

Nuria Reyes Núñez

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**EFICACIA CLÍNICA DE LA VACUNACIÓN
ANTINEUMOCÓCICA EN PACIENTES CON EPOC**

Doctorando: Doña Nuria Reyes Núñez

Directores:

D Javier Miñano Sánchez. Catedrático de Farmacología

Doña Inmaculada Alfageme Michavila. Profesora Asociada de
Medicina

Sevilla, 2006

Nuria Reyes Núñez

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**EFICACIA CLÍNICA DE LA VACUNACIÓN
ANTINEUMOCÓCICA EN PACIENTES CON EPOC**

***Tesis presentada por Doña Nuria Reyes Núñez para
optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía***

Sevilla, 2006

D JAVIER MIÑANO SÁNCHEZ, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de Sevilla y Doña INMACULADA ALFAGEME MICHAVILA Profesora asociada de la Facultad de Medicina de Sevilla

CERTIFICAN: Que bajo nuestra dirección se ha llevado a cabo el trabajo de investigación titulado: "EFICACIA CLINICA DE LA VACUNACION ANTINEUMOCOCICA EN PACIENTES CON EPOC". Dicho trabajo de investigación ha sido elaborado por Doña Nuria Reyes Núñez y reúne las condiciones adecuadas para ser presentado y leído como TESIS DOCTORAL.

Y para que así conste y surta efecto, expedimos el presente certificado en Sevilla a Diez de Abril de dos mil seis.

Fdo Catedrático Dr.

Fdo Profesora Asociada

D. Javier Miñano Sánchez

Doña Inmaculada Alfageme

*Como este trabajo creo que va a ser uno de los más importantes de mi vida, quiero dedicárselo a alguien al que admiro y por el que siento algo único que no podría nunca expresar con palabras, pero que no lo siento por nadie más, **MI PADRE.***

Mi principal agradecimiento a INMACULADA ALFAGEME, sin su ayuda nunca podría haber realizado este trabajo; Su eficacia, su capacidad de lucha e innovación, su alegría, su profesionalidad me lo transmite día a día; una vez tuve la suerte de ver mi primer enfermo neumológico con ella, aún continuo a su lado, y espero estar unida a ella siempre tanto en lo profesional como en lo personal. GRACIAS.

Agradecerle también a mi marido por su amor y apoyo incondicional.

A mis hijos Cristina y Gonzalo.

Como no agradecerlo a mi madre, quien siempre ha estado para todo.

A mi familia.

Y a mi compañera y amiga Mercedes por su apoyo sobre todo moral que ha sido tan necesario para mí.

Y a todas las personas que también han colaborado en la realización de esta tesis doctoral especialmente a la Unidad de Investigación del Hospital de Valme.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 11 |
| 1.1. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica: situación actual | 11 |
| 1.2. Impacto económico de la EPOC | 15 |
| 1.3. Etiología de las reagudizaciones..... | 18 |
| 1.4. Neumonías en los pacientes con EPOC | 21 |
| 1.5. Vacuna antineumocócica | 24 |
| 1.5.1. Antecedentes | 24 |
| 1.5.2. Composición de la vacuna antineumocócica | 28 |
| 1.5.3. Efectos secundarios y reacciones adversas | 33 |
| 1.5.4. Eficacia de la vacuna antineumocócica | 34 |
| 2. OBJETIVOS | 55 |
| 3. MATERIAL Y METODO | 57 |
| 3.1. Tipo de estudio..... | 57 |
| 3.2. Población de estudio | 57 |
| 3.3. Diseño del estudio..... | 57 |
| 3.4. Variables del estudio | 59 |
| 3.5. Estudio estadístico | 61 |
| 4. RESULTADOS | 65 |
| 4.1 Neumonías..... | 67 |
| 4.2. Neumonía neumocócica..... | 69 |
| 4.3. Tiempo hasta el primer episodio de neumonía..... | 69 |
| 4.4. Incidencia de Neumonía y eficacia de la vacuna..... | 70 |
| 4.5. Mortalidad..... | 78 |

| | |
|---|-----|
| 4.6. Características de las Neumonías en los pacientes con EPOC | 79 |
| 5. DISCUSION: | 84 |
| 6. RESUMEN DE TESIS | 96 |
| 6.1. Objetivo | 96 |
| 6.2. Material y método..... | 97 |
| 6.3. Resultados | 99 |
| 6.4. Conclusiones..... | 101 |
| BIBLIOGRAFÍA | 104 |

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): situación actual

La EPOC representa el grupo más frecuente entre los procesos respiratorios crónicos. Supone la cuarta causa de muerte y la única cuya frecuencia esta aumentando. La medición de la frecuencia de la EPOC exige disponer de una definición no ambigua que pueda hacerse operativa. La European Respiratory Society (ERS) define la EPOC como una obstrucción en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV1/FVC) menor del 88% del valor teórico en varones y del 89% en mujeres, habiéndose excluido otras enfermedades como la Fibrosis Quística, bronquiectasias, bisinosis, y bronquiolitis obliterante¹. En los estudios epidemiológicos es difícil excluir estas entidades, aunque puede asumirse que son relativamente infrecuentes como para suponer un problema serio. En España el diagnóstico de la enfermedad se establece sobre la base del antecedente de consumo de tabaco y la demostración mediante una espirometría forzada, de obstrucción al flujo aéreo, considerándose que ésta existe cuando el valor del FEV1 es inferior al 80% del valor teórico o de referencia y la relación FEV1/FVC es inferior al 70%, tras la prueba broncodilatadora².

Entre la población caucásica de EE.UU., un 4-6% de adultos varones y un 1-3% de mujeres han recibido un diagnóstico médico de enfisema o tienen un FEV1 menor del 60-65% del valor predicho³. En el

Health and life Style Survey de Inglaterra⁴, el 10 % de los varones y el 11% de las mujeres tenían un FEV1 de 2 ó más desviaciones estándar por debajo del valor predicho. El estudio de IBERPOC ha proporcionado abundante información sobre la EPOC en España, ya que ha sido el primer estudio que aborda la prevalencia de esta enfermedad en adultos en una muestra amplia de la población española en diferentes regiones geográficas y utilizando conjuntamente criterios clínicos y espirométricos. Entre la población de 40 a 69 años la prevalencia de la enfermedad encontrada fue del 9% (el 14,3% en varones y 3,9% en mujeres, observándose diferencias de las tasas de prevalencia según las distintas áreas geográficas, encontrando que Manlleu (Barcelona) presentó las tasas más altas mientras que Asturias, Cáceres y Sevilla las más bajas. También se vio el porcentaje de enfermos con EPOC según la gravedad observándose que un 38,3% eran de carácter leve, moderada un 39,7% y grave un 22%, aunque también se encontraron diferencias geográficas en la gravedad de la enfermedad, con mayor proporción de casos graves en Cáceres, mientras que en Burgos y Manlleu se registró el mayor porcentaje de casos leves. Casi una cuarta parte de los casos de EPOC (23,4%) no eran fumadores y el 22% eran mujeres; además es importante destacar que en el 78,2% de los casos no existía un diagnóstico establecido y solo 70 enfermos (19,3%) recibían tratamiento para su EPOC. La medición de la prevalencia en periodos repetidos permite conocer la tendencia de la enfermedad. Strachan, tras revisar los datos de tres encuestas nacionales de morbilidad en atención primaria⁵, concluye

que el número de personas de 65 a 74 años, de uno y otro sexo, que han consultado a su médico de familia por enfisema o por EPOC ha aumentado del 1,1% y el 1,5% en varones y en mujeres, en 1970-1971, al 26,2% y el 7,8%, respectivamente, en 1980-81.

Las tasas de la mortalidad son también un indicador útil de la magnitud de una enfermedad. En una revisión internacional de la mortalidad respiratoria correspondiente a los códigos CIE 490-496, que incluyen asma (CIE9 493), la mortalidad más elevada correspondió a Gran Bretaña, Europa del Este y Australia, mientras que la más baja fue la del sur de Europa, Escandinavia Israel y Japón⁶. Considerando los códigos CIE 490-93, las tasas de mortalidad masculina de 1988 a 1991 oscilaron, desde más de 30 muertes por 1000 personas-año en Hungría, Dinamarca y la antigua Alemania Oriental, a menos de 10 en España, Francia y Grecia⁷ si bien, dichas tasas son posiblemente una infraestimación y presentan una tendencia creciente. En Australia la mortalidad por EPOC en las mujeres, estandarizada por edad, se ha multiplicado por 2,6 entre 1964 y 1990, calculándose que posiblemente igualaría la mortalidad entre los varones al final de la década de 1990⁸, de manera parecida a la tendencia de EE.UU⁹. En el Global Burden Disease Study, la EPOC fue responsable del 2,1% de los años de mortalidad prematura e incapacidad (DALY), situándose en el duodécimo lugar de todas las causas y estimándose que supondría el 4,1% de DALY y la quinta posición en el 2020¹⁰. Las causas más frecuentes de mortalidad en la EPOC son la insuficiencia respiratoria (11%), el corazón pulmonar

(13%), la infección respiratoria (11%) y el tromboembolismo pulmonar (10%)¹¹. Por motivos desconocidos la letalidad parece ser mayor en mujeres que en varones. En el estudio Fletcher¹² la supervivencia a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad fue del 50% en los que siguieron fumando y del 80% en los exfumadores. En las fases avanzadas de la enfermedad las agudizaciones pueden requerir ingreso hospitalario, durante el cual muere un 10 al 30% de los casos; este porcentaje se eleva al 40-60% en el año siguiente al ingreso^{13, 14}. Si bien en España carecemos de estudios sobre la tendencia de la frecuencia de la enfermedad, es muy probable que ésta siga las tendencias descritas en otros países, con un aumento muy marcado entre las mujeres y una estabilización de las tasas entre los varones.

