según al grupo de edad al que pertenecen en relación a los pacientes no vacunados. En el Tabla 11 se enumeran las características principales de las muestras de estudio en relación a esta variable.

Exacerbaciones	1º año post-vacunal	2º año post-vacunal	3º año postvacunal
≤ 45 años	5	5	4
46 - 55 años	5	4	1
56 - 65 años	25	21	11
66 - 75 años	54	51	28
≥ 76 años	68	59	27
TOTAL	157	140	71

Tabla 11. Datos principales de la muestra en relación a las exacerbaciones moderadas.

Durante el **primer año** de observación, en el grupo de pacientes con edad ≤ 45 años se registraron 2 (66,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 1 (33,4%) libre de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; entre los no vacunados se registraron 2 (100%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 50% (RR 0,50; IC 95% 0,09 - 0,91; p= 0,361).

En el grupo de edad comprendida entre 46 y 55 años se registraron 3 (60%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (40%) libres de exacerbaciones entre los vacunados; no se contó con pacientes no vacunados, no objetivándose una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 56 y 65 años se registraron 11 (61,1%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 7 (38,9%) sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; entre los no vacunados se

registraron 7 (100%) pacientes con exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 38,89% (RR 0,61; IC 95% 0,45 - 0,80; $p= 0,052$).

En el grupo con edades comprendidas entre 66 y 75 años se registraron 29 (64,4%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 16 (35,6%) pacientes que no las presentaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 7 (77,7%) pacientes que presentaron exacerbaciones y 2 (22,3%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 9,37% (RR 0,91; IC 95% 0,70 - 1,12; $p= 0,439$).

Por último, en el grupo con edades ≥ 76 años se registraron 33 (63,4%) pacientes con exacerbaciones y 19 (36,6%) sin en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 11 (68,7%) pacientes con exacerbaciones y 5 (31,3%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 5,26% (RR 0,95; IC 95% 0,75 - 1,15; $p= 0,699$).

Durante el **segundo año** de observación, en el grupo con edad menor o igual a 45 años se registraron 3 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 3 (50%) libres de exacerbaciones entre los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas y 2 (50%) sin ellas, no objetivándose disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 46 y 55 años se registraron 4 (50%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 4 (50%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados, no se contó con grupo de los no vacunados, no objetivándose por tanto una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 56 y 65 años se registraron 11 (68,7%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 5 (31,3%) sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 4 (80%) pacientes con exacerbaciones y 1 (20%) sin ellas, objetivándose una disminución del riesgo del 12% (RR 0,88; IC 95% 0,60 - 1,16; $p= 0,627$).

En el grupo con edades comprendidas entre 66 y 75 años se registraron 16 (39%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 25 (61%) que no las presentaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 9 (90%) pacientes que presentaron exacerbaciones y 1 (10%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 33,44% (RR 0,67; IC 95% 0,45 - 0,89; $p= 0,004$).

Por último, en el grupo con edad mayor o igual a 76 años se registraron 32 (72,7%) pacientes con exacerbaciones y 12 (27,3%) sin ellas en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 10 (66,6%) pacientes con exacerbaciones y 5 (33,4%) libres de exacerbaciones, no objetivándose disminución del riesgo.

Por último, durante el **tercer año** de observación, en el grupo con edad menor o igual a 45 años, se registró 1 (50%) paciente con exacerbaciones moderadas y 1 (50%) libre de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; entre los no vacunados se registraron 2 (100%) pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 38,46% (RR 0,33; IC 95% -0,38 - 1,04; $p= 0,248$).

En el grupo de edades comprendidas entre 46 y 55 años se registró un (50%) paciente con exacerbaciones moderadas y uno (50%) libre de exacerbaciones en el grupo de los vacunados, no se contó con pacientes no vacunados, no objetivándose por tanto una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 56 y 65 años se registraron 5 (71,4%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (28,6%) sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; entre los no vacunados se registraron 3 (75%) pacientes con exacerbaciones y uno (25%) sin ellas, objetivándose una disminución del riesgo del 6,25% (RR 0,94; IC 95% 0,57 - 1,31; $p= 0,898$).

En el grupo con edades comprendidas entre 66 y 75 años se registraron 9 (39,1%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 14 (60,9%) que no las presentaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 5

(100%) pacientes que presentaron exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 35,71% (RR 0,64; IC 95% 0,38 - 0,90; $p= 0,014$).

Por último, en el grupo con edades mayores o iguales a 76 años se registraron 10 (52,6%) pacientes con exacerbaciones y 9 (47,4%) sin ellas en el grupo de los vacunados, mientras que en el grupo de los no vacunados se registraron 7 (87,5%) pacientes con exacerbaciones y uno (12,5%) libre de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 34,6% (RR 0,65; IC 95% 0,39 - 0,91; $p= 0,087$).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación a la edad.

Del mismo modo, se valoraron los datos de los pacientes de los que se disponían datos en las historias clínicas para valorar el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones graves de los pacientes según al grupo de edad al que pertenecen en relación a los pacientes no vacunados. En el Tabla 12 se recogen los datos principales de la muestra que se estudió.

Ingresos	1º año post-vacunal	2º año post-vacunal	3º año postvacunal
≤ 45 años	5	5	3
46 - 55 años	5	4	1
56 - 65 años	23	20	10
66 - 75 años	52	48	23
≥ 76 años	61	55	26
TOTAL	146	132	63

Tabla 12. Datos principales de la muestra en relación a las exacerbaciones graves.

Durante el **primer año** de observación, en el grupo con edades menores o iguales a 45 años se registró 1 (33,3%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones y 2 (66,7%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (100%) pacientes que ingresaron por reagudización, objetivándose una disminución del riesgo del 50% (RR 0,50; IC 95% 0,09 - 0,91; $p= 0,361$).

En el grupo con edades comprendidas entre 46 y 55 años se registraron 5 (100%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones en el grupo de los vacunados. No se contó con grupo de no vacunados, no objetivándose por tanto una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 56 y 65 años se registraron 3 (16,6%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 15 (83,4%) sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (40%) pacientes ingresados por reagudizaciones y 3 (60%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 38,89% (RR 0,61; IC 95% 0,42 - 0,80; $p= 0,052$).

En el grupo con edades comprendidas entre 66 y 75 años se registraron 11 (25%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 33 (75%) que no las presentaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 4 (50%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (50%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 9,37% (RR 0,91; IC 95% 0,70 - 1,12; $p= 0,439$).

Por último, en el grupo con edad mayor o igual a 76 años se registraron 11 (21,1%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 41 (78,9%) que no lo requirieron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 5 (55,5%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 4 (44,5%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 24,54% (RR 0,75; IC 95% 0,35 - 1,15; $p= 0,03$).

Durante el **segundo año** de observación, en el grupo ≤ 45 años, se registraron 3 (100%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados, en el grupo de los no vacunados se registró 1 (50%) paciente que ingresó y 1 (50%) que no, no objetivándose una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 46 y 55 años se registraron 4 (100%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados. No se contó con pacientes en el grupo de no vacunados, no objetivándose por tanto una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 56 y 65 años se registraron 3 (%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 14 (%) sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 3 (100%) pacientes libres de exacerbaciones, no objetivándose una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 66 y 75 años se registraron 6 (14,6%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 35 (85,4%) que no las presentaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 4 (57,1%) pacientes que requirieron ingreso y 3 (42,9%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 34,86% (RR 0,65; IC 95% 0,15 - 1,15; $p= 0,01$).

Por último, en el grupo con edades mayores o iguales a 76 años se registraron 14 (30,4%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 32 (69,6%) que no ingresaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 5 (55,5%) pacientes que requirieron ingreso y 4 (44,5%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 17,11% (RR 0,83; IC 95% 0,46 - 1,20; $p= 0,147$).

Por último, durante el **tercer año** de observación, en el grupo con edad menor o igual a 45 años, se registró 1 (50%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones y 1 (50%) libre de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registró 1 (100%) paciente que ingresó,

objetivándose una disminución del riesgo del 50% (RR 0,50; IC 95% -0,21 - 1,21; $p= 0,386$).

En el grupo con edades comprendidas entre 46 y 55 años se registró un (100%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones en el grupo de los vacunados; no se contó con grupo de no vacunados, no pudiendo objetivarse por tanto una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 56 y 65 años se registraron 6 (100%) pacientes sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que requirieron ingreso y 2 (50%) que no ingresaron, no objetivándose una disminución del riesgo.

En el grupo con edades comprendidas entre 66 y 75 años se registraron 5 (35,7%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 14 (64,3%) que no las presentaron en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 2 (50%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 18,37% (RR 0,82; IC 95% 0,19 - 1,45; $p= 0,349$).

Por último, en el grupo con edad mayor o igual a 76 años se registraron 4 (25%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 16 (75%) que no en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 6 (100%) pacientes que requirieron ingreso, objetivándose una disminución del riesgo del 60 % (RR 0,40; IC 95% -0,05 - 0,85; $p= 0,000$). En la Tabla 13 se resumen los resultados globales referidos a las agudizaciones graves observados en la muestra de pacientes incluidos en nuestro estudio.

Moderada	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
≤ 45 años	0,50 ± 0,41	50	0.361	1,00 ± 0,65	0	-	0,33 ± 0,71	38.46	0.248
46 – 55 años	1,00 ± 0,00	0	-	1,00 ± 0,00	0	-	1,00 ± 0,00	0	-
56 – 65 años	0,61 ± 0,19	38.89	0.052	0,88 ± 0,28	12	0.627	0,94 ± 0,37	6.25	0.898
66-75 años	0,91 ± 0,21	9.37	0.439	0,67 ± 0,22	33.44	0.004	0,64 ± 0,26	35.71	0.014
≥ 76 años	0,95 ± 0,20	5.26	0.699	1,08 ± 0,20	-7.94	0.654	0,65 ± 0,26	34.64	0.087
Grave	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
≤ 45 años	0,33 ± 0,82	62.67	0.136	-	-	-	0,50 ± 0,71	50	0.386
46 – 55 años	-	-	-	-	-	-	1,00 ± 0,00	0	-
56 – 65 años	0,72 ± 0,76	28	0.263	1,21 ± 0,00	-21.43	0.43	-	-	-
66-75 años	0,82 ± 0,44	17.78	0.151	0,65 ± 0,50	34.86	0.01	0,82 ± 0,63	18.37	0.349
≥ 76 años	0,75 ± 0,40	24.54	0.03	0,83 ± 0,37	17.11	0.147	0,40 ± 0,45	60	0

Tabla 13. Relación de resultados relacionados con la variable edad.

4. GENERO

Otra de las variables estudiadas fue la variable género, estudiando también la influencia de la vacunación en las agudizaciones moderadas o graves según el género de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al género.

Se analizaron los datos de 157 pacientes para valorar el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones moderadas en pacientes clasificados por su género en función de que estuvieran o no vacunados. Las muestras se distribuyeron de la siguiente manera:

- 1º año posterior a la vacunación: 117 hombres y 40 mujeres.
- 2º año posterior a la vacunación: 106 hombres y 34 mujeres.
- 3º año posterior a la vacunación: 62 hombres y 9 mujeres.

En el **primer periodo de observación**, en los pacientes masculinos se registraron 60 (65,2%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 32 (34,8%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 20 (80%) pacientes con exacerbaciones y 5 (20%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 13,28% (RR 0,87; IC95% 0,74 - 1; p= 0,159). En el grupo de pacientes femeninos se registraron 18 (58%) con exacerbaciones y 13 (42%) sin ellas en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 7 (77,7%) pacientes con exacerbaciones y 2 (22,3%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 16,92% (RR 0,83; IC95% 0,60 - 1,06; p= 0,282).

En el **segundo periodo de observación**, en los pacientes masculinos se registraron 53 (63,8%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 30 (36,2%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 17 (73,9%) pacientes con exacerbaciones y 6 (26,1%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 9,14% (RR 0,91; IC 95% 0,76 - 1,06; p= 0,367). En el grupo de pacientes femeninos se registraron 13 (52%) con exacerbaciones y 12 (48%) sin ellas en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 8 (88,8%) pacientes con exacerbaciones y una (11,2%) paciente sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 32,94% (RR 0,67; IC 95% 0,44 - 0,90; p= 0,051).

En el **tercer periodo de observación**, en los pacientes masculinos se registraron 22 (48,8%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 23 (51,2%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 15 (88,2%) pacientes con exacerbaciones y 2 (11,8%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 35,37% (RR 0,65; IC 95% 0,47 - 0,83; p= 0,005). En el grupo de pacientes femeninos se registraron 4 (57,1%) con exacerbaciones y 3 (42,9%) pacientes sin ellas en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (100%) pacientes con exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 33,33% (RR 0,67; IC 95% 0,34 - 1; p= 0,257).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación al genero.

Del mismo modo, se analizaron los datos de 146 pacientes, de los cuales se disponían datos en las historias clínicas, para valorar el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones graves (hospitalizaciones) en pacientes según el género en relación con los pacientes no vacunados. En este caso las muestras se distribuyeron de la siguiente manera:

- 1º año posterior a la vacunación: 109 hombres y 37 mujeres.
- 2º año posterior a la vacunación: 100 hombres y 32 mujeres.
- 3º año posterior a la vacunación: 54 hombres y 9 mujeres.

En el **primer periodo de observación**, en los pacientes masculinos se registraron 20 (21,9%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 71 (78,1%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 10 (55,5%) pacientes con exacerbaciones y 8 (44,5%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 25,82% (RR 0,74; IC95% 0,45 - 1,03; p= 0,004). En el grupo de pacientes femeninos se registraron 6 (19,3%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 25 (80,7%) sin ellas en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 3 (50%) pacientes que requirieron ingreso y 3 (50%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 25,33% (RR 0,75; IC95% 0,20 - 1,30; p= 0,109).