Dado que la EPOC se caracteriza por una pérdida de función pulmonar progresiva e irreversible, muchas personas con decrementos de función pulmonar que no alcanzan el grado de EPOC desarrollarán EPOC a una edad posterior. En el estudio de Fletcher¹², entre trabajadores de 30 a 59 años seguidos durante 8 años la pérdida del FEV1 fue de 25 ml/año en no fumadores y de 50 ml/año en fumadores. Los que mostraron una pérdida de función más rápida perdieron alrededor de 100 ml/año de FEV1 y desarrollaron síntomas y obstrucción al flujo aéreo grave. Es probable que la etapa más temprana de la EPOC pueda corresponder a una falta de crecimiento óptimo de la función pulmonar durante la infancia. Por este motivo, la extensión real del problema es mayor que la que se deduce de una definición clínica de la EPOC.

La frecuencia de la EPOC, así como su distribución y tendencia, es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales entre los que sin duda el más importante es el tabaquismo. Entre los factores que pueden determinar una mayor susceptibilidad a la EPOC cabe mencionar el sexo femenino^{15, 16} quizás a una mayor frecuencia de hiperreactividad bronquial¹⁷. Además, las personas con hiperreactividad bronquial tienen una función pulmonar menor¹⁸, una mayor probabilidad de desarrollar tos crónica y expectoración, así como menor probabilidad de remisión de estos síntomas¹⁹ y muestran mayor mortalidad por EPOC²⁰.

La evidencia sobre la relación causal entre tabaquismo y EPOC es muy amplia, destacando el hecho de que los fumadores tienen menor FEV1 tanto en estudios transversales como longitudinales, con una relación dosis-respuesta entre la pendiente de caída y el número de cigarrillos¹⁵. Pero el hecho de que sólo un 20% o menos de los fumadores desarrolle EPOC indica la importancia de otros factores, entre los que cabe destacar, además de los factores genéticos y de la susceptibilidad antes mencionada, la contaminación atmosférica, la ocupación laboral, los factores nutricionales y los factores relacionados con el status socioeconómico²¹.

1.2. Impacto económico de la EPOC

Hay que considerar los costes generados por la atención a los pacientes con EPOC, ya que las enfermedades respiratorias son el grupo de afecciones que mayor morbimortalidad generan en España tras las

enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Su abordaje asistencial supone el 13,5% del total del gasto sanitario (3280 millones de euros), cuantía superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares²². Existen pocos estudios que analicen los costes sanitarios originados por la EPOC, y los existentes han utilizado metodologías diversas, por lo que la comparación entre países se hace difícil. Un estudio observacional macroeconómico realizado sobre 1510 pacientes con EPOC ambulatorios seguidos durante un año, obtuvo el coste anual promedio por paciente de 1752 euros del año 2000²³. A partir de este trabajo podemos calcular de forma aproximada el coste anual directo generado por la EPOC en España desde un enfoque de la prevalencia. Si tenemos en cuenta los datos obtenidos en el estudio epidemiológico IBERPOC²⁴ y los derivados del censo español de 1997; en España hay un total de 1,7 millones de personas con EPOC, pero sólo un 22% de los pacientes identificados había sido diagnosticado previamente y era responsable de gastos sanitarios directos²⁵, por lo que el total de los pacientes diagnosticados y tratados ascendería a 270.000, multiplicados por el promedio anual, obtenemos un total de 475 millones de euros anuales en gastos sanitarios directos generados por la EPOC .

Los gastos hospitalarios suponen un 42% del total; los fármacos otro 42%, y las visitas y pruebas complementarias un 16²³ . Si dividimos a los pacientes en distintos niveles de gravedad, puede observarse que los pacientes graves originan un coste anual de 2911 euros; los moderados de 2047 euros, y, los leves, de 1484 euros²³ .

Otro aspecto con importante repercusión socioeconómica en estos pacientes con EPOC son las agudizaciones. Aunque no existe una definición uniforme de agudización de la EPOC²⁶, estos pacientes se caracterizan por presentar uno ó más de estos síntomas cardinales: incremento de la disnea habitual, aumento del volumen de la expectoración, y aparición de expectoración purulenta. Los pacientes con EPOC sufren un promedio de dos agudizaciones anuales²⁷ y una de cada seis agudizaciones sufre un ingreso hospitalario²⁸. Las agudizaciones constituyen la principal causa de muerte en los pacientes con EPOC²⁹. Los factores de riesgo de fracaso en el tratamiento de las agudizaciones son la edad avanzada, la gravedad de la broncopatía, y el número de agudizaciones previas²⁸. También la edad avanzada y el deterioro del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) son factores de riesgo de ingreso hospitalario por agudización³⁰. Estos factores son muy importantes, ya que la mayor parte del coste de las agudizaciones deriva de los fracasos e ingresos hospitalarios. La tasa de fracasos en estudios observacionales alcanza el 20- 22%³¹.

El coste asociado al manejo ambulatorio de la agudización se ha estimado en 175 euros, mientras que el fracaso terapéutico representaba 523 euros³². El incremento debido al fracaso era motivado especialmente por la pequeña proporción de pacientes que requirió ingreso hospitalario (3,6%). Es fácil deducir que las medidas destinadas a reducir la tasa de fracasos e ingresos hospitalarios van a ser coste-efectivas.

1.3. Etiología de las reagudizaciones

Los pacientes con EPOC sufren agudizaciones frecuentes a lo largo de su enfermedad. La incidencia real de estos cuadros es desconocida. Parece que los pacientes con mayor alteración funcional, tienen mayor número de estos episodios³³, pero en cambio, en un estudio realizado en los pacientes con igual deterioro, la incidencia fue muy desigual, sin encontrarse datos clínicos que pudieran orientar que tipo de casos iban a tener más reagudizaciones³⁴. Se han estudiado también diferentes marcadores inflamatorios en muestras respiratorias de estos pacientes, viendo que aumentan en los casos con exacerbaciones frecuentes, pero sólo en casos aislados lo hacen de forma significativa^{35,36}. Podría pensarse por tanto, que existe una predisposición, actualmente no conocida, que haría más susceptible a algunos pacientes.

En cuanto a la etiología de estos cuadros, si excluimos las causas de agudización que requieren un tratamiento específico, como neumonía, neumotórax o insuficiencia cardíaca, se han invocado otros factores desencadenantes, como algunos agentes ambientales o infecciones bronquiales bacterianas o víricas³⁷. Se ha comprobado que alrededor de un 70-80% son de causa infecciosa, y el 50% de causa bacteriana, sabiendo que los virus respiratorios están implicados en un 20 al 30% de los casos de agudización, tal y como evidencian los estudios realizados mediante cultivos y determinaciones de anticuerpos³⁸. También sabemos que a menudo se aíslan microorganismos bacterianos en las muestras respiratorias de los pacientes con EPOC en periodo de estabilidad, siendo

el *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*, los patógenos más frecuentes encontrados. Este fenómeno indica que con frecuencia la vía respiratoria inferior de los pacientes con EPOC está colonizada, sin que ello signifique que el paciente sufra una agudización o que deba ser tratado con antibióticos debido a esta circunstancia. Aunque el papel de la infección bacteriana en la agudización no es del todo bien conocido, muchos expertos consideran que al menos la mitad de los episodios de agudización tienen un origen bacteriano³⁹. Sin embargo, afirmar que el aislamiento de bacterias en las secreciones respiratorias equivale a la existencia de una infección es una cuestión controvertida. Recientemente, diversas líneas de investigación han abordado este problema utilizando nuevas modalidades de diagnóstico bacteriológico mediante cepillo protegido obtenido a través de fibrobroncoscopia, apoyando en firme el papel de la infección bacteriana como causa de colonización en pacientes estables y también en las agudizaciones⁴⁰.

Las muestras obtenidas mediante la técnica broncoscópica del cepillado bronquial protegido en pacientes agudizados revelan el crecimiento de bacterias patógenas en alrededor de un 50% de los casos^{41, 42, 43}. En estas investigaciones, *Streptococcus pneumoniae*, y *Haemophilus influenzae* constituyen la mayor parte de los microorganismos aislados, ya que están presentes en el 30-40% de los pacientes. *Moraxella catarrhalis* se encuentra en un porcentaje que oscila entre el 5 y el 15% del total de patógenos aislados.

Así mismo, patógenos no habituales en la flora bacteriana respiratoria como los bacilos Gramnegativos entéricos (*Echerichia coli*, *Enterobacter* sp, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Sterotrophomonas maltophilia*) se han aislado con frecuencia en muestras de esputo o cepillado bronquial durante episodios de agudizaciones graves que requerían ventilación mecánica^{41,42,43}, ó bien en pacientes con enfermedad avanzada definida por un volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) inferior al 50% del valor teórico o de referencia^{44,45}. No queda claro, sin embargo, si la presencia de bacilos gramnegativos entéricos y *Pseudomonas aeruginosa* es debida a un cambio en la bacteriología que aparece en la historia natural de la propia enfermedad, o bien, viene dada por la influencia de factores modificables, como el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente o el tratamiento con corticoides⁴⁵.