En el **segundo periodo de observación**, en los pacientes masculinos se registraron 19 (22,3%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 66 (77,7%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; entre los no vacunados se registraron 7 (46,6%) pacientes con exacerbaciones y 8 (53,4%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 18,07% (RR 0,82; IC95% 0,48 - 1,16; p= 0,048). En el grupo de pacientes femeninos se registraron 4 (15,3%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 22 (84,7%) sin ellas en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 3 (50%) pacientes que requirieron ingreso y 3 (50%) sin exacerbaciones,

objetivándose una disminución del riesgo del 35,06% (RR 0,65; IC95% 0,04 - 1,26; $p= 0,064$).

Finalmente, en el **tercer periodo de observación**, en los pacientes masculinos se registraron 11 (27,5%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 29 (72,5%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 11 (78,5%) pacientes con exacerbaciones y 3 (21,5%) pacientes sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 44,83% (RR 0,55; IC95% 0,26 - 0,84; $p= 0,001$). En el grupo de pacientes femeninos se registraron 8 (100%) pacientes sin exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registró una (100%) paciente sin exacerbaciones, no objetivándose disminución del riesgo. En la Tabla 14 se resumen los resultados obtenidos en esta muestra.

Moderada	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Hombre	0,87 ± 0,13	13.28	0.159	0,91 ± 0,15	9.14	0.367	0,65 ± 0,18	35.37	0.005
Mujer	0,83 ± 0,23	16.92	0.282	0,67 ± 0,23	32.94	0.051	0,67 ± 0,33	33.33	0.257
Grave	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Hombre	0,74 ± 0,29	25.82	0.004	0,82 ± 0,34	18.07	0.048	0,55 ± 0,29	44.83	0.001
Mujer	0,75 ± 0,55	25.33	0.109	0,65 ± 0,61	35.06	0.064	-	-	-

Tabla 14. Relación de resultados observados en función de la variable Genero.

5. ASMA

Finalmente, y debido al número de pacientes que presentaban asma era importante, independientemente de que el estudio se dirigió inicialmente a conocer la influencia de la VCN13 en pacientes con EPOC, se consideró de interés estudiar los resultados observados en pacientes con asma en comparación con pacientes que presentaban otras patologías diferentes.

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes con asma.

Se analizaron los datos de 36 pacientes, de los cuales se disponía información en las historias clínicas, diagnosticados de asma, con el fin de valorar el impacto sobre las exacerbaciones moderadas en relación a los pacientes no vacunados. Las muestras de los pacientes estudiados se organizaron de la siguiente manera:

- Primer año posterior a la vacunación: 36 asmáticos (30 vacunados y 6 no vacunados) y 121 pacientes con otras enfermedades crónicas (93 vacunados y 28 no vacunados).
- Segundo año posterior a la vacunación: 32 asmáticos (26 vacunados y 6 no vacunados) y 108 pacientes con otras enfermedades crónicas (82 vacunados y 26 no vacunados).
- Tercer año posterior a la vacunación: 9 asmáticos (7 vacunados y 2 no vacunados) y 62 pacientes con otras enfermedades crónicas (45 vacunados y 17 no vacunados).

Durante el **primer periodo de observación**, para el grupo de pacientes asmáticos, se registraron 17 (56,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 13 (43,4%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 4 (66,6%) pacientes con exacerbaciones y 2 (33,4%) sin ellas, objetivándose una disminución del riesgo del 6,59% (RR 0,93; IC 95% 0,60 - 1,26; p= 0,65). En el grupo de pacientes no asmáticos se registraron 61 (65,5%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 32 (34,5%) pacientes sin ellas en el grupo de vacunados. En el grupo de no vacunados se registraron 23 (82,1%) pacientes con exacerbaciones y 5 (17,9%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 16,03% (RR 0,84; IC 95% 0,72 - 0,96; p= 0,096).

Durante el **segundo periodo de observación**, para el grupo pacientes asmáticos, se registraron 15 (57,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 11 (42,4%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no

vacunados se registraron 5 (83,3%) pacientes con exacerbaciones y uno (16,7%) que no, objetivándose una disminución del riesgo del 18,18% (RR 0,82; IC 95% 0,57 - 1,07; $p= 0,242$). En el grupo de no asmáticos se registraron 51 (62,1%) pacientes con exacerbaciones y 31 (37,9%) que no las padecieron en el grupo de vacunados; en el grupo de no vacunados se registraron 6 (23%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 20 (77%) sin ellas, objetivándose una disminución del riesgo del 14,27% (RR 0,86; IC 95% 0,72 - 1; $p= 0,168$).

En el **tercer periodo de observación**, para el grupo pacientes asmáticos, se registraron 5 (71,4%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (28,6%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (100%) con exacerbaciones moderadas, objetivándose una disminución del riesgo del 28,57% (RR 0,71; IC 95% 0,47 - 0,95; $p= 0,391$). En el grupo de no asmáticos se registraron 21 (46,6%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 24 (53,4%) libres de exacerbación en el grupo de vacunados; en el grupo de no vacunados se registraron 15 (88,2%) pacientes con exacerbaciones moderadas y 2 (11,8%) sin ellas, objetivándose una disminución del riesgo del 36,81% (RR 0,63; IC 95% 0,45 - 0,81; $p= 0,003$).

Análisis de la influencia de la vacuna VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes con asma.

Igualmente se analizaron los datos de 34 pacientes, de los cuales se disponía información en las historias clínicas, diagnosticados de asma, con el fin de valorar el impacto sobre las exacerbaciones graves en relación a los pacientes no vacunados. Las muestras de los pacientes estudiados se organizaron de la siguiente manera:

- Primer año posterior a la vacunación: 34 asmáticos (30 vacunados y 4 no vacunados) y 112 pacientes con otras enfermedades crónicas (92 vacunados y 20 no vacunados).
- Segundo año posterior a la vacunación: 31 asmáticos (27 vacunados y 4 no vacunados) y 101 pacientes con otras enfermedades crónicas (84 vacunados y 17 no vacunados).

- Tercer año posterior a la vacunación: 10 asmáticos (8 vacunados y 2 no vacunados) y 53 pacientes con otras enfermedades crónicas (40 vacunados y 13 no vacunados).

Durante el **primer periodo de observación**, para el grupo de pacientes asmáticos, se registraron 4 (13,3%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 26 (86,7%) libre de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registraron 2 (50%) pacientes que requirieron ingreso y 2 (50%) que no presentaron exacerbaciones graves, objetivándose una disminución del riesgo del 28,21% (RR 0,72; IC 95% 0,04 - 1,40; $p=0,071$). En el grupo de pacientes no asmáticos se registraron 22 (23,9%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 70 (76,1%) pacientes libres de exacerbaciones en el grupo de vacunados; en el grupo de no vacunados se registraron 11 (55%) pacientes que requirieron ingreso y 9 (45%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 24,76% (RR 0,75; IC 95% 0,48 - 1,02; $p=0,006$).

Durante el **segundo periodo de observación**, para el grupo de pacientes asmáticos, se registraron 5 (18,5%) pacientes que requirieron ingreso por exacerbaciones y 22 (81,5%) libres de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registró un (25%) paciente que requirió ingreso y 3 (75%) que no presentaron exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 5,30% (RR 0,95; IC 95% -0,01 - 1,91; $p=0,759$). En el grupo de pacientes no asmáticos se registraron 18 (21,4%) pacientes que ingresaron por exacerbaciones y 66 (78,6%) libres de exacerbaciones en el grupo de vacunados; en el grupo de no vacunados se registraron 9 (52,9%) pacientes que requirieron ingreso y 8 (47,1%) sin exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 25,25% (RR 0,75; IC 95% 0,44 - 1,06; $p=0,007$).

Finalmente, durante el **tercer periodo de observación**, para el grupo de pacientes asmáticos, se registró un (12,5%) paciente que requirió ingreso por exacerbaciones y 7 (87,5%) libre de exacerbaciones en el grupo de los vacunados; en el grupo de los no vacunados se registró un (50%) paciente que requirió ingreso y uno (50%) que no presentó exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 42,86% (RR 0,57; IC 95% -0,60 - 1,74; $p=0,236$). En el grupo de

Resultados

pacientes no asmáticos se registraron 10 (25%) pacientes que requirieron ingreso y 30 (75%) libres de exacerbaciones en el grupo de vacunados; en el grupo de no vacunados se registraron 10 (76,9%) pacientes que requirieron ingreso y 3 (23,1%) libres de exacerbaciones, objetivándose una disminución del riesgo del 45% (RR 0,55; IC 95% 0,24 - 0,86; p= 0,001). En la Tabla 15 se resumen los resultados obtenidos en esta muestra de pacientes.

	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Moderada									
Asma	0,93 ± 0,33	6.59	0.65	0,82 ± 0,25	18.18	0.242	0,71 ± 0,24	28.57	0.391
No Asma	0,84 ± 0,12	16.03	0.096	0,86 ± 0,14	14.27	0.168	0,63 ± 0,18	36.81	0.003
	1º año posterior			2º año posterior			3º año posterior		
	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor	RR	RAR	p-valor
Grave									
Asma	0,72 ± 0,68	28.21	0.071	0,95 ± 0,96	5.30	0.759	0,57 ± 1,17	42.86	0.236
No Asma	0,75 ± 0,27	24.76	0.006	0,75 ± 0,31	25.25	0.007	0,55 ± 0,31	45.00	0.001

Tabla 15. Relación de resultados de la variable Asma.

DISCUSIÓN

La EPOC es una enfermedad crónica con una importante de morbi-mortalidad en todo el mundo^{6,7}, que se caracteriza por presentar exacerbaciones agudas que son responsables del gasto sanitario que genera por un incremento del número de consultas, ingresos hospitalarios y de la mortalidad asociada a esta patología³⁰. Se estima que la prevalencia y la carga de la EPOC continuará aumentando en las próximas décadas debido a la continua exposición a factores de riesgo y la cambiante estructura etaria de la población del mundo⁹.

Las exacerbaciones pueden ser precipitadas por numerosos factores, los más comunes son las infecciones del tracto respiratorio (bacterianos, virales o ambos), por inhalación de contaminantes ambientales u otras causas desconocidas. Otras investigaciones apuntan a que las cepas que producen exacerbaciones agudas presentan propiedades distintas a las cepas colonizadoras, con una mayor capacidad para inducir inflamación³⁰. Su prevención, detección precoz y el tratamiento precoz de las exacerbaciones son vitales para reducir la carga del EPOC³⁷.

La EPOC tiene un coste económico importante derivado del control y tratamiento, tanto de la fase estable como de las agudizaciones. Existe una relación directa sorprendente entre su gravedad y el coste de la atención, el cual aumenta conforme la enfermedad progresa. Cualquier intento de estimación de los gastos sanitarios directos concernientes al cuidado domiciliario de estos pacientes los subestima debido a que no incluye el valor económico del cuidado a estos pacientes por parte de sus familiares o cuidadores habituales⁵. A España le supone un gasto aproximado de 3.000 millones de euros anuales, incluyendo gastos directos de la hospitalización y otros cuidados sanitarios.

El coste derivado de la atención a los pacientes con EPOC se calcula como un coste directo anual medio de 1.876 €/año por paciente. Se calcula que en los pacientes con EPOC grave este importe asciende a más del doble, llegando a alcanzar una cifra de 3.538 € en casos extremos que requieran cuidados especiales. El coste asistencial medio por paciente desde el diagnóstico al fallecimiento es de aproximadamente 27.500 €. La EPOC, especialmente en sus fases finales, requiere de una importante asistencia sociosanitaria por la

incapacidad física que puede llegar a producir en los pacientes y por el incremento del número de exacerbaciones graves que se producen en estas fases. En los países en desarrollo, los gastos sanitarios pueden ser menos importantes que el impacto que la enfermedad genera en el medio laboral y la productividad en el hogar. Los costos indirectos de la EPOC pueden representar una seria amenaza para la economía de los pacientes y su familia⁵.

También cabe destacar que las exacerbaciones tienen un efecto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, sobre el empeoramiento de los síntomas y sobre la función pulmonar, que en ocasiones requieren el transcurso de varias semanas para poder alcanzar la recuperación.

Así mismo, las exacerbaciones de EPOC aceleran el declive de la función pulmonar y aumenta la mortalidad en especial a la asociada a hospitalizaciones⁵. En el 2012 fue la novena causa de DALYs (años de vida ajustados a enfermedad perdidos)¹² y, de acuerdo con las proyecciones, la EPOC será la séptima causa de DALYs perdidos en todo el mundo en el año 2030⁷. En numerosos estudios se ha determinado que la mortalidad alcanza un 40% al año del alta hospitalaria en aquellos pacientes que necesitaron soporte ventilatorio durante su ingreso; y la mortalidad por todas las causas, en los 3 años posteriores al alta, era de 49%⁵.

El *Streptococcus pneumoniae* se considera como una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adultos de todo el mundo⁴⁰, siendo más frecuente en edades extremas de la vida (OMS). Es considerado una de las causas más frecuentes de exacerbaciones de EPOC de etiología infecciosa y se ha aislado en el esputo de un 7-26% de los pacientes de 14 ensayos clínicos relacionados con antibióticos²⁹. Así mismo se ha descrito que la EPOC aumenta el riesgo y la gravedad de enfermedad neumocócica invasiva^{49,50}.

Comparación de la muestra.

Varios estudios epidemiológicos han intentado describir las características epidemiológicas principales de la EPOC, encontrando una gran heterogeneidad de los datos tanto a nivel internacional como de manera autóctona en varios países del mundo²⁰³. En España, estudios como el IBERPOC ponen de manifiesto

una alta variabilidad geográfica en la incidencia de la EPOC en sus 7 áreas de estudio²⁰⁴, atribuido probablemente a factores ambientales y laborales no estudiados²⁰³.