Tal como queda demostrado en cultivos cuantitativos de las secreciones respiratorias obtenidas mediante cepillado bronquial protegido⁴², los pacientes en fase de estabilidad tienen una carga bacteriana menor que durante el periodo de agudización. Se observa la presencia de una densidad bacteriana significativa en más del 50% de los pacientes. Estos resultados parecen reforzar la importancia de la presencia de bacterias en la vía respiratoria distal, y muy especialmente de su concentración, y apoyan el protagonismo patogénico de las bacterias en las agudizaciones.

La frecuencia de aparición de los principales microorganismos, así

como la probabilidad de resistencia antibiótica, varían según los factores de riesgo presentes. En pacientes ambulatorios con agudizaciones leves o moderadas, predomina la infección causada por *Haemophilus influenzae*, seguido de *Streptococcus pneumoniae* y otros patógenos comunitarios, siendo muy raro el aislamiento de bacilos gramnegativos⁴². Por el contrario en pacientes con agudización más grave, es común la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos^{41,42,43}.

Con respecto al porcentaje de resistencias, en nuestro medio un 25-40% de las cepas de *Haemophilus influenzae* y hasta un 90% de *Moraxella catarrhalis* son productoras de betalactamasas, por lo que los antibióticos a emplear deben ser poco o nada susceptibles a la acción de estas enzimas. Además, desde hace años estamos asistiendo a un creciente aumento del aislamiento de cepas de neumococo resistente. Cuando se analiza la prevalencia de resistencia del neumococo a la penicilina en áreas geográficas específicas, ésta puede alcanzar hasta el 40-50%⁴⁶, mientras que el porcentaje de resistencia a los macrólidos está próximo a un 30%. La aparición de microorganismos multiresistentes se ha asociado al empleo repetido de antibióticos betalactámicos, a la edad avanzada, o bien a la presencia de alcoholismo o de enfermedad subyacente grave⁴⁷.

1.4. Neumonías en los pacientes con EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es una condición frecuente de comorbilidad^{48 49 50 51 52 53 54} asociada al desarrollo

de neumonía adquirida de la comunidad (NAC)^{55 56 57 58 59 60 61}. Por otra parte la EPOC es la enfermedad de base más frecuente en pacientes con NAC que requiere hospitalización^{53,56,58}.

En los pacientes hospitalizados con NAC, la etiología más frecuente corresponde al neumococo, *H influenzae*, la etiología polimicrobiana (incluida anaerobios), bacilos aeróbicos Gram negativos y la *Legionella pneumophila*, considerando las condiciones subyacentes (ej. Alcoholismo, diabetes, EPOC)⁶¹.

A pesar del acuerdo general sobre los microorganismos que colonizan el tracto respiratorio (Neumococo, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) y que las exacerbaciones en la EPOC están producidas por los patógenos principales que causan la NAC en esta población, sin embargo, no hay estudios prospectivos que lo confirmen, de ahí la realización de un estudio multicéntrico prospectivo realizado por Torres y cols⁶⁶ cuya finalidad era ver las características clínicas, etiología, y evolución de los pacientes hospitalizados con EPOC que desarrollaran NAC; en este estudio era de especial interés destacar el uso de técnicas invasivas, siempre que fuera posible, para obtener la etiología microbiológica definitiva; objetivándose que los principales microorganismos en estos pacientes eran: Neumococo (43%), *Chlamydia pneumophila* (12%), *H. influenzae* en un (9%), y *Legionella pneumophila* (9%). La bacteriemia estuvo presente en un 15% de los casos, siendo el neumococo el agente aislado con más frecuencia; también se observó en este estudio la total o parcial resistencia del neumococo a la penicilina (en

el 31% de los aislamientos). Como vemos éste estudio nos confirma la importancia del neumococo como microorganismo principal causante de NAC en pacientes con EPOC.

Considerando que la NAC es una enfermedad con un importante impacto en los sistemas de salud que precisa un gran aporte de recursos sanitarios^{2,62,63}; en los últimos años se ha elaborado una escala que permite estratificar a los pacientes con NAC según el riesgo de muerte⁶⁴. Esta escala permite individualizar la situación clínica del paciente en el momento del ingreso por neumonía, utilizando una serie de datos demográficos, clínicos y de pruebas complementarias, entre los que se incluye la concurrencia de enfermedades asociadas. Sin embargo entre éstas últimas no se encuentra la EPOC; este hecho es como mínimo sorprendente ya que es sabido que los pacientes que presentan esta enfermedad subyacente presentan infecciones respiratorias con gran frecuencia y que tanto el hábito tabáquico como la EPOC incrementan el riesgo de padecer neumonía^{64, 65, 66, 67}. Además, la EPOC es una enfermedad de gran prevalencia, y genera un gran número de ingresos y gran cantidad de recursos sanitarios^{10,68}; Es decir nos encontramos con dos enfermedades respiratorias frecuentes y que a menudo se presentan asociadas.

La presentación de NAC en pacientes que padecen EPOC como enfermedad asociada ha sido descrita en diversos trabajos publicados. Un estudio retrospectivo de pacientes ingresados por neumonía durante 12 meses, donde se recogen datos demográficos, clínicos y de las

enfermedades coexistentes, asignando a cada paciente una clase de riesgo, concluyeron que los pacientes con EPOC y NAC asociada tienen una mortalidad y estancia hospitalaria similares a los que no la asocian, y presentan NAC de mayor gravedad⁶⁹. Parece quedar claro por los datos de la bibliografía, que la EPOC incrementa el riesgo de padecer NAC^{67,70}, no lo es tanto que padecerla determine mayor riesgo de muerte o peor evolución. No obstante parece lógico pensar que si el grado de deterioro de la función pulmonar que genera esta enfermedad, es alto, el riesgo sería mayor. Por tanto, se considera que son necesarios más estudios, para comprobar el efecto de las NAC, en cuanto a la gravedad y el pronóstico de los pacientes con EPOC, que por otra parte es la enfermedad más frecuentemente concomitante a la NAC. De ahí que otro objetivo fundamental de este trabajo, fuera determinar la incidencia de neumonía global (NAC y nosocomial) en pacientes con EPOC; describir su gravedad, ajustándola a los sistemas actuales de evaluación; cuantificar la mortalidad de las neumonías en estos pacientes, y valorar la influencia de la EPOC como comorbilidad.

1.5. Vacuna antineumocócica

1.5.1. Antecedentes

La que podríamos llamar historia del *Streptococcus pneumoniae* o neumococo se inició en 1881, cuando Sternberg en EEUU y Pasteur en Francia descubrieron unas bacterias que se encontraban en la saliva humana. Ambos inyectaron saliva humana en conejos y recuperaron

diplococos de la sangre de estos conejos. En 1886, Fraenkel los llamó como *Pneumococcus* por su tendencia a causar enfermedad pulmonar. En 1974 se le concedió el nombre de *Streptococcus pneumoniae*¹.

Después de las primeras descripciones del papel del neumococo en la génesis de enfermedades, se inició una lucha para prevenirlas. En una primera etapa, se observó que el suero de los animales a los que se les había inyectado suero con neumococos inactivados contenía factores que conferían inmunidad a la reinfección por la misma cepa. El siguiente paso fue demostrar que el suero protector no era directamente bactericida, pero si promovía la captura de los neumococos por las células fagocíticas. Al principio de este siglo se describieron las técnicas para distinguir las diferentes cepas de neumococos, y en los años 30 se obtuvieron las pruebas definitivas de la importancia crucial de la cápsula en la virulencia del germen¹.

En 1911, Wright y cols⁷¹ desarrollaron una tosca vacuna neumocócica para inmunizar a mineros de oro sudafricanos, personas con una alta incidencia de infecciones neumocócicas graves⁷². Posteriormente un grupo de investigadores dirigieron ensayos clínicos sobre la seguridad y eficacia de la vacuna polisacárida del neumococo de varios serotipos^{73,74,75}.

En 1926, Felton y Baily consiguieron la separación del polisacárido capsular y demostraron que ésta era la fracción responsable de la inmunidad. En 1937, fue la primera vez en que esta fracción capsular se utilizó con éxito en un programa de vacunación masiva para detener un

brote de neumonía en un hospital general¹. También Heidelberger y cols⁷⁶ y McLeod y cols⁷⁷ demostraron que las vacunas que estimulaban el sistema inmunológico para producir anticuerpos contra el neumococo eran capaces de proteger a adultos sanos contra la infección. Las primeras vacunas contenían 2 polisacáridos (Ps), y después 3. Más adelante se autorizó la utilización de vacunas con 6 Ps, que se comercializaron con éxito en 1940^{77,78}, sin embargo, la llegada de un tratamiento antibiótico eficaz, como la penicilina, ocasionó la retirada del producto del mercado en 1949. A pesar de la introducción de antibióticos eficaces contra la enfermedad neumocócica que reducían los casos de fatalidad, en 1964, el neumococo continuaba siendo la primera causa de morbi-mortalidad, hecho, que quedó ampliamente plasmado por el trabajo realizado por Austrian y Gold, que describieron las características clínicas de 2000 casos de neumonías neumocócicas diagnosticadas en el hospital de Kings County en Brooklyn entre 1952 y 1962. A pesar del impacto sustancial de los antibióticos en reducir la mortalidad, cerca de uno de cada cuatro admitidos con bacteriemia neumocócica murieron. La mortalidad era más alta entre las personas mayores, y casi la mitad de los pacientes de 60 años ó más que padecieron bacteriemia murieron. La mortalidad era también más común entre las personas con enfermedades crónicas de base; por tanto, quedó ampliamente demostrado que la infección neumocócica seguía siendo una importante causa de mortalidad a pesar de la terapia antimicrobiana eficaz⁷⁹; Por otro lado, el aumento de la frecuencia de aislamientos de neumococos con sensibilidad reducida a

varios antibióticos en muchos países y los aislamientos de neumococos multirresistente^{80,81} junto con la demostración de que las unidades de cuidados intensivos no mejoraban la supervivencia de estos pacientes⁸² provocó que se reconsiderara el interés por la vacuna antineumocócica recuperándose hacia la mitad de los años sesenta.

El primer intento se dirigió a obtener una vacuna con 14 de los serotipos más frecuentes (causantes de un 80% de los casos de enfermedad neumocócica); esta vacuna neumocócica polisacárida fue comercializada en Estados Unidos a finales de 1977, la comercialización estuvo basada en los resultados de ensayos clínicos randomizados que probaron la eficacia protectora de la vacuna neumocócica en varones jóvenes sudafricanos que trabajaban en las minas de oro^{137,138}. Esta vacuna fue reemplazada en 1983 por una de 23 polisacáridos, la vacuna actual. En este momento, el renovado interés por la vacuna antineumocócica se debe a varios factores⁸³.

1 Cada vez es mayor el número de enfermos afectados por inmunodepresión y éstos tienen un riesgo más elevado de padecer enfermedad neumocócica invasiva.

2 A pesar de los antibióticos modernos, la mortalidad precoz por bacteriemia neumocócica sigue siendo elevada.

3 El envejecimiento de la población hace que cada vez haya más personas en riesgo.

4 La aparición cada vez más frecuentes de cepas de neumococo resistentes a la penicilina y a otros antibióticos hace que el tratamiento de

esta infección sea cada vez más difícil.

1.5.2. Composición de la vacuna antineumocócica.

Las vacunas antineumocócicas actuales se componen de antígenos polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos de *S. pneumoniae*. Cada polisacárido se obtiene separadamente y se combina en el producto final, de forma que éste último está compuesto por 23 vacunas diferentes, que contienen 25 µg de cada uno de los antígenos polisacáridos⁸⁴. Por este motivo la vacuna antineumocócica es la más compleja que existe actualmente. Los serotipos contenidos en la vacuna son: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F. Según los datos de referencia de neumococos del Centro Nacional de Microbiología, en 1992, de 674 cepas aisladas de infecciones sistémicas en 44 hospitales de 21 provincias españolas, la distribución de los serotipos, fue la que se expresa en la **Tabla 1**⁸⁴.

Tabla 1. Distribución de serotipos de 674 cepas de *S. pneumoniae* aislados en infecciones sistémicas en España en 1992

| Serotipos | Porcentajes (%) | Contenido de la vacuna |
|-----------|-----------------|------------------------|
| 3 | 12,5 | Sí |
| 19 | 10,1 | Sí |
| 14 | 8,3 | Sí |
| 6 | 7,3 | Sí |
| 5 | 6,7 | Sí |
| 23 | 6,5 | Sí |
| 4 | 5,3 | Sí |
| 8 | 4,7 | Sí |
| 9 | 4,5 | Sí |

Adaptada de la Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnología Sanitarias

Es importante destacar que el 89% de los neumococos aislados que produjeron enfermedades sistémicas pertenecían a serotipos incluidos en las vacunas antineumocócicas actuales. Otros investigadores como García Arezana y cols⁸⁵, han observado que de 728 cepas de neumococos aisladas, con serotipo conocido, el 91,5% se correspondían con serotipos incluidos en la vacuna. Pero aún es más interesante que, de entre las cepas resistentes a la penicilina, el 98% estaban incluidas en la vacuna actual.

Esta vacuna actualmente es manufacturada por laboratorios Merck y Compañía, Inc. (Pneumovax® 23) y Lederle Laboratorios (Pnu-Inmune® 23), que incluyen los 23 antígenos polisacáridos capsulares purificados del *Streptococcus pneumoniae*.

Una dosis de (0,5 ml) de la vacuna de 23 polisacáridos contiene 25 µg de cada antígeno polisacárido capsular disuelto en suero salino isotónico con fenol (0,25%) ó timerosal (0,01%) añadido como preservativo y no adyuvante. Los antígenos polisacáridos capsulares inducen la aparición de anticuerpos capsulares específicos que posibilitan la opsonización de los neumococos y su posterior fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos alveolares.

Después de la vacunación, la respuesta Antígeno-Anticuerpo específico duplica ó más la tasa de Anticuerpos serotipo-específicos, en 2-3 semanas en más del 80% de adultos jóvenes⁸⁶. Sin embargo la respuesta inmune no debe ser consistente entre los 23 serotipos de la vacuna. El nivel de Anticuerpos que se correlaciona con la protección

frente a la enfermedad neumocócica no ha sido claramente definido. La respuesta inmune también ocurre en las personas mayores y en pacientes con cirrosis alcohólica, con EPOC, y diabéticos^{87, 88, 82}; sin embargo, la concentración de anticuerpos y la respuesta individual a cada antígeno debe ser más baja en estos pacientes que en personas jóvenes sanas. Los mayores de 2 años con asplenia bien anatómica ó funcional, generalmente responden a la vacunación antineumocócica con niveles de anticuerpos comparables a los observados en personas sanas de la misma edad⁸⁹.

En pacientes inmunodeprimidos, la respuesta humoral frente a la vacunación neumocócica está disminuida ó bien ausente. En pacientes con leucemia, linfoma ó mieloma múltiple la respuesta inmune frente a la vacunación neumocócica es sustancialmente más baja que en los pacientes inmunocompetentes. También los pacientes que requieren diálisis por un fallo renal, trasplante renal ó con síndrome nefrótico tienen también disminuida la concentración de anticuerpos frente a las personas sanas inmunocompetentes⁸⁸. En pacientes con enfermedad de Hodgkin la respuesta inmune a la vacunación antineumocócica es mayor si la vacunación se administra antes de la esplenectomía, radiación, ó quimioterapia, sin embargo durante la quimioterapia los niveles de anticuerpos frente al neumococo pueden descender y por tanto, la respuesta a la vacunación antineumocócica⁹⁰. Los pacientes con SIDA deben tener una respuesta inmune disminuida frente a la vacunación antineumocócica^{91, 92}. La disminución en los títulos de anticuerpos se

corresponde con el grado de inmunosupresión; algunos pacientes infectados por el VIH asintomáticos ó con sólo linfadenopatía generalizada, responden a la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos⁹³. Los pacientes infectados por el VIH con recuento de linfocitos T- CD4 menor de 500 células/ μ l frecuentemente tienen una respuesta a la vacuna antineumocócica menor que aquellas personas con un recuento de linfocitos T-CD4 mayor ó los que no están infectados por el VIH⁹⁴.

Como vemos la vacuna antineumocócica es de naturaleza polisacárida y no conjugada, lo que implica, la producción de una respuesta inmunológica (timo-independiente, tipo T1), similar a la que acontece tras el contacto natural con el neumococo. Y por tanto, desencadenan la activación de células B en ausencia de estimulación de células T, esto implica que la respuesta inmune humana frente al neumococo, se caracterice por ausencia de memoria de las células B, probablemente debido a la incapacidad de los antígenos polisacáridos para activar los linfocitos T-Helper.

Así pues, la respuesta inmune frente a los antígenos capsulares del neumococo es pobre e inconsistente en niños menores de 2 años en los que su sistema inmune es aún inmaduro. La respuesta inmune edad-específica también varía según los distintos serotipos, (Ej. 6A y 14) también disminuyen en niños entre 2 y 5 años de edad^{95,96,97}.

Los niveles de anticuerpos frente a la vacuna antineumocócica permanecen elevados al menos 5 años en adultos sanos. En algunas

personas los niveles de concentración de anticuerpos descienden a los niveles del estado de prevacunación a los 10 años^{98,99}. Un descenso más rápido (ej. en 3-5 años tras la vacunación) en las concentraciones de anticuerpos puede ocurrir en niños que hayan experimentado una esplenectomía por un traumatismo, o en aquellos que tengan una enfermedad de la médula ósea^{100, 101}, similar tasa de descenso de anticuerpos puede ocurrir en niños con Síndrome nefrótico¹⁰². El nivel de anticuerpos también disminuye después de 5-10 años en personas mayores, personas con una esplenectomía de base, pacientes con enfermedad renal crónica que requieren diálisis, y personas trasplantadas^{88,98,99,103,104,105}. También se ha observado un descenso más rápido del nivel de anticuerpos tras la vacunación entre los pacientes con enfermedad de Hodgkin¹⁰⁶ y mieloma múltiple¹⁰⁷. Sin embargo, la finalidad de cualquier vacunación, es adquirir una potente y duradera memoria inmunológica frente al antígeno vacunal y, sobre todo, frente al patógeno al cual la vacuna va dirigida (y no conseguir un buen nivel de anticuerpos), es decir, que las medidas cuantitativas del nivel de anticuerpos, antes comentados, no determinan la calidad de los anticuerpos que están siendo producidos, y por tanto, tampoco el nivel de la calidad funcional de la respuesta inmune. Los test de medida de la actividad de opsonización y de la calidad de los anticuerpos producidos, deben ser más relevantes para evaluar la respuesta inmune a la vacunación antineumocócica¹⁰⁸

1.5.3. Efectos secundarios y reacciones adversas

La vacuna polisacárida neumocócica, generalmente es considerada segura, basada en la experiencia clínica desde 1977, cuando la vacuna polisacárida antineumocócica se comercializó en EE.UU. Aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron vacunación antineumocócica desarrollaron efectos secundarios locales y de mediana intensidad (como dolor en el sitio de la inyección, eritema y picor). Estas reacciones suelen persistir menos de 48 horas. Las reacciones sistémicas moderadas como fiebre y mialgias y las locales más severas como induración local son raras. La administración intradérmica puede provocar reacciones locales más severas y por tanto esta vía de administración es inapropiada. Los efectos adversos sistémicos severos (como reacciones anafilácticas) raramente han sido publicados tras la administración de la vacuna antineumocócica^{87,88}. En un reciente metaanálisis sobre 9 ensayos clínicos randomizados acerca de la eficacia de la vacuna antineumocócica, se observaron reacciones locales en un tercio ó menos de 7,531 pacientes que recibieron la vacuna, y no hubo datos de fiebre severa ó reacciones anafilácticas¹⁰⁹. No se asociaron con la administración de la vacuna complicaciones neurológicas (síndrome de Guillén Barré). Aunque algunos datos preliminares sugirieron que la vacuna antineumocócica podía ser causa de un aumento transitorio de la replicación del VIH¹¹⁰, la importancia de este hecho es aún desconocida. No se ha observado relación entre los excipientes de la vacuna antineumocócica y la mortalidad.