Estudios epidemiológicos más recientes, como el EPI-SCAN²⁰⁵, confirman la gran variabilidad en la incidencia de la EPOC, a la espera de estudios posteriores que permitan identificar la distribución heterogénea de la EPOC y sus determinantes en España, lo que constituye un objetivo de EPI-SCAN II que en momento actual se encuentra en fase de diseño. La descripción del porcentaje de sus muestras es muy diferente a las nuestras. El porcentaje de hombres en este estudio fue de 47,3% vs. 74,5% en nuestra muestra. La media de edad de la muestra estudiada en EPI-SCAN fue $56,6 \pm 10,7$ vs. $71,3 \pm 10,9$ en nuestra muestra. En relación al consumo de tabaco, el 30,9% de sus pacientes eran ex fumadores, comparado contra 66,9% en nuestra muestra; 43% de nunca fumadores contra 20,4% de nuestra muestra; y 26% de pacientes con consumo actual de tabaco contra 12,7% de nuestra muestra. Por último, la muestra estudiada en el EPI-SCAN demostró una prevalencia del 7,1% de asma en comparación con 22,9% de asmáticos de nuestra muestra. En relación con este último punto hay que señalar que desde que se realizó EPI-SCAN I hasta ahora han transcurrido varios años en los que se ha definido mejor el fenotipo mixto EPOC-Asma, por lo que la clasificación de los pacientes de dicho estudio en función del fenotipo podría ser diferente. Este es otro aspecto que podrá valorarse en EPI-SCAN II.

Posteriormente, el estudio AUDIPOC²⁰⁶ puso en manifiesto algunas características con menos variabilidad entre las comunidades autónomas participantes en el estudio, estas variables fueron edad, porcentaje de pacientes ex fumadores y prevalencia en el género masculino, encontrando similitudes con nuestra muestra. En relación a la edad, como ya antes he mencionado, la edad media de nuestra población fue de 71 años comparado con la muestra del estudio AUDIPOC cuya edad media fue 75 años. En relación al consumo de tabaco, AUDIPOC registró un 65,40% de pacientes ex fumadores, similar a la cifra de ex fumadores de este estudio (66,9%). El estudio AUDIPOC contó con una prevalencia de 87,4% de pacientes masculinos, similares a la nuestra (74,5%).

Sin embargo, pese a las similitudes encontradas con el estudio AUDIPOC, es importante resaltar otras diferencias encontradas en nuestras muestras: 36% de los pacientes de su estudio presentaron ingresos previos mientras que este estudio registró un 57,4% de pacientes con EPOC que requirieron ingreso por exacerbaciones; 10% de sus pacientes no padecían EPOC en comparación con nuestra muestra donde el 32,4% padecían de otras enfermedades crónicas, 27,2% de sus pacientes tenían una de afectación leve-moderada según la clasificación GOLD en comparación con el 44,5% de la nuestra (incluidos en el grupo nominado Leve); 62,9% padecían de una afectación grave-muy grave según la clasificación GOLD mientras que en nuestro estudio se registró un 22,9% de pacientes graves-muy graves (incluidos en el grupo que nominamos Grave); 5,07% de sus pacientes fueron nunca fumadores vs. 20,4% de nuestra muestra; 29,53% de sus pacientes eran fumadores activos vs. 12,7% de la nuestra. Es conveniente resaltar que solo al 1,9% de los pacientes se les recomendó vacunación anti-neumocócica.

La comparación de nuestra muestra con las descritas en los citados estudios poblacionales muestra diferencias entre algunas de las variables estudiadas, pero ello es lógico al intentar comparar los datos de un estudio como el nuestro, con una muestra reducida, con estudios poblacionales con unas muestras muy amplias. Ello no invalida nuestra muestra ya que el diagnóstico de EPOC de la misma era indudable.

VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE LA VACUNACIÓN EN EL GLOBAL DE LA MUESTRA ESTUDIADA

En relación a las exacerbaciones moderadas (figura 12), durante el primer año se evidenció una reducción del riesgo de padecer exacerbaciones del 17,38% en el grupo de pacientes con EPOC en comparación a una reducción del riesgo de 7,23% en pacientes con otras enfermedades crónicas; si bien es cierto que en la muestra de pacientes no EPOC, el intervalo de confianza rebasó la línea de "no efecto" (IC 95% ≥ 1); en ambas muestras no se alcanzó la significación estadística (p-valor $\geq 0,05$). Durante el segundo año de seguimiento, en el grupo de pacientes con EPOC se obtuvo una reducción del riesgo de padecer exacerbaciones

moderadas de un 10,42% vs. una disminución del 25% en el grupo de pacientes con otras enfermedades crónicas, aunque, como en el caso anterior, no se alcanzó la significación estadística en ninguna de las dos muestras. Finalmente, en el tercer año posterior a la vacunación se observó una disminución del riesgo del 42,45% en el grupo de pacientes con EPOC vs. un 18,8% en pacientes con otras enfermedades respiratorias crónicas, aunque solo se alcanzó la significación estadística en el grupo de pacientes con EPOC. Estos resultados se superponen al resultado del contraste de hipótesis donde se confirmó una relación entre la vacunación y la disminución del riesgo de exacerbaciones moderadas en el tercer año post-vacunal.

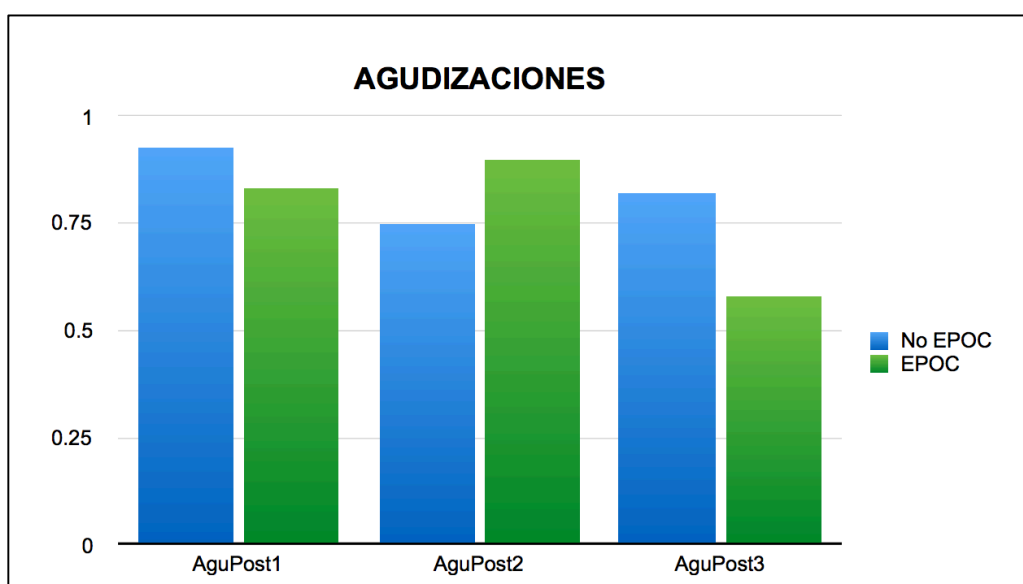


Figura 12. Impacto global de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes con EPOC.

En relación a las exacerbaciones graves (figura 13), durante el primer año posterior a la administración de la vacuna se obtuvo una disminución del riesgo de padecer exacerbaciones graves de 30,89% en el grupo de pacientes con EPOC vs. una disminución del riesgo de 15,63% en pacientes con otras enfermedades respiratorias crónicas, aunque en este último se rebasó la línea de no efecto. Durante el segundo año de observación se observó una disminución del riesgo de padecer exacerbaciones graves de 20,84% en el grupo de pacientes con EPOC vs. una disminución del riesgo del 23% en pacientes con otras enfermedades

respiratorias crónicas, aunque en ambos grupos se rebasó la línea de no efecto. Tres años después de la vacunación se observó una disminución del riesgo de padecer una exacerbación grave del 50% en el grupo de pacientes con EPOC vs. el grupo de pacientes con otras enfermedades crónicas en la que no se observó disminución del riesgo de exacerbaciones graves. Del mismo modo, estos resultados se superponen a los resultados del contraste de hipótesis en los que se observó una relación entre la vacunación con VNC13 y la disminución del riesgo de exacerbaciones, excepto en el segundo año, donde creemos que se deba al pequeño tamaño de la muestra analizada.

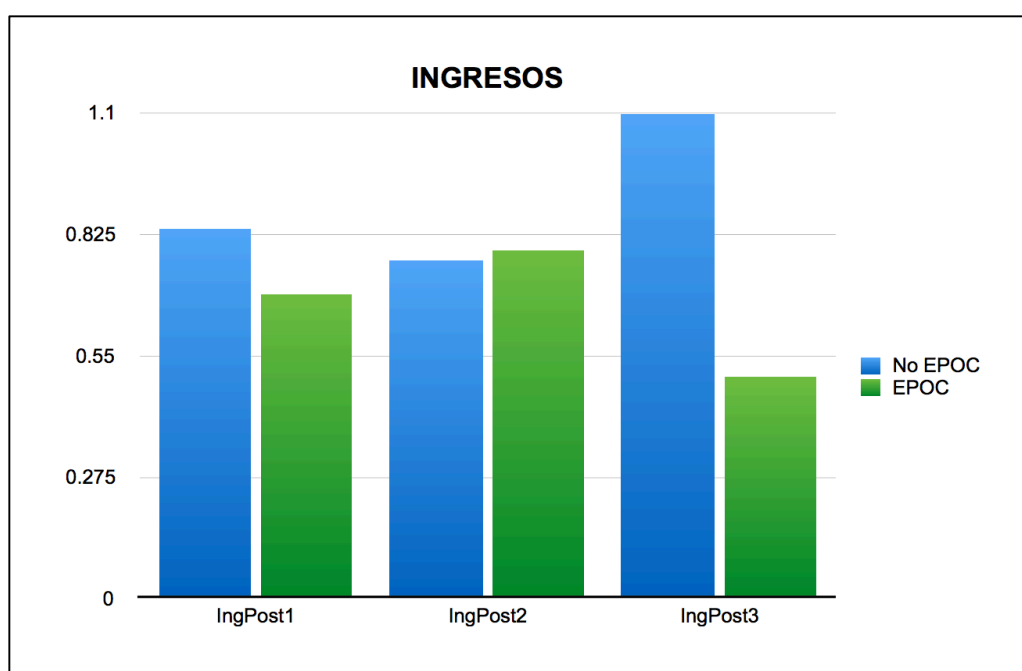


Figura 13. Impacto global de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes con EPOC.

Los resultados observados en nuestro estudio no se pueden comparar con otras estrategias para la prevención de exacerbaciones moderadas mediante vacunas, pues no existen pruebas de la utilidad de la vacunación antineumocócica polisacárida en la prevención de exacerbaciones, habida cuenta de que el principal metaanálisis realizado al respecto no encontró un impacto significativo sobre la morbilidad y mortalidad en los pacientes con EPOC²⁰⁷.

Al no disponer de información de otras publicaciones para poder comparar los resultados (nuestros hallazgos en pacientes con EPOC en base a estrategias

vacunales) necesariamente debemos comparar nuestros resultados con los observados en otros estudios basados en estrategias diferentes como el tratamiento broncodilatador, entre otros, aunque ello sea poco ortodoxo desde el punto de vista académico.

Existen publicaciones referidas a la influencia del tratamiento farmacológico en la evolución de la EPOC, incluyendo las exacerbaciones. Así para distintos autores algunos tratamientos farmacológicos parece que pueden contribuir a la reducción de exacerbaciones. En relación con el uso de beta-2-agonistas de larga duración Calverley y cols¹¹⁰ señalan en su estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* (NEJM) que salmeterol disminuyó significativamente la tasa de exacerbaciones (en un 14%) y el número de ingresos (en un 17%). Chapman y cols¹¹⁵ publicaron en *Chest* que el indacaterol alcanzó la significación estadística para la reducción de exacerbaciones de EPOC, pero sólo a la dosis de 300µg.

Cheyne y cols¹²⁸, en su revisión sistemática publicada por la Cochrane, señalan que tiotropio, otro broncodilatador muy utilizado en el tratamiento de la EPOC, mostró una disminución del número de exacerbaciones moderadas y de ingresos. Vogelmeier y cols¹²⁹ indican en su publicación en NEJM que tiotropio comparado contra salmeterol reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones moderadas en un 14% y el riesgo de exacerbaciones severas en un 28%. Así mismo, Farne y cols¹³³ recogen en una revisión sistemática publicada en la Cochrane una disminución en el número de exacerbaciones moderadas, en combinación con un LABA, comparado contra un LABA en monoterapia. Wedzicha y cols¹³⁵ en su publicación en *The Lancet* muestran que la combinación de Indacaterol-Glicopirronio reduce la tasa de exacerbaciones moderadas y severas en un 12% comparado con Glicopirronio; así como una disminución del 17% de la tasa anual de exacerbaciones moderadas y severas en comparación con la asociación Salmeterol/Fluticasona en su reciente publicación para el NEJM¹³⁶. Bateman y cols¹³⁷ señalaron en su estudio publicado en *Respiratory Research* que la combinación de Acilidinio/Formoterol produce una reducción de las exacerbaciones moderadas-severas comparado contra placebo; en el artículo antes mencionado de Calverley y cols¹¹⁰ señalo que la asociación de Salmeterol/Fluticasona se relacionó a una reducción del 25% del número de

exacerbaciones moderadas y resultó en menor número de ingresos hospitalarios en un 17% durante el período de estudio. En relación a la triple terapia inhalada con LABA + LAMA + CI, estudios desarrollados por Taskin et col y Lee et cols han señalado una reducción del 16% de las exacerbaciones^{145,149}; así mismo, se observó una disminución del número de ingresos hospitalarios en un 22% en estudios desarrollados por Aaron et col, el anterior mencionado de Lee et cols y Short et cols¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. por último, Calverley et cols publicaron en The Lancet un estudio donde el Roflumilast demostró una reducción significativa del 17% en la frecuencia de exacerbaciones tanto moderadas como severas¹⁵⁰.

Si bien es cierto que, los resultados antes expuestos se observaron desde el primer año y fueron alcanzados la mayoría de ellos en ensayos clínicos con protocolos muy estrictos, los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron observados en pacientes reales, en la clínica real, con poblaciones menos depuradas, con muchas más comorbilidades y factores de riesgo, lo que sin duda ha producido resultados mucho más heterogéneos pero en nuestra opinión útiles y aplicable en la práctica clínica habitual.

A pesar de que en los últimos años se han producido avances en las terapias disponibles para la reducción de las exacerbaciones de EPOC, las agudizaciones continúan siendo el factor que más condiciona el pronóstico y la supervivencia de los pacientes, por lo que toda nueva aportación en este sentido puede ser relevante. El empleo sistemático de la vacunación antineumocócica, de confirmarse su eficacia en la reducción de exacerbaciones de EPOC mediante estudios más amplios, multicéntricos, como el que dirige en la actualidad nuestro grupo de estudio, puede ser otro paso para cambiar el curso de la enfermedad y el pronóstico de estos pacientes.

INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA EPOC

En relación a la gravedad de afectación de la EPOC según los criterios de clasificación GOLD, se obtuvieron cifras de disminución del riesgo de

exacerbaciones moderadas que varían de acuerdo al grado de afectación pero que entre sí tienen una congruencia logarítmica.

Exacerbaciones moderadas en pacientes según la clasificación GOLD

En el primer año postvacunación se observó una disminución del riesgo de exacerbaciones moderadas del 18,23% en los pacientes con grado de afectación leve, del 45,45% en el grupo de pacientes con afectación moderada, y del 8,33% en el grupo con afectación grave, aunque sobrepasando la línea de "no efecto" en el intervalo de confianza, no observándose disminución del riesgo de desarrollar exacerbaciones en el grupo de pacientes con grado de afectación muy grave. En ninguno de estos grupos se obtuvo la significación estadística.

En el segundo año se obtuvieron datos de disminución del riesgo de exacerbaciones mucho más heterogéneos, con cifras del 19,07% en el grupo de pacientes con un grado de afectación leve, aunque atravesando la línea de "no efecto" con el intervalo de confianza; en el grupo de pacientes con afectación moderada se observaron cifras de disminución del riesgo de un 40%, en ambos grupos no se alcanzó significación estadística. No se observó disminución del riesgo en los grupos con afectación grave y muy grave.

En el tercer año de observación se obtuvieron cifras mayores a las obtenidas en años previos, observándose una disminución del riesgo de exacerbaciones moderadas de 38,46% en el grupo de pacientes con afectación leve, 50% en el grupo con afectación moderada, 53,33% en el grupo de pacientes con afectación grave aunque sobrepasando la línea de "no efecto" con el intervalo de confianza, y del 50% en el grupo de pacientes con afectación muy grave; solo en el grupo de pacientes con grado de afectación leve se alcanzó la significación estadística.

Excaberbaciones graves en pacientes según la clasificación GOLD

En relación a las exacerbaciones graves, durante el primer año se observó una disminución del riesgo de 22,08% de presentar exacerbaciones graves en el grupo de pacientes con grado de afectación leve, del 72,73% de contraer

exacerbaciones graves en el grupo con afectación moderada, del 5,45% en el grupo de afectación grave y del 60% en el grupo con afectación muy grave, todos ellos atravesando la línea de "no efecto" con el intervalo de confianza; ninguna de estas muestras alcanzó la significación estadística.

En el segundo año se observó una disminución del riesgo de 27,08% en el grupo con afectación leve, del 63,33% en el grupo con afectación moderada y del 8,16% en el grupo con afectación muy grave, no se observó tampoco disminución del riesgo en el grupo con afectación grave; todas estas muestras rebasaron el umbral de "no efecto" con los intervalos de confianza.

Durante el tercer año se obtuvieron cifras de disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves del 54,29% en el grupo de pacientes con afectación leve, del 66,67% en el grupo con afectación moderada, del 6,67% en el grupo de pacientes con afectación grave y del 57,14% en el grupo con afectación muy grave, todos ellos rebasando el umbral de "no efecto" con los intervalos de confianza.

En el análisis de los resultados, posteriormente se modificó la distribución de la población estudiada, optándose por unir los estadios leves y moderados según GOLD en un único grupo que poco ortodoxamente llamamos *Obstrucción Menor*, y los graves y muy graves en otro grupo nominado como *Obstrucción Mayor*, con el fin de homogeneizar el tamaño de las subpoblaciones y de aumentar el número de sujetos de cada grupo en un intento de aumentar la potencia estadística del análisis de resultados. Posiblemente ello es, como señalábamos anteriormente, poco ortodoxo desde un punto de vista académico, pero mucho más aproximado a la clínica real, donde la variación del grado de obstrucción en un 1% que cambia la gravedad GOLD posiblemente influye poco en la evolución de la enfermedad del paciente.

Exacerbaciones moderadas en la población nominada *Obstrucción Menor* y *Obstrucción Mayor*

Durante el primer año se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas (figura 14) del 25%, del 24,48% en el segundo año y

del 42,86% durante el tercer año en el grupo nominado *Obstrucción Menor*, todos con significación estadística. El grupo nominado *Obstrucción Mayor* reportó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas del 44,44% solo durante el tercer año, aunque sobrepasando el umbral de "no efecto", en el primer y segundo año no se objetivó disminución del riesgo.

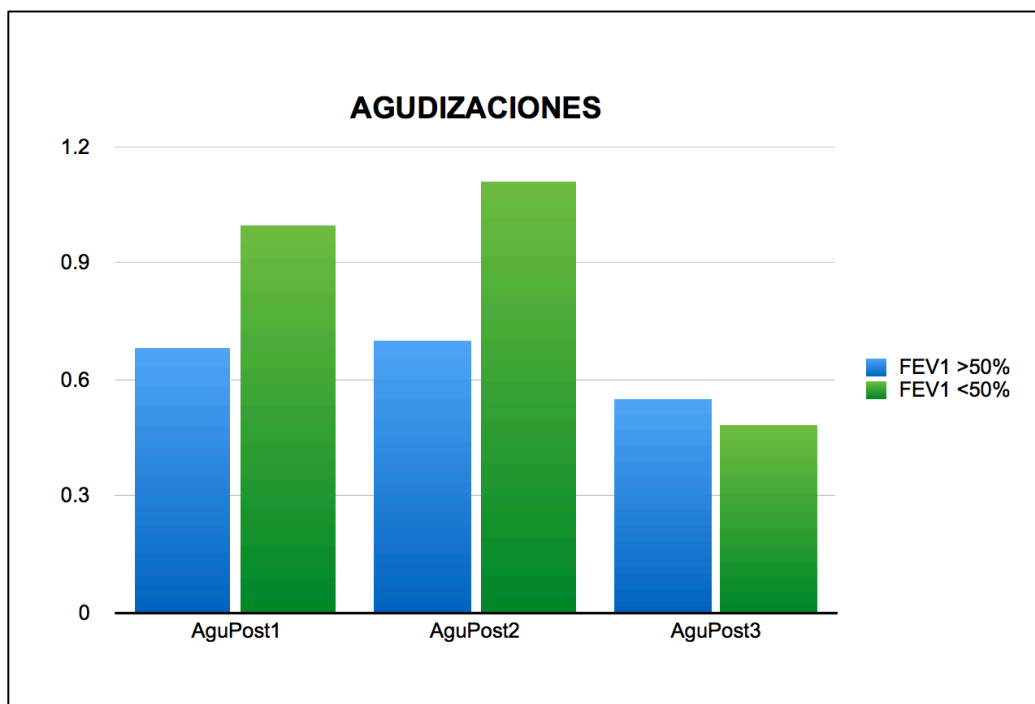


Figura 14. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al grado de afectación funcional.

Exacerbaciones graves en la población nominada *Obstrucción Menor* y *Obstrucción Mayor*

En relación a las exacerbaciones graves (Figura 15), el grupo nominado *Obstrucción Menor* obtuvo una disminución del riesgo del 57,78% durante el tercer año alcanzando la significación estadística; durante el primer y segundo año se observó una disminución del riesgo del 33,33% y 36,11% respectivamente, aunque sobrepasando el umbral de "no efecto" con los intervalos de confianza. En el grupo nominado *Obstrucción Mayor* se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves del 25,6% y 38,89% en el primer y tercer año

respectivamente, aunque sobrepasando el umbral de "no efecto" con el intervalo de confianza; en el segundo año no se observó disminución del riesgo de padecer exacerbaciones graves.

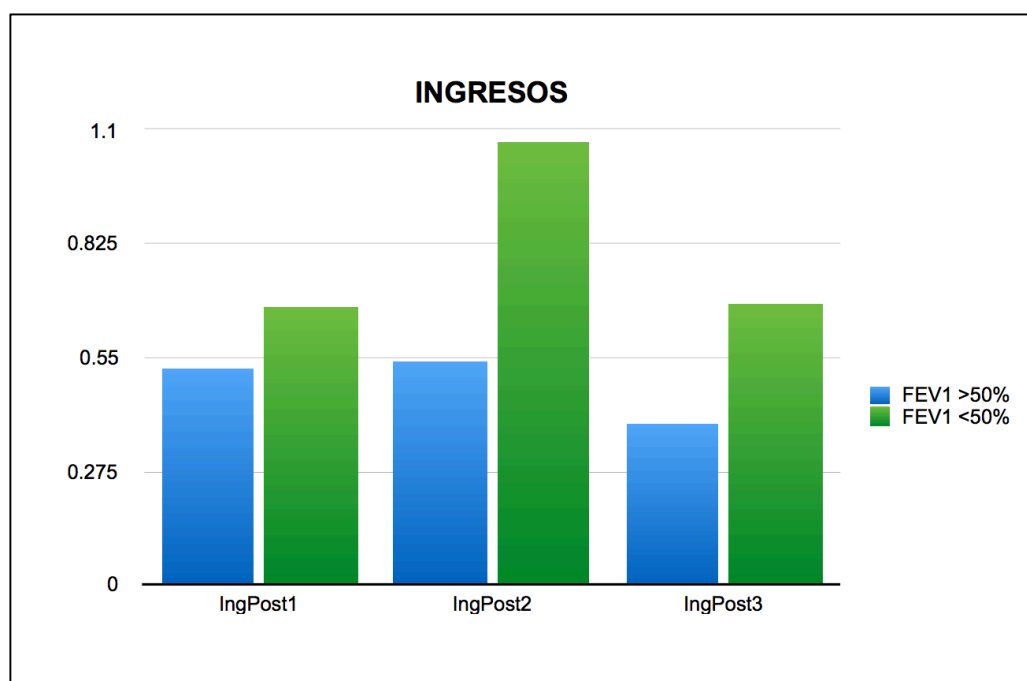


Figura 15. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las exacerbaciones graves en relación al grado de afectación funcional.

Al analizar los resultados no se observó un claro beneficio en los pacientes con alteración importante de la función pulmonar, que recibieron la VNC13 en este estudio. Este hecho debe estar relacionado con la importante comorbilidad y limitación funcional que estos pacientes presentan, condiciones que afectan gravemente a la calidad de vida y a la supervivencia⁹⁹, a pesar de la ya conocida alta variabilidad en la evolución y caída de la FEV1 en el tiempo entre pacientes²⁰⁸.

Así mismo, es bien conocido que el tipo de microorganismo implicado en las agudizaciones de EPOC varía de acuerdo a la gravedad funcional de la EPOC, de forma que en los pacientes con mayor limitación al flujo aéreo se identifican con mayor frecuencia microorganismos gram negativos como Pseudomona

aeruginosa, Haemophilus influenzae, Parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae y Enterobacterias²⁰⁹⁻²¹², de tal manera que los pacientes con FEV1 inferior al 50% tienen 6 veces más probabilidades de ser infectados por las bacterias antes mencionadas²¹³. Los pacientes con estadios III-IV GOLD sufren episodios que con frecuencia implican la necesidad de ingresos hospitalarios o el consumo de gran cantidad de antibióticos, los cuales pueden provocar cambios de la flora bacteriana, así como infecciones por bacterias nosocomiales²¹⁴.

Por otra parte, estudios recientes han puesto en relieve el impacto que las bacterias causantes de neumonías atípicas parecen tener en la etiología de las agudizaciones de EPOC. Además, algunas bacterias como la Chlamidia Pneumoniae puede permanecer de forma indefinida tras la infección aguda, lo que le confiere un posible papel adicional en la persistencia de la respuesta inflamatoria en estos pacientes y por consiguiente de la progresión de la enfermedad.

En definitiva, aproximadamente el 50% de las exacerbaciones de EPOC responden a una etiología bacteriana²⁹ pero, no obstante, en los últimos años la infección por P. Aeruginosa ha empezado a ocupar un papel relevante como marcador de gravedad, puesto que afecta más frecuentemente a los pacientes con EPOC más avanzada (8-13%)³⁰.

Las infecciones víricas pueden ser responsable de hasta el 30% de los episodios de exacerbaciones infecciosas y pueden facilitar la coinfección bacteriana, lo que explica porque se experimenta un incremento de las exacerbaciones en temporadas frías coincidentes con las pandemias de gripe o de otros procesos víricos.

Por todo lo anteriormente expuesto, el peso de la colonización e infección de las vías aéreas por Streptococcus pneumoniae en los pacientes con afectación grave de la función pulmonar es menos relevante que en otros grupos con menor afectación funcional. Esto puede haber motivado que en nuestro estudio no se hayan observado diferencias en la reducción de exacerbaciones tras la vacunación con VNC13 en este grupo de pacientes y que por ello no podamos

respaldar la vacunación con VNC13 para la prevención de exacerbaciones de EPOC en este tipo de pacientes. A pesar de que en nuestro estudio no se ha obtenido un resultado que avale el empleo de la VNC13 para la reducción de exacerbaciones de EPOC en los pacientes con alteración funcional más grave, no disponemos de datos suficientes para asegurar que en un estudio con una muestra más grande no se objetiven beneficios en este tipo de pacientes. Este es un aspecto que debe ser objeto de investigación en el futuro y constituye un objetivo de nuestro grupo de trabajo.