1.5.4. Eficacia de la vacuna antineumocócica

La enfermedad ocasionada por el *Streptococcus pneumoniae*, causa una morbi-mortalidad importante en ancianos y personas con enfermedades predisponentes o debilitantes. En Europa occidental, 175.000 a 290.000 personas ancianas fueron hospitalizadas por neumonía neumocócica en 1998¹¹¹. La mortalidad estimada por la neumonía neumocócica fue de 6.000 a 13.000 muertes por año en Francia, y 20.000 muertes por año en USA^{112,113}. El neumococo es responsable del 30 al 50% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad¹¹². El tratamiento de esta enfermedad incluye hospitalización, aunque a veces los pacientes fallecen a pesar del uso precoz de los antibióticos adecuados¹¹⁴⁻⁸³⁻¹¹⁵. Las cepas de neumococos resistentes están aumentando en todo el mundo, lo que hace a la prevención de las infecciones neumocócicas con la vacunación una opción atractiva.

La primera vacuna antineumocócica polisacárida (VANP) de 14 serotipos se comercializó en 1981, y la de 23 serotipos está comercializada desde 1983, y contiene el 90% de los serotipos del neumococo responsables de enfermedad humana, incluyendo los que son resistentes a la penicilina. 6,14, 19 y 23¹¹⁶. La inmunidad producida por la VANP de 14 y 23 serotipos es satisfactoria en adultos sanos y ancianos¹¹⁷. Un estudio realizado en Finlandia, demostró que la VANP de 23 serotipos, inducía buena respuesta inmune en pacientes ancianos e incluso de 85 años¹¹⁸.

Sin embargo el efecto protector de la VANP, ha sido un tema muy

discutido hasta el día de hoy, por la discordancia innegable entre los distintos estudios realizados^{109,119,120,121}. Esta polémica se inició en los años 80 por la gran dificultad existente para demostrar la efectividad de la vacuna en ancianos a partir de grandes ensayos clínicos¹²², ya que la evidencia obtenida a partir de estos ensayos es mayor, dado que se minimizan los efectos perjudiciales inherentes a los diseños alternativos, sin embargo este tipo de estudios es el más escaso, debido al elevado número de participantes que se precisan para demostrar estadísticamente la eficacia protectora de la vacuna¹²³. A pesar de ello, han sido numerosos los ensayos clínicos aleatorizados (o casi aleatorizados), estudios de casos y controles y cohortes indirectas, que se han realizado desde entonces, con el objetivo de valorar la eficacia de la VANP; y aunque ha sido un gran número de estudios, el grado de protección producido por la VANP sigue siendo un tema de debate. En la **Tabla 2** se recogen los principales estudios de eficacia/efectividad de la vacunación antineumocócica.

| Tabla 2. Principales estudios de eficacia/efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida | | | | |
|---|--|--|---|---|
| Autor (año) | Población | Diseño | Tipo de infección | % de eficacia (IC del 95%) |
| Simberkoff (1986) | Pacientes > 50 años | Ensayo clínico | Neumonía neumocócica Enfermedad invasiva | -32% (no especificado) |
| Sims (1988) | Pacientes hospitalizados | Casos-contrroles | Enfermedad invasiva | 70% (37, 86) |
| Shapiro (1991) | Pacientes con infección invasiva | Cohortes | Todos los pacientes Inmunocompetentes Inmunocomprometidos | 48% (5, 72) 62% (24, 81) < 0% (>0-64) |
| Butler (1993) | Pacientes con meningitis | Cohortes | Inmunocomprometidos Inmunocompetentes | 49% (22, 67) 49% (27, 67) |
| Farr (1995) | Pacientes con bacteriemia, enfermedades crónicas | Casos-controles | Mayores de 65 años Bacteriemia | 75% (57, 85) 80% (34, 94) |
| Kojula (1997) | Pacientes mayores de 60 años | Ensayo clínico | Neumonía sin especificar | 59%, (6, 82) |
| Ortqvist (1998) | Pacientes mayores de 50 años hospitalizados por neumonía | Ensayo clínico | Neumonía neumocócica Neumonía sin especificar | -28% (-150, -34) |
| Honkanen (1999) | Pacientes mayores de 65 años | Ensayo clínico | Neumonía neumocócica Enfermedad invasiva | -20% (-90, -20) 60% (-40, -90) |
| Nichol (2000) | Hospitalizados con patología Pulmonar crónica | Cohortes retrospectivo (más vacuna antigripal) | Neumonía Éxitus | 57% (38, 84) 71% (56, 91) |

En España, la VANP de 23 serotipos no se comercializó hasta 1999, y en la actualidad está sujeta a restricción de prescripciones. Aún no está incluida en los programas generales de inmunización o recomendaciones y ha sido usada solamente de forma limitada, en casos de pacientes esplenectomizados¹²⁴; Otros organismos como el Centre for Disease Control de Atlanta^{125, 126}, U.S. Preventive Service Task Force¹²⁷ y los Departamentos de Sanidad y Salud pública de nuestro país⁸⁴, aconsejan la vacunación a un amplio grupo de población diana: mayores de 65 años en general y menores de 65 años con determinados factores de riesgo, existiendo actualmente una recomendación clara en Galicia y Cataluña^{128, 129}, a pesar de que sigan existiendo dudas e información contradictoria en cuanto a la efectividad de la vacuna, la duración de su efecto, la conveniencia de la vacunación, la selección de la población diana y el beneficio o no de la revacunación¹³⁰; Las últimas revisiones publicadas en nuestro país concluyen que no existe evidencia suficiente para recomendar la vacunación universal a todos los sujetos mayores de 65 años y que estaría justificada solamente en ancianos institucionalizados o afectados de enfermedades pulmonares crónicas^{131, 130}. En UK la VANP de 23 serotipos se recomienda a personas de alto riesgo mayores de 2 años de edad¹³². Esto incluye personas con asplenia anatómica y disfunción severa del bazo, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia, insuficiencia cardiaca crónica o pulmonar, enfermedades hepáticas y diabetes mellitus.

Hay una fuerte evidencia que la VANP de 23 serotipos es eficaz en

la prevención de enfermedad neumocócica invasiva en personas inmunocompetentes^{133,134,135,136}, y de neumonía neumocócica en varones jóvenes sanos^{137,138}. Quizás, el que la vacuna probablemente no sea recomendada a las personas adultas jóvenes y sanas sea por la baja incidencia, pero el aspecto crucial en cuanto al nivel de protección de la VANP, es la ampliación de los programas de vacunación con la introducción de la recomendación de la vacunación antineumocócica a todas las personas mayores¹³⁹.

La neumonía neumocócica representa del 20-30% de las neumonías adquiridas en la comunidad en nuestro país, de las cuales, entre el 5 y el 20% desarrollan bacteriemia^{84,140}, siendo éste agente responsable del 30-50% de las neumonías graves que requieren hospitalización, con una letalidad global del 5% y del 15 al 20% en las formas bacteriémicas (ascendiendo al 60% en pacientes con enfermedades subyacentes y/o mayores de 70 años^{141,142}). En Cataluña se declaran entre 400 y 600 casos de neumonías por 100.000 habitantes/año, estimándose que la incidencia real en personas mayores de 65 años puede situarse entre un 15 y 25%^{143,128}. El neumococo es la causa más común de NAC en adultos ancianos^{144,145,56,146} y una vacuna que protegiera frente a la neumonía neumocócica podría reducir el riesgo de NAC en este grupo; en este sentido, aún no está claro si la vacuna antineumocócica polisacárida altera el riesgo de NAC. Múltiples ensayos clínicos prospectivos sobre la vacuna polisacárida en adultos ancianos, con una excepción¹⁴⁷, han fracasado en documentar una reducción del

riesgo de neumonías en el grupo de los vacunados^{148, 149,150 151,52}.