En todo caso, aunque actualmente no existen datos suficientes para justificar la vacunación con VNC13 en pacientes con grado de afectación pulmonar III-IV de la Clasificación GOLD para la prevención de exacerbaciones, existan otras claras indicaciones de vacunación en estos mismos pacientes con la misma vacuna, como son la prevención de la NAC de etiología neumocócica y para la prevención de la ENI^{41,178}.

A pesar de estas discrepancias en los resultados, debido al limitado número de pacientes de nuestra muestra, se puede afirmar que de forma global en nuestro estudio si se produce una reducción del riesgo de padecer exacerbaciones de EPOC tras la vacunación con VNC13.

INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN SEGÚN LA EDAD

Dentro de los análisis de subgrupos realizados, también se evaluó la influencia de la edad sobre la disminución del riesgo de exacerbaciones tanto moderadas como severas.

Exacerbaciones moderadas en pacientes según su edad

Durante el primer año se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas del 50% en el grupo de pacientes ≤ 45 años, un 38,89% en el grupo de 56-65 años, del 9,37% en el grupo 66-75 años y del 5,26% en el grupo ≥ 76 años, varios de ellos cruzando el umbral de "no efecto", no se

alcanzó la significación estadística en estas muestras; no se observó disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas en el grupo 46-55 años.

En el segundo año se observó una disminución del riesgo del 12% en el grupo de 56-65 años y del 33,44% en el grupo de 66-75 años, solo alcanzándose la significación estadística en este último; no se observó alguna disminución del riesgo en el resto de las muestras.

Durante el tercer año se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas del 38,46% en el grupo ≤ 45 años, del 6,25% en el grupo 56-65 años, del 35,71% en el grupo 66-75 años y del 34,64% en el grupo ≥ 76 años, solo alcanzándose significación estadística en el grupo 66-75 años. No se observó disminución del riesgo en el grupo 46-55 años. En la figura 16 se ilustra el impacto de la vacuna sobre esta muestra.

Exacerbaciones graves en pacientes según su edad

En relación a las exacerbaciones graves (figura 17), los datos fueron más heterogéneos, observándose una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves en el primer año del 62,67% en el grupo ≤ 45 años, del 28% en el grupo 56-65 años, del 17,78% en el grupo 66-75 años y del 24,54% en el grupo ≥ 76 años, todos ellos atravesando el umbral de "no efecto"; no se observó disminución del riesgo en el grupo 46-55 años. En el segundo año se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves en un 34,86% en el grupo 66-75 años y del 17,11% en el grupo ≥ 76 años, ambos atravesando el umbral de "no efecto", no se observó disminución del riesgo en el resto de las muestras. Durante el tercer año se observó una disminución del riesgo de exacerbaciones graves en el grupo ≥ 76 años de un 60% alcanzando significación estadística; también se observó una disminución del riesgo del 50% en el grupo ≤ 45 años y del 18,37% en el grupo 66-75 años, ambos atravesando el umbral de "no efecto". En el resto de las muestras no se demostró disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los obtenidos en el estudio CAPiTA en donde se demostró un 46% de eficacia de la VNC-13 frente a neumonía neumocócica de los serotipos incluidos en la vacuna, un 45% de eficacia frente a neumonía neumocócica no bacteriémica de los serotipos vacunales, y un 75% de eficacia frente a enfermedad neumocócica invasiva (ENI) de los serotipos vacunales en pacientes ≥ 65 años¹⁹⁷. Es importante resaltar que la muestra de este estudio estaba conformada en su mayoría por pacientes mayores de 65 años, siendo muy poco representativa el resto de la muestra, influyendo intensamente en los resultados obtenidos en este estudio, pudiendo ser éste el motivo por el cual no se observaron hallazgos estadísticamente significativos en los rangos de edad menores a 65 años.

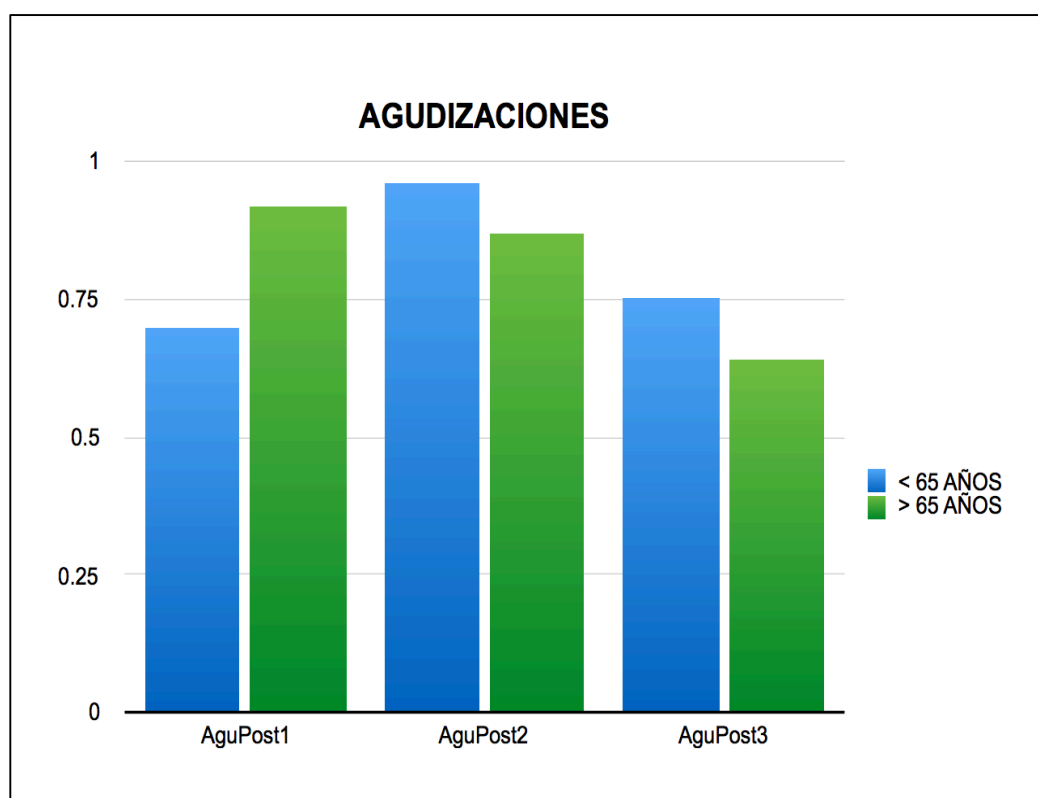


Figura 16. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación a la edad.

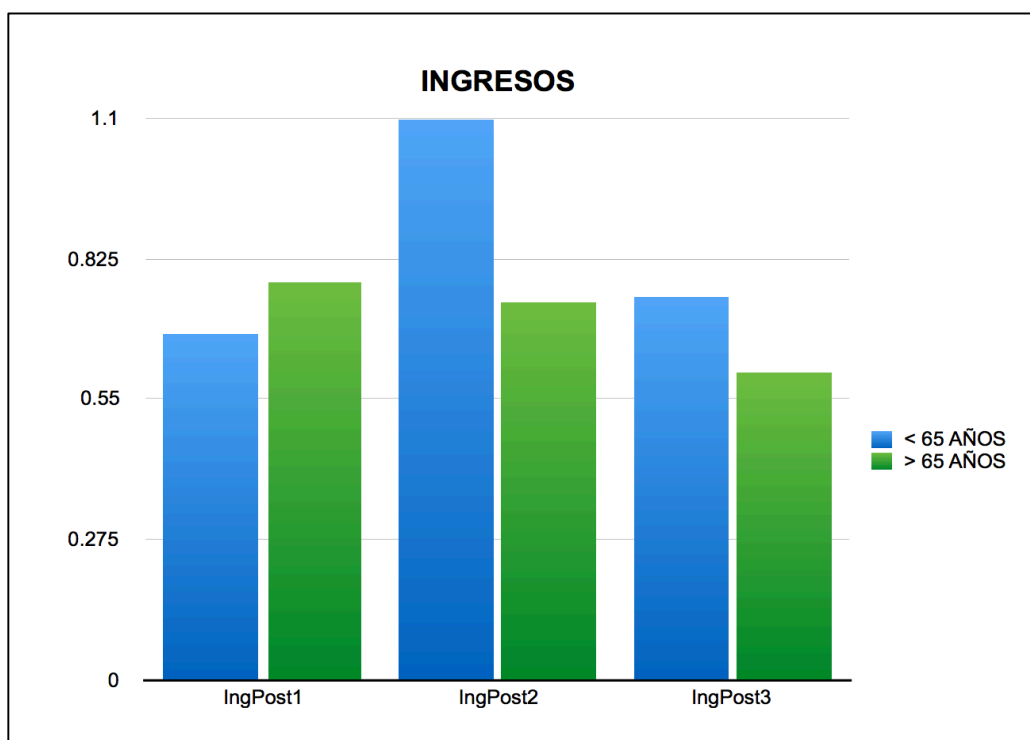


Figura 17. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación a la edad.

INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN SEGÚN EL TABAQUISMO

Se realizó un análisis con la variable tabaquismo para ver si este factor influía en las exacerbaciones de EPOC en los pacientes vacunados con VNC13. El análisis se realizó agrupando fumadores activos y ex fumadores (FUMADORES) con la intención de homogeneizar la población estudiada debido al pequeño tamaño de la muestra y a pesar del factor de confusión que pudiera significar agrupar a exfumadores y fumadores en un mismo grupo.

Exacerbaciones moderadas en relación al consumo de tabaco

En el grupo nominado *Fumador* se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas de 21,46% en el segundo año y 43,48% en el tercer año, ambas alcanzando la significación estadística. Así mismo, se observó una disminución del riesgo de presentar exacerbaciones moderadas en un 17,87% en este mismo grupo durante el primer año, aunque sobrepasando el umbral de "no efecto".

En el grupo *No fumador* se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones moderadas del 20% en el primer año, 22,22% en el segundo año y 33,33% en el tercer año, ninguna de ellas alcanzando la significación estadística. En la figura 18 se ilustra el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones moderadas en esta muestra de pacientes.

Exacerbaciones graves en relación al consumo de tabaco

En relación a las exacerbaciones graves (figura 19), se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves del 55% en el grupo *Fumador* durante el tercer año, alcanzando éste la significación estadística. Así mismo, también se observó una disminución del riesgo del 28,91% en éste mismo grupo durante el primer año y del 29,82% durante el segundo año, ambas sobrepasando el umbral de "no efecto". Del mismo modo, se observó una disminución del riesgo de contraer exacerbaciones graves en el grupo de *No fumadores* de un 16,67% en el primer año y del 16,67% en el segundo año, ambos sobrepasando el umbral de "no efecto"; no se observó disminución del riesgo en este grupo durante el tercer año.

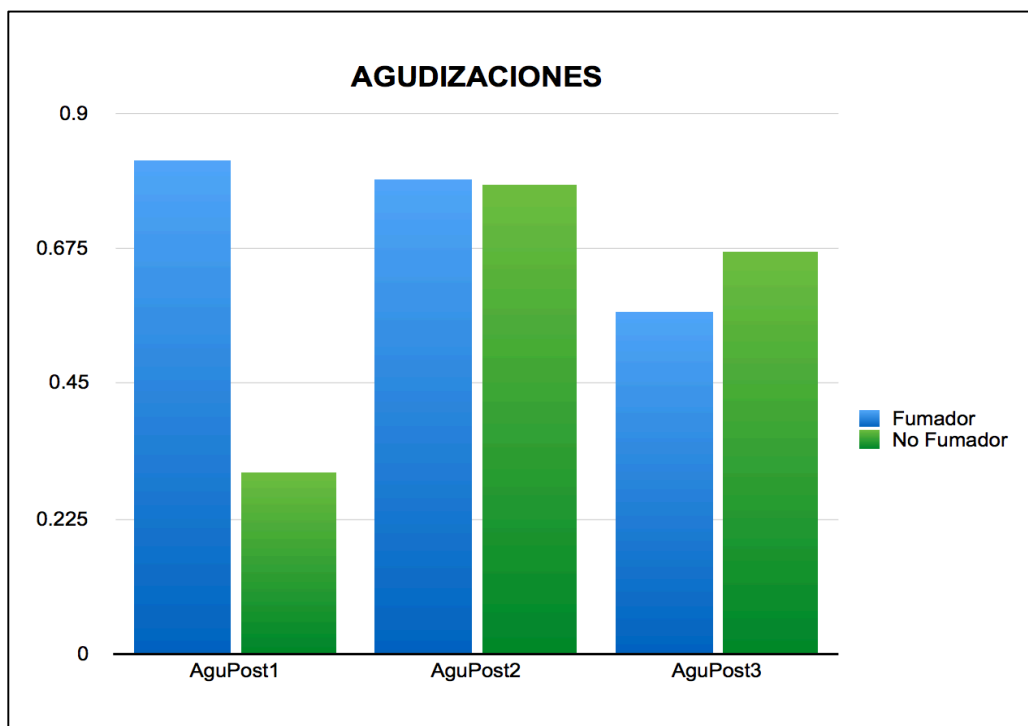


Figura 18. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al consumo de tabaco.

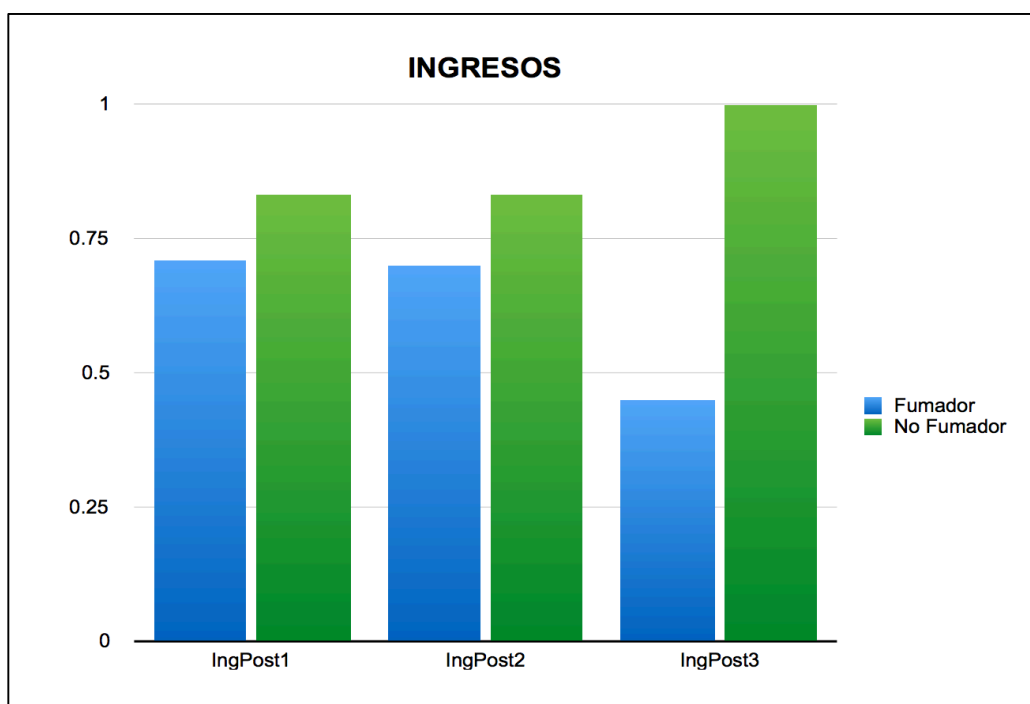


Figura 19. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación al consumo de tabaco.

Llama la atención que los resultados obtenidos en este estudio son equiparables al efecto de la interrupción tabáquica como estrategia de prevención de exacerbaciones, con una tendencia lineal similar a la duración de la abstinencia (HR ajustado: interrupción <1 año, 1.04, interrupción 1-5 años 0.93, interrupción 5-10 años 0.84, interrupción >10 años, 0.65, tendencia lineal $P < .001$)⁹³.

Es importante resaltar que el tabaco es, por si mismo, un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias y neumonía adquirida en la comunidad (la mayoría de ellas provocadas por el *S. Pneumoniae*), así como para el desarrollo de ENI⁷⁰ y exacerbaciones de EPOC.

Como se observó en las otras muestras, es evidente la heterogeneidad de los resultados, probablemente en relación al pequeño tamaño de la muestra y a que, como bien dijimos en apartados anteriores, se estudió una muestra con muchas comorbilidades y factores de riesgo, similar a los pacientes que día a día demandan atención médica.

INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN SEGÚN EL GÉNERO

Finalmente, se realizó un análisis de la variable GÉNERO en la población estudiada para conocer su impacto sobre las exacerbaciones de EPOC. En las figuras 20 y 21 se ilustra el impacto de la VNC13 sobre las exacerbaciones moderadas y graves en esta muestra de pacientes.

Durante el tercer año de seguimiento se observó una disminución del riesgo de padecer exacerbaciones en la muestra de pacientes varones de 35,37% en relación a las exacerbaciones moderadas y 44,83% en relación a las exacerbaciones graves, todas alcanzando la significación estadística.

Del mismo modo, se observó una disminución del riesgo de exacerbaciones moderadas en la misma muestra de 13,28% durante el primer año y 9,14% durante el segundo año, ninguna de ellas alcanzó la significación estadística.

En relación a la muestra de pacientes mujeres se observó una disminución del riesgo de padecer exacerbaciones moderadas del 16,92% durante el primer año, del 32,94% durante el segundo año y del 33,33% durante el tercer año, ninguna de ellas alcanzó la significación estadística.

Del mismo modo se observó una disminución del riesgo de padecer exacerbaciones graves del 25,33% durante el primer año y del 35,06% durante el segundo año, sin alcanzar la significación estadística; los pacientes de esta muestra no alcanzaron un tiempo de observación de 3 años. Hay que tener en cuenta que el número de mujeres es menor que el de varones y que no todas las mujeres completaron los 3 años de seguimiento, por tal motivo es necesario interpretar estos datos con mucha cautela.

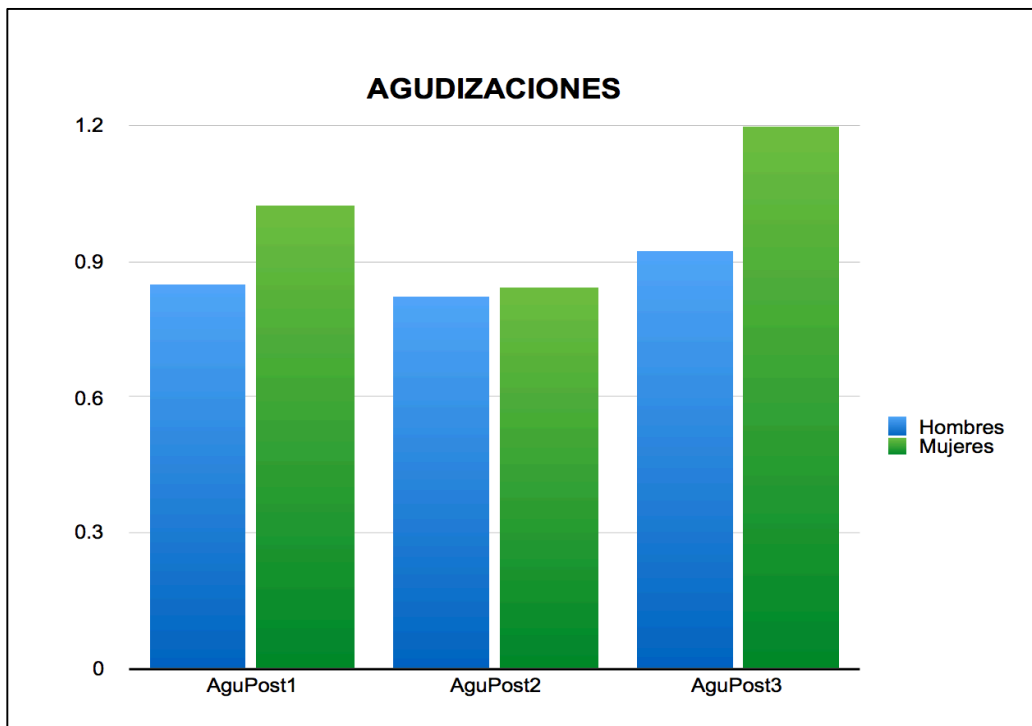


Figura 20. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al género.

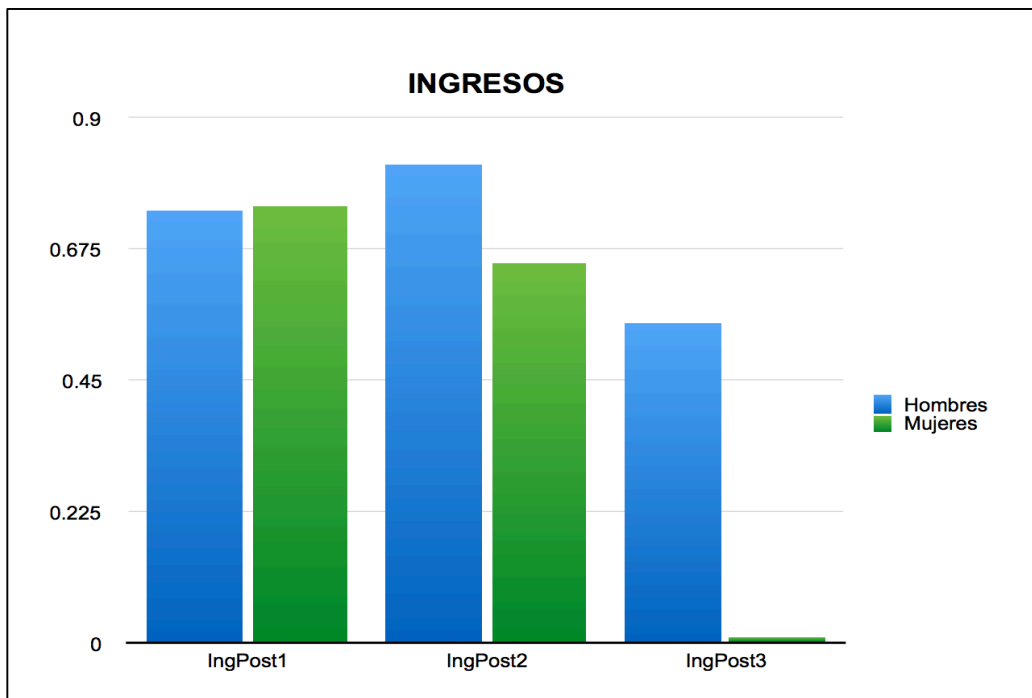


Figura 21. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación al género.

INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN SEGÚN OTRAS COMORBILIDADES

En relación a los pacientes asmáticos, se observó una disminución del riesgo de padecer exacerbaciones moderadas del 6,59% durante el primer año, del 18,18% durante el segundo año y del 28,57% durante el tercer año; en relación a las exacerbaciones graves, se observó una disminución del riesgo de 28,21% durante el primer año, 5,30% durante el segundo año y 42,86% durante el tercer año. Sin embargo, en ninguna de estas muestras se obtuvo la significación estadística.

Como ya hemos comentado en otros apartados, sospechamos que esto se deba al tamaño de la muestra, no contamos con datos suficientes como para sacar conclusiones al respecto. En relación al asma, existen aportaciones que ponen de relieve que la VNC13 es efectiva en la reducción del número de exacerbaciones en los pacientes asmáticos, incluso desde el primer año postvacunación. En un estudio de muestras apareadas, se estudió una población de asmáticos en fase estable, con un tratamiento adecuado según las guías de práctica clínica, a los que se les administró VNC13 para valorar la disminución del riesgo de exacerbaciones durante el tiempo de duración del estudio. Se registraron un número de 64 exacerbaciones prevacunales vs. 46 exacerbaciones el año siguiente a la vacunación, obteniéndose una reducción del 24% del total de exacerbaciones (RR=0.73; IC 95% 0.61 - 0.82; p=0.0008)²¹⁵.

IMPACTO POTENCIAL DE LA VACUNACIÓN CON VNC13 SOBRE LA REDUCCIÓN DE COSTES DEL PROCESO EPOC.

Tanto en los datos globales postvacunales de los pacientes con EPOC como en los análisis de subgrupos se han observado disminución del riesgo de presentar exacerbaciones, tanto moderadas como severas, entorno al 10-60%, lo cual se podría traducir en una importante disminución de los costes asistenciales y de la propia presión asistencial en la práctica clínica real tanto del gasto producto del tratamiento de exacerbaciones de forma ambulatoria como hospitalaria.

El coste derivado de la atención a los pacientes con EPOC se calcula como un coste directo anual medio de 1.876 €/año, a 1.482 €/año en pacientes con EPOC

leve y se calcula que en los pacientes con EPOC grave asciende a más del doble, llegando a alcanzar una cifra de 3.538 € en casos extremos que requieran cuidados especiales. Si calculamos el costo aproximado de la atención sanitaria de los 157 pacientes incluidos en la muestra, el gasto rondaría alrededor de 294.532 €. Los resultados obtenidos en este estudio, sin discrepar de la gravedad de la afectación de la EPOC, se traduciría en una importante disminución de los gastos derivado de la atención a estos pacientes, entorno a 29.453 - 176.719 €¹⁰.

El coste de vacunar a la población estudiada sería de aproximadamente 6.280 € según datos aportados por Laboratorios Pfizer, con un costo aproximado de 40 € por vacuna, gasto que es despreciable en relación al ahorro del gasto derivado de la atención sanitaria de estos pacientes.

Una extrapolación de los resultados calculados con nuestro grupo de pacientes al conjunto del sistema nacional de salud probablemente no resultaría ajustado a la realidad debido a la variabilidad de los pacientes incluidos en cada una de las muestras (la nuestra es muy reducida y como hemos señalado en otro lugar de esta memoria no comparable a las muestras poblacionales de los estudios IBERPOC o EPI-SCAN), pero lo que parece indudable es que se podría obtener un importante ahorro económico, independientemente de los beneficios que significaría para los propios pacientes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. La vacunación con la vacuna PCV13 de los pacientes con EPOC, produce una reducción significativa del riesgo de exacerbaciones moderadas a partir del tercer año de la vacunación con VNC13 en los casos de pacientes con EPOC leve o moderada.
2. La vacunación con la vacuna PCV13 de los pacientes con EPOC, produce una reducción significativa del riesgo de exacerbaciones graves (ingresos) a partir del primer año de la vacunación con VNC13 en los casos de EPOC leve o moderada.
3. Esta tendencia se observa también en los pacientes de más de 66 años, así como para el género masculino y tanto en fumadores como en exfumadores.
4. La vacunación con la vacuna PCV13 no parece reducir el riesgo de exacerbaciones en los casos de pacientes con EPOC grave y muy grave, probablemente por el mayor número de comorbilidades o por la diferencia en la composición de la flora bacteriana bronquial. Por ello podría ser recomendable indicar la vacunación con la vacuna PCV13 desde los estadios más leves de la enfermedad, donde la vacuna demuestra mayor efectividad
5. En los pacientes con asma como comorbilidad, no se observaron diferencias en el riesgo de exacerbaciones moderadas o severas de EPOC tras la vacunación con VNC13; tampoco en los que estaban vacunados con VNP23.
6. No se encontraron diferencias tras la vacunación con VNC13 entre los pacientes en relación a su fenotipo de EPOC.
7. Aunque la vacunación con la vacuna PCV13 en los pacientes con EPOC, produce una reducción significativa del riesgo de exacerbaciones en algunos subgrupos de pacientes, se necesitan más estudios, con muestras más amplias y diseñados a tal efecto, para confirmar los datos reflejados en este estudio. La continuidad de esta línea de trabajo ha sido puesta en marcha por nuestro grupo de trabajo mediante un estudio multicéntrico en el que participan 6 hospitales de 6 comunidades autónomas diferentes.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. Geneva: WHO Press; 2005. 200 p.
2. Bousquet J, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. World Health Organization. Geneva: WHO Press;2007. 146 p.
3. WHO | Noncommunicable diseases.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
4. Serra Valdés MA. Las enfermedades crónicas no transmisibles en la Convención Internacional Cuba-Salud 2015. *Rev Finlay*. 2015;5(2):86-88.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2015.
<http://goldcopd.org/>.
6. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412.
7. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):2011-2030.
8. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9691):733-743.
9. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del EA, Aroni R, Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *J Prim Care Respir Dis*. 2012;21(2):167-173.
10. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123(3):784-791.
11. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-1504.
12. World Health Organization (WHO). *Estadísticas 2014*.
13. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65.

14. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003;58(4):322-327.
15. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-Year Follow-up Study of Ventilatory Function in Adults with Asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1194-1200.
16. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-897.
17. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in Airway Inflammation in Patients with Fixed Airflow Obstruction Due to Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):418- 424.
18. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, et al. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(1):62-68.
19. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6 Pt 1):1802-1811.
20. Lopez Varela M, Montes de Oca M, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir j*. 2010;36(5):1034-1041.
21. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:786-794.
22. Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Löfdahl C-G, Egesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):1148-1154.
23. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(7):561-566.

24. Campos J. ¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos?. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20(1):115-118.
25. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of Pneumococcal Disease Due to Non-Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the Era of Widespread PCV7 Vaccination for the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. *J Infect Dis.* 2007;196:1346-1354.
26. Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): Decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5571-5577.
27. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. [Erratum appears in *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):638]. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1455-1463.
28. SEPAR. El Libro Blanco. La Neumología en España. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2015. 170 p.
29. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? *Am Thorac Soc.* 2004;1(2):109-114.
30. Meseguer MA, Begoña Cacho J, Oliver A, Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(7):430-436.
31. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):356-361.
32. Sethi S, Wrona C, Grant BJB, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):448-453.
33. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):491-497.
34. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(3):420-428.

35. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;11(4):1285-1291.
36. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes Following Acute Exacerbation of Severe Chronic Obstrutive Lung Disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-967.
37. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(12):1298-1303.
38. SEPAR. *GEMA 2009. Guía Española Para El Manejo Del Asma*. Madrid: Luzán 5; 2009. 114 p.
39. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429-435.
40. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, Center for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington, DC Public Heal Found. 2011.
41. Picazo JJ, González-Romo F, Pérez-Trallero E, Gregorio PG, Morató ML, Rodríguez A. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quim*. 2013;26(2):81-91.
42. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008;8:222.
43. Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, Méndez C, García A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29(3):412-416.
44. Sicras-Mainar A, Ibáñez-Nolla J, Cifuentes I, Guijarro P, Navarro-Artieda R, Aguilar L. Retrospective epidemiological study for the characterization of community- acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia in adults in a well-defined area of Badalona (Barcelona, Spain). *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):283.

45. Gutierrez Rodríguez M, Varela González A, Ordebas Gavín M, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011;29(34):5740-5746.
46. Centers for Disease Control and Prevention, 2010. *Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2009*.
47. Campins Martí M. Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):617-624. doi:10.1016/j.eimc.2015.09.002.
48. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210-221.
49. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Médecine Mal Infect*. 2012;42(10):517-524.
50. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)61:816–9. *MMWR*. 2012;61:816-819.
51. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012;65:17-24.
52. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192(3):377-386.
53. Yin Z, Rice BD, Waight P, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. *AIDS*. 2012;26(1):87-94.
54. Rock C, Sadlier C, Fitzgerald J, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease and vaccine provision in a tertiary referral center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(9):1135-1141.
55. Koskela M, Leinonen M, Haiva VM, Timonen M, Makela PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5(1):45-50.

56. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002;117(2):444-450.
57. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. Impact of Alcohol Abuse in the Etiology and Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1219-1225.
58. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia: Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):923-929.
59. Torres, A, Rodríguez-Cr eixems M, Grau I, et al. Underlying clinical conditions and invasive pneumococcal disease (IPD) in adults in Spain (ODIN study, 2010-2012). *Eur Respir J*. 2013;42:5051.
60. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. Klugman KP, ed. *PLoS Med*. 2009;6(5):e1000081.
61. Mehta AJ, Guidot DM, Weber KT. Alcohol Abuse, the Alveolar Macrophage and Pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;343(3):244-247.
62. Bhatta M, Jan BL, Tan W, Pruett SB, Nanduri B. Role of acute ethanol exposure and TLR4 in early events of sepsis in a mouse model. *Alcohol*. 2011;45(8):795-803.
63. Bhatta M, Pruett SB, Swiatlo E, Nanduri B. Alcohol abuse and Streptococcus pneumoniae infections: consideration of virulence factors and impaired immune responses. *Alcohol*. 2011;45(6):523-539.
64. Gacouin A, Roussel M, Gros A, et al. Chronic alcohol exposure, infection, extended circulating white blood cells differentiated by flow cytometry and neutrophil CD64 expression: a prospective, descriptive study of critically ill medical patients. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):50.
65. MacGregor RR, Louria DB. Alcohol and infection. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1997;17:291-315.
66. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206.

67. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking Alters Alveolar Macrophage Recognition and Phagocytic Ability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(6):748-755.
68. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med.* 2011;269(3):258-269.
69. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis.* 2008;4(1):12.
70. Jimenez-Ruiz CA, Solano Reina S. Vacunación antineumocócica en fumadores. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2014;1(3).
71. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1274-1284.
72. Almirall J, González CA, Balanzó X, Bolívar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest.* 1999;116(2):375-379.
73. Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax.* 2010;65(1):77-81.
74. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(2):103-111.
75. Gordin FM, Roediger MP, Girard P-M, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):630-636.
76. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):90-98.
77. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2082-2090.
78. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010;65(8):698-702.

79. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
80. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(12):1177-1181.
81. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):341-352.
82. Adriani KS, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic states. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):571-578.
83. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43(3):182-186.
84. Grau I, Ardanuy C, Liñares J, Podzamczar D, Schulze MH, Pallares R. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease. *HIV Med*. 2009;10(8):488-495.
85. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-1648.
86. Hersh C, DeMeo D, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest*. 2004;126(5):1443-1451.
87. Scanlon P, Connett J. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2):381-390.
88. Kanner R, Connett J, Williams D. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med*. 1999;106(4):410-416.
89. Makris D, Moschandreas J, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007;101(6):1305-1312.

90. Strassmann R, Bausch B. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J*. 2009;34(3):634-640.
91. van der Meer R, et al. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002999.
92. Tønnesen P, Carrozzi L. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J*. 2007;29(2):390-417.
93. Au D, Bryson C, Chien J, Sun H. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24(4):457-463.
94. Christenhusz L. Cost-effectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(6):657-663.
95. Borglykke A, Pisinger C. The effectiveness of smoking cessation groups offered to hospitalised patients with symptoms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Respir J*. 2008;2(3):158-165.
96. Godtfredsen N, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*. 2002;57(11):967-972.
97. Szabo E, Mao J, Lam S. Chemoprevention of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e40S-60S.
98. Qaseem A, Wilt TTJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179-191.
99. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):675-679.
100. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1373-1381.

101. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Aug 26;60(33):1128-32.
102. Monto AS. Influenza: quantifying morbidity and mortality. *Am J Med.* 1987;82(6A):20-25.
103. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002733.
104. Ignatova G, Rodionova O, Blinova E. P592: Clinical efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in patients with chronic airway disease. In: European Respiratory Society; September 2014.
105. Morales Boscan AE, Hernandez Mezquita MA, Hidalgo Sierra V, Barrueco Ferrero M, Alvarez Dufflart Y, Herrero Hernandez M. Prevention of exacerbations in CRD with 13 serotypes-conjugate pneumococcal vaccination, SION trial (systematic immunization onset). In: 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, 25-28 April 2015. 2015.
106. Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA.* 2003;290(17):2301-2312.
107. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest.* 1997;112(2):336-340.
108. Cazzola M, Donner CF. Long-acting beta2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2000;60(2):307-320.
109. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest.* 2006;129(3):509-517.
110. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-789.

111. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1087- 1092.
112. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1283-1289.
113. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax*. 2006;61(2):122-128.
114. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;10:CD010177.
115. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β 2-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011;140(1):68-75.
116. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):155-162.
117. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011;37(2):273-279.
118. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19(2):217-224.
119. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19(2):209-216.
120. Dusser D, Bravo M-L, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(3):547-555.
121. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13- week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest*. 2000;118(5):1294-1302.

122. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122(1):47-55.
123. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(5):317-326.
124. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):832-840.
125. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(2):75-81.
126. Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD*. 2004;1(2):303-312.
127. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1171-1178.
128. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;9(9):CD009552.
129. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-1103.
130. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. Clinical guideline [CG101].
131. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med*. 2011;105(12):1861-1871.
132. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple

versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011;14(4):486-496.

133. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta 2 -agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta 2 -agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;(10):CD008989.
134. Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest*. 2015;148(2):397-407.
135. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):199-209.
136. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-2234.
137. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*. 2015;16:92. doi:10.1186/s12931-015-0250-2.
138. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178.
139. D’Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*. 2014;15:123.
140. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26.

141. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest*. 2011;139(3):505-512.
142. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med*. 2012;106(2):257-268.
143. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, et al. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:57-71.
144. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):210-223.
145. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-1554.
146. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):741-750.
147. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-555.
148. Short PM, Williamson PA, Elder DHJ, Lipworth SIW, Schembri S, Lipworth BJ. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest*. 2012;141(1):81-86.
149. Lee TA, Wilke C, Joo M, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1403-1410.
150. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-694.

151. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest*. 2013;143(5):1302-1311.
152. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1139-1147.
153. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689-698.
154. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11(1):10.
155. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;8:CD001287.
156. Zheng J-P, Wen F-Q, Bai C-X, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187-194.
157. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2015;147(4):894-942.
158. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*. 2006;130(1):133-142.
159. Turnock AC, Walters EH, Walters JAE, Wood-Baker R. Action plans for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(4):CD005074.
160. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):673-683.
161. Mitchell KE, Johnson-Warrington V, Apps LD, et al. A self-management programme for COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1538-1547.

162. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(11):e113048.
163. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016;71(1):8-14.
164. Man SFP, McAlister FA, Anthonisen NR, Sin DD. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications. *JAMA*. 2003;290(17):2313-2316.
165. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1995;333(11):710-714.
166. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-398.
167. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681-686.
168. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2689-2697.
169. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1002-1008.
170. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52(8):674-679.
171. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-822.
172. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2004;(3):CD004104.
173. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from

noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med.* 2003;138(11):861-870.

174. Williams J, Cox C, Hargett C, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory failure. *Agency Healthc Res Qual.* 2012;(68). Report No.: 12-EHC089-EF.
175. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh M-S, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1982-1993.
176. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2002;28(12):1701-1707.
177. Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, Syrogiannopoulos GA. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(1):97-105.
178. Dominguez V, Arrazola P, Campins M, y cols. Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica. *Medicina Preventiva.* 2012;18(3): 29-44.
179. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret M, Rouhan D. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev d'épidémiologie.* 1985;33(6):437-44.
180. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;315(21):1318-1327.
181. Klastersky J, Mommen P, Cantraine F, Safary A. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986;22(7):807-813.
182. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Cmaj.* 1987;136(4):361-365.
183. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia

in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet*. 1998;351(9100):399-403.

184. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2493-2500.
185. Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest*. 1987;92(2):204-212.
186. Koivula I, Stén M, Leinonen M, Mäkelä PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med*. 1997;103(4):281-290.
187. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;1(1):CD000422.
188. Centers for Disease Control (CDC). Polysaccharide vaccine for prevention of Haemophilus influenzae type b disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985;34(15):201-205.
189. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcels V, Margolis A, Adair RK. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325:1453-1460.
190. Törling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*. 2003;22(1):96-103.
191. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):736-742.
192. Feikin D, Klugman K. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):547-555.
193. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-195.

194. de Roux A, Schmöle-Thoma B, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1015-1023.
195. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):213-220.
196. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-3584.
197. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125.
198. Musher DM. Editorial commentary: should 13-valent protein-conjugate pneumococcal vaccine be used routinely in adults? *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):265-267.
199. Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2002;1(3):399-410.
200. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247-257.
201. Patrias K, Wendling D. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007.
202. Mohammadi E, Thelwall M. Mendeley readership altmetrics for the social sciences and humanities: Research evaluation and knowledge flows. *J Assoc Inf Sci Technol*. 2014;65(8):1627-1638.
203. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):522-530.

204. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118(4):981-989.
205. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(1):41-47.
206. Pozo-Rodríguez F, Alvarez CJ, Castro-Acosta A, et al. Auditoria clínica de los pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en España (estudio AUDIPOC): método y organización del trabajo. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(7):349-357.
207. Granger R, Walters J, Poole PJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(4):CD001390.
208. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-2653.
209. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1498-1505.
210. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998;113(6):1542-1548.
211. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1004-1008.
212. Zalacain Jorge R, Gomez Bonilla A. Comorbilidad infecciosa en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):59-64.
213. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116(1):40-46.

214. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(12):2959-2966.
215. Hernandez Mezquita M, Morales Boscan A, Hidalgo Sierra V, et al. Real-life effectiveness data on prevention of COPD and asthma exacerbations with 13- valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). In: 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-10), Glasgow, 26-30 June 2016.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Riesgo y letalidad de la Enfermedad Neumocócica Invasiva por edad. Pag. 28

Figura 2. Distribución de los pacientes con ENI según la presencia de al menos 1 comorbilidad. Estudio ODIN. Pag. 30

Figura 3. Tasa de Letalidad por ENI en pacientes mayores de 16 años con determinadas comorbilidades subyacentes. Inglaterra 2002 – 2009. Pag. 34

Figura 4. Diferentes modelos de inhaladores disponibles en el mercado. Pag. 40

Figura 5. Dispositivos de soporte ventilatorio no invasivo. Pag. 48

Figura 6. Síndrome de tolerancia o hiporrespuesta a la revacunación con VNP23. Pag. 50

Figura 7. Tecnología de Conjugación. Pag 51

Figura 8. Síndrome de hiporrespuesta de la VNP23. Pag. 51

Figura 9. Vacuna conjugada utilizada en el estudio. Pag. 62

Figura 10. Flujograma del estudio. Pag. 66

Figura 11. Grupos de riesgo reembolsados para VNC13 por el SNS. Pag. 67

Figura 12. Impacto global de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en pacientes con EPOC. Pag. 115

Figura 13. Impacto global de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en pacientes con EPOC. Pag. 116

Figura 14. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al grado de afectación funcional. Pag.121

Figura 15. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación al grado de afectación funcional. Pag. 122

Figura 16. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación a la edad. Pag. 126

Figura 17. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación a la edad. Pag. 127

Figura 18. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al consumo de tabaco. Pag. 128

Figura 19. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación al consumo de tabaco. Pag. 129

Figura 20. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones moderadas en relación al genero. Pag. 131

Figura 21. Impacto de la vacunación con VNC13 sobre las agudizaciones graves en relación al genero. Pag. 131

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad neumocócica. Pag. 31

Tabla 2 Recomendaciones de vacunación en el adulto con patología de base.
Pag. 53

Tabla 3. Estadios de la EPOC según Clasificación de la GOLD. Pag. 61

Tabla 4. Actividades protocolizadas realizadas en las visitas de inicio
y sucesivas. Pag. 65

Tabla 5. Exacerbaciones moderadas en tres años previos y posteriores de la
vacunación. Pag. 74

Tabla 6. Exacerbaciones graves (ingresos hospitalarios) en tres años previos y
posteriores de la vacunación. Pag. 74

Tabla 7. Resultados globales observados en pacientes con y sin EPOC durante
los tres años posteriores a la administración de la vacuna. Pag. 79

Tabla 8. Relación de los resultados de los pacientes con EPOC según su grado
de afectación funcional. Pag. 87

Tabla 9. Resultados observados en las agrupaciones llamadas Obstrucción
Menor ($FEV1 \geq 50\%$) y Obstrucción Mayor ($FEV1 < 50\%$). Pag. 90

Tabla 10. Relación de resultados en relación al Tabaquismo. Pag. 93

Tabla 11. Datos principales de la muestra en relación a las exacerbaciones
moderadas. Pag. 94

Tabla 12. Datos principales de la muestra en relación a las exacerbaciones
graves. Pag. 97

Tabla 13. Relación de resultados relacionados con la variable edad. Pag. 101

Tabla 14. Relación de resultados observados en función a la variable genero.
Pag. 104

Tabla 15. Relación de resultados de la variable Asma. Pag. 108

ABREVIATURAS

- ABC:** Active bacterial core surveillance (organización).
- ADO:** Antidiabeticos orales.
- ASMACOST:** (Estudio).
- CAPiTA:** (Estudio).
- CHEST:** American College of Chest Physicians (organización).
- CI:** Corticoide inhalado.
- CLD:** Chronic lung disease (enfermedad respiratoria crónica).
- CMBD:** Conjunto Basico Minimo de Datos.
- CMI:** concentración mínima inhibitoria.
- CRM197:** Proteina trasportadora.
- CRQ-SR:** Chronic Respiratory Questionnaire Self-Reported version (cuestionario).
- DALYs:** *Disability-Adjusted Life Year* (Años de vida ajustados a enfermedad).
- DM:** Diabetes mellitus.
- DMP:** diferencia de las medias ponderadas.
- ECRHS:** European Community Respiratory Health Survey (Estudio Europeo de Salud Respiratoria).
- EE.UU.:** Estados Unidos de Norteamerica.
- eFG:** Filtrado glomerular estimado.
- EICH:** Enfermedad injerto contra huésped.
- ENT:** Enfermedad no transmisible.
- EPOC:** Enfermdad pulmonar obstructiva crónica.
- ERC:** Enfermedad renal crónica.
- FEV₁:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FVC:** Capacidad vital forzada.
- GOLD:** Global Iniciative for Chronic Obstructive Lung Disease (organización).
- GOLD I-V:** Grado de afectación del EPOC.
- HR:** Hazard ratio.
- HRB:** Hiperrespuesta bronquial.
- IBERPOC:** (estudio).
- IC:** intervalo de confianza.
- IgA:** inmunoglobulina A.

INSPIRE: Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (estudio).

KDIGO: Kidney Disease Initiative Global Outcomes (organización).

LABA: Beta-2-agonistas de acción prolongada.

LAMA: Antagonistas muscarínicos de acción prolongada.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

mcg: microgramos.

mL: mililitro.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence (organización).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odd ratio.

PANTHEON: (estudio).

PEF: Flujo espiratorio máximo.

POET-COPD: (estudio).

Post1: Exacerbaciones ocurridas el año posterior a la vacunación.

Post2: Exacerbaciones ocurridas 2 años después de la vacunación.

Post3: Exacerbaciones ocurridas 3 años después de la vacunación.

Pre1: Exacerbaciones acontecidas 1 año antes de la vacunación.

Pre2: Exacerbaciones ocurridas 2 años antes de la vacunación.

Pre3: Exacerbaciones ocurridas 3 años antes de la vacunación.

p-valor: valor de significación estadística.

QVA149: Indacaterol/Glicopirronio.

RAR: Reducción absoluta del riesgo.

RR: riesgo relativo.

SAHS: Síndrome de apnea e hipopnea del sueño.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SPARK: (estudio).

SVNI: Soporte ventilatorio no invasivo.

TI: Tasa de incidencia.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TORCH: Toward a Revolution in COPD Health (estudio).

TPH: Transplante de progenitores hematopoyéticos.

UBE: Unidad de bebida estándar.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UPLIFT: (estudio).

VA/Q: Cociente ventilación/perfusión.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

VNC7: vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

VNC13: vacuna neumocócica conjugada tridecavalente.

VNP23: vacuna neumocócica polisacarida tricosavalente.

vs. Versus

ANEXOS

Agudizaciones	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
Leve	0,80 ± 0,35	20	0.343	1,00 ± 0,39	-0.33	0.979	1,07 ± 0,22	-7.25	0.655	0,82 ± 0,15	18.23	0.154	0,81 ± 0,22	19.07	0.155	0,62 ± 0,27	38.46	0.016
Moderada	1,00 ± 0,00	0	1	0,60 ± 0,46	40	0.114	0,66 ± 0,13	37.5	0.289	0,55 ± 0,29	45.45	0.159	0,60 ± 0,28	40	0.099	0,50 ± 0,33	50	0.125
Grave	1,00 ± 0,00	0	1	0,88 ± 0,21	12.5	0.521	1,09 ± 0,73	-9.09	0.643	0,92 ± 0,27	8.33	0.766	1,39 ± 0,52	-38.89	0.301	0,47 ± 1,04	53.33	0.26
Muy grave	0,75 ± 0,44	25	0.285	0,50 ± 0,33	50	0.125	1,00 ± 0,33	0	1	1,09 ± 0,56	-8.89	0.771	1,33 ± 0,53	-33.33	0.409	0,50 ± 0,35	50	0.083
Ingresos	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
Leve	0,94 ± 0,83	6.25	0.858	0,88 ± 0,58	12.34	0.271	0,98 ± 0,62	1.78	0.877	0,78 ± 0,43	22.08	0.064	0,73 ± 0,55	27.08	0.054	0,46 ± 0,57	54.29	0.006
Moderada	-	-	-	1,20 ± 0,00	-20	0.659	0,67 ± 0,41	33.33	0.078	0,27 ± 1,00	72.73	0.008	0,37 ± 1,04	63.33	0.031	0,33 ± 0,87	66.67	0.083
Grave	0,00 ± 0,00	0	0.157	1,11 ± 0,00	-11.11	0.64	0,98 ± 0,76	1.56	0.929	0,95 ± 0,92	5.45	0.814	1,22 ± 0,00	-22.22	0.36	0,93 ± 1,01	6.67	0.88
Muy grave	0,50 ± 0,87	50	0.171	0,25 ± 0,93	75	0.011	0,73 ± 0,44	27.08	0.31	0,40 ± 1,08	60	0.08	0,92 ± 0,61	8.16	0.771	0,43 ± 0,44	57.14	0.058
Agudizaciones	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
≤ 45 años	-	-	-	0,00 ± 0,00	0	0.157	0,33 ± 0,82	66.67	0.136	0,50 ± 0,41	50	0.361	1,00 ± 0,65	0	-	0,33 ± 0,71	38.46	0.248
46 - 55	-	-	-	1,00 ± 0,00	0	-	1,00 ± 0,00	0	-	1,00 ± 0,00	0	-	1,00 ± 0,00	0	-	1,00 ± 0,00	0	-
56 - 65	1,00 ± 0,00	0	-	0,71 ± 0,33	28.57	0.155	0,71 ± 0,11	28.57	0.285	0,61 ± 0,19	38.89	0.052	0,88 ± 0,28	12	0.627	0,94 ± 0,37	6.25	0.898
66-75 años	0,80 ± 0,40	20	0.217	0,86 ± 0,23	13.85	0.286	1,03 ± 0,29	-2.86	0.819	0,91 ± 0,21	9.37	0.439	0,67 ± 0,22	33.44	0.004	0,64 ± 0,26	35.71	0.014
≥ 76 años	1,07 ± 0,75	-7.14	0.793	1,02 ± 0,30	-1.85	0.907	1,05 ± 0,16	-4.9	0.774	0,95 ± 0,20	5.26	0.699	1,08 ± 0,20	-7.94	0.654	0,65 ± 0,26	34.64	0.087
Ingresos	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
≤ 45 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,33 ± 0,82	62.67	0.136	-	-	-	0,50 ± 0,71	50	0.386
46 - 55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00 ± 0,00	0	-
56 - 65	1,00 ± 0,82	0	-	0,92 ± 0,96	8.33	0.77	0,63 ± 0,38	37.5	0.081	0,72 ± 0,76	28	0.263	1,21 ± 0,00	-21.43	0.43	-	-	-
66-75 años	1,00 ± 0,82	0	1	0,86 ± 0,59	13.85	0.255	1,10 ± 0,96	-9.62	0.464	0,82 ± 0,44	17.78	0.151	0,65 ± 0,50	34.86	0.01	0,82 ± 0,63	18.37	0.349
≥ 76 años	1,00 ± 0,67	0	1	0,84 ± 0,45	15.82	0.151	0,91 ± 0,32	9.36	0.335	0,75 ± 0,40	24.54	0.03	0,83 ± 0,37	17.11	0.147	0,40 ± 0,45	60	0
Agudizaciones	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
Fumador	0,83 ± 0,22	16.67	0.198	0,90 ± 0,21	9.86	0.297	1,01 ± 0,14	-1.39	0.907	0,82 ± 0,13	17.87	0.071	0,79 ± 0,16	21.46	0.034	0,57 ± 0,24	43.48	0.001
No fumador	1,00 ± 0,00	0	-	0,80 ± 0,25	20	0.18	0,78 ± 0,17	22.22	0.125	0,80 ± 0,20	20	0.1	0,78 ± 0,15	22.22	0.174	0,67 ± 0,24	33.33	0.248
Ingresos	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
Fumador	1,18 ± 0,65	-17.86	0.599	0,86 ± 0,38	13.74	0.172	0,88 ± 0,29	11.55	0.191	0,71 ± 0,30	28.91	0.004	0,70 ± 0,32	29.82	0.004	0,45 ± 0,40	55	0.001
No fumador	-	-	0.776	0,67 ± 0,66	33.33	0.021	1,00 ± 0,00	0	-	0,83 ± 0,40	16.67	0.069	0,83 ± 0,39	16.67	0.095	1,00 ± 0,00	0	-
Agudizaciones	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
Hombre	0,83 ± 0,22	16.67	0.176	0,89 ± 0,18	11.01	0.298	1,02 ± 0,14	-2.11	0.849	0,87 ± 0,13	13.28	0.159	0,91 ± 0,15	9.14	0.367	0,65 ± 0,18	35.37	0.005
Mujer	1,20 ± 0,00	-20	0.537	0,87 ± 0,35	12.73	0.396	0,78 ± 0,18	22.08	0.16	0,83 ± 0,23	16.92	0.282	0,67 ± 0,23	32.94	0.051	0,67 ± 0,33	33.33	0.257
Ingresos	Pre3			Pre2			Pre1			Post1			Post2			Post3		
	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value	RR	RAR	p-value
Hombre	0,92 ± 0,68	8.33	0.793	0,82 ± 0,37	17.95	0.043	0,85 ± 0,26	14.75	0.055	0,74 ± 0,29	25.82	0.004	0,82 ± 0,34	18.07	0.048	0,55 ± 0,29	44.83	0.001
Mujer	1,20 ± 0,00	-20	0.537	0,84 ± 0,61	15.63	0.365	1,02 ± 0,91	-2.27	0.867	0,75 ± 0,55	25.33	0.109	0,65 ± 0,61	35.06	0.064	-	-	-

Anexo 1. Resultados globales de la efectividad de la VCN13 en relación a las variables: a) Grado de afectación de EPOC, b) Grupo etario, c) Consumo de Tabaco, d) Genero. Agudización: Exacerbación Moderada; Ingreso: Exacerbación grave; RR: Riesgo relativo; RAR: Reducción absoluta del riesgo; Pre3: Exacerbaciones ocurridas 3 años antes de la vacunación; Pre2: Exacerbaciones ocurridas 2 años antes de la vacunación; Pre1: Exacerbaciones acontecidas 1 año antes de la vacunación; Post1: Exacerbaciones ocurridas el año posterior a la vacunación; Post2: Exacerbaciones ocurridas 2 años después de la vacunación; Post3: Exacerbaciones ocurridas 3 años después de la vacunación; Fumador: Hace referencia al consumo de tabaco, también están incluidos los exfumadores.