Sin embargo, 5 de estos estudios^{147-150,52} evaluaron menos de 1500 sujetos vacunados y por tanto tenían una capacidad limitada para detectar el verdadero efecto de la vacuna. La VANP se recomienda a las personas mayores de 65 años ó más ancianos, en base a la evidencia de su efectividad frente a la bacteriemia neumocócica¹⁵² y además es costo-efectiva para esta indicación¹⁵³; así pues, no existe duda que la VANP es efectiva para prevenir la enfermedad bacteriémica en adultos de 65 años ó más:

Jackson¹⁵⁴ demostró en 2003 una reducción significativa del riesgo de bacteriemia neumocócica (RR 0,56; IC 95% 0,33, 0,93) con un incremento en la hospitalización por neumonía (RR 1.14; IC 95%, 1.02, 1.28). La VANP no alteró el riesgo de neumonía en pacientes no hospitalizados (RR, 1.04; IC 95%, 0,96, 1.13) ó de cualquier NAC, precisara o no hospitalización (RR 1.07; IC 95%, 0.99, 1.14), concluyendo la efectividad de la vacunación antineumocócica en la prevención de bacteriemia, pero sugieren la necesidad de estrategias alternativas para prevenir la NAC no bacteriémica que es la manifestación más común de infección en pacientes ancianos¹⁵⁴. La ausencia de demostración de la efectividad de la vacunación frente a la neumonía sin bacteriemia, subraya la necesidad de considerar otras formulaciones de la vacuna para la prevención de la enfermedad neumocócica no invasiva en adultos, una posibilidad serían las vacunas conjugadas que puede ser efectiva frente a la neumonía neumocócica no bacteriémica¹⁵⁵, y otra las vacunas

de proteínas, tal como proteínas de superficie A^{156,157} que puede ofrecer la ventaja de mayor inmunidad en las mucosas que la conferida por la vacuna polisacárida.

Debido a la falta de poder de los ensayos clínicos por sí solos para detectar un efecto significativo de la vacuna, se han publicado hasta la actualidad, varios meta-análisis (**Tabla 3**), para obtener el pool de estimaciones de la eficacia de la VANP, Fine en 1994 hizo el primero de ellos, cuyo principal objetivo, fue evaluar la eficacia protectora de la VANP para prevenir un amplio espectro de infecciones neumocócicas. Se basó en ensayos clínicos controlados y aleatorizados; se desarrolló usando un protocolo prospectivo basado en los métodos de L'Abbe y cols¹⁵⁸; y los títulos y resúmenes de 594 artículos de la literatura se revisaron independientemente por dos investigadores; se seleccionaron finalmente 164 artículos (9 de ellos eran ensayos clínicos controlados aleatorizados^{137,138, 159, 160, 122,147,148,52, 161}, que representaban 40431 pacientes. Los criterios de inclusión de los artículos fueron: Publicaciones de ensayos clínicos controlados y aleatorizados; Población de adultos y valoración de la eficacia de la vacuna (VE) frente a 5 infecciones neumocócicas y 5 resultados clínicos relevantes.

Tabla 3. Metaanálisis más relevantes sobre la eficacia/efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida

| Autor (año) | Estudios incluidos | Tipo de infección | Eficacia; OR/RR (IC 95%) | Comentarios |
|-----------------|---|---|--------------------------------------|--|
| Fine 1994 | 9 ensayos clínicos | N neumocócica confirmada | 0,34 (0,24-0,48) | Eficaz en paciente de bajo riesgo para neumonía neumocócica |
| Hutchinson 1999 | 13 ensayos clínicos 65.000 pacientes | N neumocócica (serotipos vacunales) | 0,17 (0,09-0,33) | No eficaz en paciente de alto riesgo |
| | | N. neumocócica sospechada | 0,47 (0,35-0,63) | Disminuye el riesgo de enfermedad sistémica en 73% |
| | | Enfermedad sistémica | 0,27 (0,13-0,49) | No hay evidencia de que sea menos eficaz en > 65 años, enfermos crónicos o institucionalizados |
| Moore 2000 | 13 ensayos clínicos 45.226 pacientes | N neumocócica > de 65 años Institucionalizados | 0,17 (0,09-0,31) 0,07 (0,00-0,50) | No eficaz en ninguno de los grupos estudiados |
| | | Todas las neumonías | 1,47 (0,92-1,27) | No eficaz en ninguno de los grupos estudiados |
| | | Neumonía neumocócica | 0,88 (0,72-1,07) | No eficaz en inmunocomprometidos |
| Cornu 2001 | Ensayos clínicos 48.837 pacientes | Éxitos postneumonía | 0,93 (0,72-1,20) | Reduce el 71 % de neumonía bacteriémica |
| | | Bacteriemia | 0,53 (0,14-1,94) | Reduce el 40% de sospecha de neumonía |
| | | N neumocócica confirmada | 0,29 (0,29-0,42) | No eficaz en pacientes ≥ 55 años |
| | | N neumocócica sospechada | 0,60 (0,37-0,96) | |
| | | Éxitus por neumonía | 0,68 (0,51-0,92) | |
| | | Todas las neumonías | 0,78 (0,58-1,07) | |

Las 5 infecciones neumocócicas se definían como:

1. Neumonía neumocócica definitiva (NND): Neumonía diagnosticada con criterios clínicos y radiográficos más aislamiento del *S. pneumoniae* en sangre, punción aspirado pulmonar (PAP), ó cualquier muestra de líquido biológico estéril.

2. Neumonía neumocócica probable (NNP): cualquier neumonía con aislamiento de *S. pneumoniae* en esputo ó exudado nasal.

3. y 4. Neumonía neumocócica definitiva y neumonía neumocócica probable por antígenos de serotipos incluidos en la vacuna: cualquier neumonía con aislamiento de un serotipo de *S. pneumoniae* incluido en la vacuna.

5. Enfermedad neumocócica (EN): enfermedad no neumónica con aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre ó en cualquier líquido biológico estéril¹⁶⁰.

Los otros 5 resultados eran:

1. Neumonía por cualquier causa: cualquier neumonía diagnosticada por criterios clínicos y radiográficos. 2. Bronquitis. 3. Mortalidad por todas las causas. 4. Mortalidad debido a neumonía. Y 5. Mortalidad debido a infección neumocócica.

Se excluyeron los estudios de vacunas que incluían sólo 3 ó 4 valencias, y los ensayos clínicos aleatorizados en pacientes pediátricos.

La vacuna demostró efecto protector ante la infección neumocócica: ante NND (OR: 0,34; IC 95%: 0,24, 0,48), ante NND por antígenos de los serotipos incluidos en la vacuna (OR: 0,17; IC 95%:0.09,

0.33), ante NNP (OR: 0,47; IC 95%: 0.35, 0,63) y ante NNP por serotipos incluidos en la vacuna (OR: 0,39; IC 95%: 0,26, 0,59). Sin embargo no demostraron eficacia protectora ante neumonía de cualquier causa, bronquitis, mortalidad por cualquier causa, mortalidad por neumonía ó mortalidad por infección neumocócica. Estratificando a los pacientes en pacientes de alto y bajo riesgo, la eficacia ante los cuatro resultados arriba mencionados era buena para los sujetos de bajo riesgo y no había eficacia para los sujetos de alto riesgo. Se analizaron los efectos secundarios de la vacuna, en tres estudios se comunicaron efectos secundarios de la vacuna^{122,52,161} frente al grupo control, pero en otros dos estudios^{52,161}, no se comunicaron efectos secundarios comparados con el grupo placebo. Cuando aparecieron los efectos secundarios, éstos fueron eritema en el 35% de los casos¹²² y un 2% presentaron fiebre autolimitada. No se dieron efectos adversos graves en ninguno de los estudios. Las conclusiones de este metaanálisis aclararon algunos puntos relacionados con la eficacia y seguridad de la vacuna:

1. La vacunación antineumocócica reducía significativamente la incidencia de neumonía neumocócica bacteriémica causada por cualquier serotipo de neumococo, al igual que la neumonía neumocócica definitiva por antígenos de neumococos de los serotipos incluidos en la vacuna; El hallazgo del efecto protector de la vacuna respecto a toda neumonía neumocócica bacteriémica no era sorprendente, dado que la vacuna de la mayoría de los estudios empleados en este análisis eran de 14 valencias y cubrían el 80% de los antígenos causantes de la bacteriemia

neumocócica. La vacuna actual de 23 valencias debería proporcionar una mayor y mejor protección, ya que los serotipos que incluye son causantes del 90% de las bacteriemias neumocócicas en EE.UU y otros países¹⁶².

2. El resumen de la OR sugería una eficacia sustancial de la VANP frente a la presunta neumonía neumocócica de un 53% y de un 61% frente a la presunta neumonía neumocócica por los serotipos incluidos en la VANP, pero estos resultados hay que interpretarlos con cuidado ya que no tienen en cuenta la heterogenicidad de los distintos estudios; para evitarlo, emplean el resumen de la tasa de diferencia (RDs) que si incorpora la heterogenicidad interestudios y concluyen que a pesar de los hallazgos del resumen de la RDs para ambas presuntas neumonías neumocócicas van en dirección de obtener una eficacia de la VANP, ninguna de estas estimaciones eran estadísticamente significativa usando esta medida de forma independiente.

3. La vacunación antineumocócica no influía en los resultados relacionados con infección no neumocócica: neumonía por cualquier causa, bronquitis, mortalidad debida a cualquier causa, mortalidad debida a neumonía neumocócica o mortalidad debida a infección neumocócica.

4. La vacunación antineumocócica tenía efecto protector ante NND y NNP en pacientes de bajo riesgo, pero no era capaz de demostrar efecto protector en pacientes de alto riesgo. Este hecho se atribuía a la inclusión de muchos grupos de pacientes incapaces de responder inmunológicamente de forma adecuada a la vacuna (pacientes con trasplante de órganos, paciente con insuficiencia renal, con enfermedades

hematológicas, VIH, etc.).

5. La vacunación antineumocócica demostró ser segura y carecer de riesgos para el paciente.

Las limitaciones de este metaanálisis radican en los siguientes causas: la selección exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados en adultos; no se incluyeron los ensayos que utilizaban vacunas de 4 o menos valencias publicados entre 1900 y 1950; el análisis de algunas variables solo se pudo realizar considerando un escaso número de ensayos que sumaban un pequeño tamaño muestral, lo que tal vez originó falta de significación entre ambos grupos de estudio (escaso poder analítico para detectar la verdadera diferencia entre los grupos vacunado y control): y por último, no habían ensayos aleatorizados con VANP de 23 serotipos. Esto no se consideró una limitación por parte de los autores, ya que los serotipos incluidos en las vacunas evaluadas de 12 y de 17 valencias también están incluidos en la vacuna de 23 serotipos, y es demostrado por un estudio previamente realizado de casos-controles, que concluye que no hay diferencias en la eficacia protectora entre las vacunas de 14 y 23 valencias¹³⁴.

A pesar de estas limitaciones, este metaanálisis ha sido el origen de todos los estudios que se han realizado posteriormente, y sus conclusiones han tenido repercusión desde la perspectiva clínica y de política de salud. Desde el punto de vista clínico, los datos sugerían que la VANP reducía la incidencia de neumonía neumocócica bacteriémica; por lo que se propuso, en base a esto, que los clínicos deberían

plantearse de forma individual, vacunar a pacientes de bajo riesgo, (de 18 a 55 años de edad), al igual que a los de alto riesgo, a pesar de la ausencia de datos definitivos, dada la seguridad de la vacuna y los hallazgos de estudios previos que sugerían que la vacuna proporciona protección sustancial en muchos pacientes de alto riesgo^{133,163,135}. Desde la perspectiva de la política de salud, además de la evidencia basada en la eficacia y seguridad de la vacuna, planteaban que se debería considerar como un recurso a incluir en los programas amplios de vacunación.

Desde entonces se han publicado otros metaanálisis, los objetivos han sido los mismos: valorar la eficacia de la VANP de 23 serotipos en distintos grupos de población. Moore y cols¹²¹ realizan un meta-análisis con el objetivo de revisar la efectividad de la VANP e incluyen exclusivamente ensayos clínicos prospectivos randomizados controlados comparando la VANP con un placebo en dos grupos de pacientes: ancianos, e inmunocomprometidos y jóvenes inmunocompetentes; Se incluyeron 13 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 45,226 sujetos. En una comparación de tres estudios con 21.152 sujetos inmunocompetentes (South African gold miners, New Guinea) la vacunación neumocócica era efectiva para reducir la incidencia de neumonía por cualquier causa (RR 0.56, IC 95% 0.47, 0.66), neumonía neumocócica (RR 0.16; IC 95% 0.11, 0.23), mortalidad por neumonía (RR 0.70; IC 95% 0.50, 0.96) y bacteriemia (RR 0.18; IC 95% 0.09, 0.34). En otra comparación de 10 trabajos realizados en 24,000 personas ancianas

(ancianos sanos procedentes de residencias de ancianos), con fallo de su sistema inmune (pacientes con carcinoma broncogénico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sujetos infectados por el VIH), la vacunación neumocócica carecía de efecto para cualquier resultado relacionado con la infección neumocócica.

Cornu y cols¹⁶⁴ en 2001 publican un metaanálisis, cuyo principal objetivo era una puesta al día mediante una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos aleatorizados en adultos inmunocompetentes, que permitiera evaluar la eficacia de la VANP en la prevención de las enfermedades neumocócicas. Se incluyeron 14 ensayos clínicos con un total de 48.837 pacientes y se confirmó la alta eficacia de la VANP en reducir la NND en un 71%, la NNP en un 40%, con posibilidad de reducción del 27% en la mortalidad debida a neumonía. Sin embargo no fue capaz de demostrar eficacia en la prevención de estas enfermedades en el subgrupo de ancianos (mayores de 55 años) que son el actual blanco de población para la VANP. Por esta razón y también porque la población testada hasta ahora no debe ser representativa de la población diana debería ser útil una larga serie de población anciana. Sin embargo el nivel de evidencia para valorar la VANP en la prevención de la NND es alto, y el número de episodios evitados de neumonía es más alto en pacientes con alto riesgo de estas enfermedades; por esta razón, la VANP de 23 serotipos se recomienda en muchos países¹¹⁴. Pero es cierto que el grado de protección producido por la VANP permanece como tema de debate sobre todo en determinadas poblaciones más susceptibles a

las infecciones neumocócicas como son ancianos y población de riesgo.

Melgaro y cols¹³⁹ revisaron las estimaciones de la eficacia de la VANP frente a la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva y desarrollaron un nuevo metaanálisis con la finalidad de obtener una estimación de protección, entre personas mayores o con alto riesgo de enfermedades. Basándose en que los metaanálisis previos incluían un amplio grupo de sujetos y no se focalizaban exclusivamente en las personas mayores o de alto riesgo^{109,121,120,164} y que el nivel de protección de la VANP en estos grupos representa un aspecto crucial en la salud de la población, realiza un meta-análisis a partir de los ensayos clínicos aleatorizados o casi-aleatorizados, en población anciana y reconoce la evidencia que la eficacia vacunal debe ser menor en ancianos¹⁶⁵. Los resultados de éste meta-análisis, mostraron una eficacia razonable de la VANP en la población anciana en general, frente a la enfermedad invasiva y un efecto moderado en ancianos de alto riesgo, no llegando a demostrar ningún efecto en la prevención de la neumonía. Consideran una de las mayores limitaciones de su análisis los criterios de inclusión de cada población de estudio, la variabilidad de la definición de sujetos de alto riesgo entre los estudios seleccionados, aunque intentaron homogeneizarla seleccionando estudios realizados en países desarrollados, de similar edad y condiciones de riesgo. Estos autores recomiendan la realización de más estudios que ayuden a clarificar el efecto de la vacuna ante estos grupos de riesgo en la prevención de la neumonía no invasiva.

Aunque no se haya demostrado inequívocamente la eficacia ante la neumonía, esto no excluye su uso en dichas poblaciones, dado que los análisis de coste-eficacia en tales poblaciones indican que la VANP es coste eficaz en la población anciana en general, incluso aunque su eficacia se limitara a la enfermedad invasiva^{153,166}.

La EPOC está considerada una de las principales causas de morbi-mortalidad en los adultos. De acuerdo con el Global Burden of Disease Study, la EPOC es la quinta enfermedad más común y la cuarta causa de muerte en el mundo. Aún se espera que la prevalencia y la tasa de mortalidad continúen creciendo en las próximas décadas¹⁶⁷.

El consumo de cigarrillos es la causa más frecuente de EPOC en nuestro medio, y la tasa de enfermedad neumocócica es alta entre estos pacientes^{168,169}, probablemente debido a un defecto del aclaramiento mucociliar como mecanismo de defensa; la etiología principal de la NAC en estos pacientes es la infección por *Streptococcus pneumoniae* hasta en un 43% de los casos⁶⁶. Son pocos los estudios que valoran la eficacia de la VANP en esta población, así, Buttler¹³⁵, en 2.837 pacientes mayores de 5 años, con aislamiento previo de neumococo en sangre o LCR durante 1978-92, en USA, estudió la efectividad de la vacuna de 14 y 23 serotipos mediante un análisis de cohortes. Comparó la incidencia de infecciones neumocócicas causadas por los serotipos incluidos en la vacuna, entre el grupo vacunado (515 personas) y el no vacunado (2.322 personas), encontrando una efectividad protectora general de la vacuna antineumocócica para los serotipos incluidos en la misma de un 60%.

Asimismo separó la efectividad en distintas patologías, encontrando que ésta oscilaba entre un 65% para los enfermos con Enfermedad pulmonar, 69% para los que tienen una ICC, 73% para los de Cardiopatía isquémica, 75% para los inmunocompetentes y mayores de 65 años, 77% para los que tienen asplenia anatómica y 84% para los diabéticos. A su vez, demostró que la efectividad no disminuía con el paso del tiempo, seguía siendo un 71% a los 5-8 años y de un 80% a los 9 años. Durante años, el centro de control de enfermedades (CDC) de Atlanta, ha recomendado el uso de la vacuna neumocócica polivalente en pacientes con EPOC, debido a que estos pacientes tienen un riesgo presumiblemente alto de padecer infección neumocócica¹⁷⁰. Sin embargo, demostrar la eficacia de la vacuna en esta población, ha sido difícil por la baja tasa de infección y la dificultad para demostrar la infección neumocócica^{171,122,172}. Leech¹⁶¹ publicó en Canadá un estudio controlado, doble ciego randomizado en 189 personas (de 40 a 89 años) con diagnóstico de EPOC y FEV1 <1.500 ml. Hizo dos grupos, uno de ellos de 92 personas vacunados con VANP-14 más vacuna antigripal (AG) y el otro de 97 pacientes con suero salino más AG. Durante un seguimiento de 2 años, valoró la aparición de neumonía y otra serie de parámetros secundarios como mortalidad, admisión en el hospital, visitas a urgencias y estancia hospitalaria. No encontró diferencias significativas en ninguno de estas variables entre ambos grupos.; Por otro lado, Nichol y cols¹⁷³ en un estudio de cohortes retrospectivo durante 2 años, entre 1898 personas ancianas diagnosticadas de EPOC, fue el único que demostró que la VANP estaba

asociada con una disminución significativa del riesgo de hospitalización por neumonía (RR 0.57; 95% CI, 0.38 a 0.84; $p= 0.008$) y de mortalidad (RR 0.91; 95% CI, 0.56 a -0.91; $p= 0.24$). Durante la época de la gripe incluida en este estudio, los beneficios de la VANP y de la vacunación antigripal eran adicionales, (RR 0.28; IC 95%: 0.14 a 0.58; $p<0.001$) para el número de hospitalizaciones por neumonía y gripe entre las personas que habían recibido las dos vacunas comparadas con las que no habían recibido ninguna, con una (OR 0.18; IC 95%: 0.11 a 0.31; $p<0.001$) para la mortalidad. En el periodo de los dos años, la VANP también se asociaba a un ahorro directo de los costes sanitarios. Posteriormente Hedlund y cols¹⁷⁴ en un estudio de cohortes prospectivo que incluía población de 65 o más años de Estocolmo ($n=259.627$) comparó la eficacia de la vacunación antineumocócica y antigripal en dos grupos de pacientes (100.242 personas fueron vacunadas) aprovechando la campaña antigripal. La incidencia de los ingresos hospitalarios durante el año siguiente a la campaña de vacunación, ajustada por sexo y edad, era significativamente menor en la cohorte de los vacunados que en la cohorte de no vacunados por gripe (RR 0,68; IC 95%: 0,53 a 0,88) neumonía (RR 0,78; IC 95%: 0,71 a 0,86) y enfermedad neumocócica invasiva (RR 0,46; IC 95%: 0.25 a 0,87). En la cohorte de los vacunados, la mortalidad intrahospitalaria era significativamente más baja por neumonía (RR 0,55; IC 95%: 0.43 a 0,71), EPOC (RR 0,53; IC 95%: 0,29 a 0,98) y fallo cardiaco (RR 0,72; IC 95%: 0,59 a 0,87).

Ya, en el año 2000, Franzen¹⁷⁵ realizó un estudio prospectivo

sobre una muestra de 65 pacientes con enfisema grave y/o bronquitis crónica evolucionada para evaluar la eficacia de VANP en un periodo de 12 meses sobre la tasa de infección del tracto respiratorio superior e inferior. Considerando los 52 pacientes que completaron el estudio, se diagnosticó bronquitis bacteriana en un 25% y neumonías en un 4% de los pacientes vacunados. Aunque el estudio no disponía de un grupo placebo ó control, se realizó una comparación interindividual de las infecciones del tracto respiratorio antes y después de la vacunación sugiriendo un efecto beneficioso de la VANP frente a la neumonía en pacientes de alto riesgo con enfermedad pulmonar grave y crónica. El curso crónico de la EPOC es frecuentemente interrumpido por exacerbaciones agudas lo que supone un gran impacto en la morbimortalidad de estos pacientes¹⁷⁶; estas exacerbaciones suelen ocurrir una a tres veces al año, y por tanto se debe garantizar un tratamiento adicional^{177,178}. Las infecciones bacterianas contribuyen en la patogénesis y curso clínico de la EPOC¹⁷⁹; Sethi y cols¹⁷⁸ mostraron un aumento significativo en la frecuencia de exacerbación en los pacientes en que se aislaba *Streptococcus pneumoniae* y *M. catharralis*. Bogaert y cols¹⁸⁰, realizaron un estudio basado en una población de 269 pacientes con EPOC con edad comprendida entre 40 y 75 años y demostraron que la colonización neumocócica en estos pacientes está causada frecuentemente por los serotipos incluidos en la VANP. Además esta colonización era un factor de riesgo para la exacerbación en los EPOC y concluyeron que estos pacientes eran capaces de producir una respuesta

inmune frente a la infección neumocócica, por lo que la VANP era beneficiosa en estos pacientes.

Realmente son pocos los estudios que demuestren eficacia en la prevención de neumonías en pacientes con EPOC. La vacuna se recomienda por organizaciones encargadas de la salud de distintos países, como una medida para evitar ingresos hospitalarios por neumonías neumocócicas en pacientes con EPOC y posiblemente también para evitar episodios menores de reagudización. Así pues, pensamos que si se consigue reducir la incidencia de neumonía neumocócica en EPOC, se disminuirán los ingresos hospitalarios y en UCI por este motivo (con el consiguiente ahorro económico), sin efectos secundarios y a un coste aceptablemente bajo. Por lo tanto, la finalidad de este estudio es evaluar la eficacia clínica de la VANP de 23 serotipos en la prevención de neumonía neumocócica en pacientes inmunocompetentes diagnosticados de EPOC.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Para la elaboración del estudio hemos establecido una hipótesis de trabajo con los principales objetivos:

1º Evaluar la eficacia clínica de la vacuna antineumocócica frente a la infección causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos inmunocompetentes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) comparada con un grupo control.

2º Conocer la incidencia global de neumonía (Neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial) en los pacientes con EPOC y la incidencia de neumonía ajustada a la edad y a la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.

3º Evaluar si el uso de la vacuna antineumocócica en estos pacientes con EPOC disminuye tanto la incidencia de neumonía neumocócica en los 3 años siguientes a la misma, como la mortalidad.

4º Objetivar el beneficio de la vacuna antineumocócica en estos pacientes con EPOC según la edad y la gravedad de obstrucción al flujo aéreo

5º Evaluar la influencia de la vacuna antineumocócica en la necesidad de ingreso hospitalario y la duración del mismo.

6º Describir la gravedad de las neumonías en estos pacientes con EPOC, ajustándola a los sistemas actuales de evaluación; cuantificar la mortalidad de las neumonías en estos pacientes, y valorar la influencia de la EPOC como morbilidad.

MATERIAL Y

MÉTODO

3. MATERIAL Y METODO

3.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico prospectivo aleatorizado no controlado sin placebo, iniciado en octubre de 1999 y finalizado en julio de 2004.

3.2. Población de estudio

Se incluyeron 600 pacientes inmunocompetentes diagnosticados de EPOC, por el servicio de Neumología del Hospital Universitario de Valme, pertenecientes al área sanitaria Sur de Sevilla, cuya cobertura es de 380.000 habitantes, con nivel intra y extrahospitalario. Todos los sujetos eran mayores de 18 años, tenían datos clínicos de EPOC (tos, expectoración y disnea de esfuerzo) y tenían una espirometría con obstrucción bronquial y un FEV1 < del 65%.

Se excluyeron del estudio los pacientes 1) Inmunodeprimidos (que presumiblemente podrían presentar escasa respuesta a la vacuna); pacientes con mieloma u otras enfermedades neoplásicas activas; insuficiencia renal en diálisis; hipogammaglobulinemia; asplenia anatómica o funcional; infección por VIH. 2) Embarazadas. 3) Pacientes que voluntariamente desearon abandonar el estudio. 4) pacientes que a juicio del médico responsable fueran incapaces de colaborar en el estudio. 5) Pacientes con asma bronquial, secuelas extensas de tuberculosis pulmonar, fibrosis pulmonar y neumoconiosis.

3.3. Diseño del estudio

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se les

informó de la finalidad y características del estudio, y si decidían aceptar entrar en él, eran aleatorizados en bloques de 20 (10 de cada grupo) a un grupo de intervención que recibió la vacuna antineumocócica de 23 serotipos (Pneumo-23®, Aventis-Pasteur MSD) con posterior seguimiento clínico, ó asignados al grupo control basado sólo en el seguimiento clínico sin recibir vacunación antineumocócica. La vacunación era administrada a los pacientes libre de carga por el centro donde los pacientes inicialmente fueron reclutados. Las vacunas fueron financiadas mediante dos becas de investigación procedentes de la Sociedad Española de Neumología y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

Al inicio del estudio se rellenó un protocolo con los datos demográficos, clínicos y espirométricos de cada paciente. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos durante los tres años siguientes al reclutamiento de los enfermos; el tiempo medio de seguimiento de los pacientes (considerando los fallecimientos durante el periodo de estudio) fue de 979 días (rango: 20-1.454 días). Los médicos participantes en el seguimiento de los pacientes, desconocían el estado de asignación de cada paciente a un grupo u otro. A todos los pacientes incluidos se les instruyó para ponerse en contacto con el médico responsable en caso de desarrollar fiebre de 38° durante más de tres días ó si presentaban otros síntomas que pudieran sugerir neumonía. Todos los participantes en el estudio eran revisados cada seis meses durante los

tres años siguientes al reclutamiento.

3.4. Variables del estudio

La principal variable del estudio era el primer episodio de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología neumocócica ó de etiología desconocida.

El diagnóstico de neumonía se hizo ante un cuadro clínico compatible (empeoramiento de la sintomatología respiratoria, $T^a > 38^{\circ}\text{C}$; aparición de tos o reagudización de tos crónica; crepitantes; disnea, taquipnea o cianosis; dolor torácico o en el abdomen con la respiración; esputo purulento o sanguinolento; deterioro del estado general; T^a de 38°C durante más de cinco días) junto a la aparición de un infiltrado pulmonar que no existía previamente, o a la modificación de uno preexistente. El infiltrado radiológico era considerado típico si disminuía o desaparecía durante el seguimiento y siempre era valorado por alguno de los médicos que participaron en el estudio y ante la duda por dos de ellos de forma independiente.

Se consideró neumonía nosocomial (NN) si los síntomas aparecían durante una estancia en el hospital o en una unidad de cuidados crónicos ó en los cuatro días siguientes al alta. El resto de los casos eran considerados como neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

El diagnóstico de neumonía neumocócica se basaba en la presencia de neumonía y en el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en esputo (considerando siempre una muestra adecuada), broncoaspirado (BAS), sangre, líquido pleural o líquido cefalorraquídeo

(LCR) o en la positividad del antígeno de neumococo en orina (aunque esta última prueba solo se introdujo en nuestro hospital a partir del año 2000). El resto de los diagnósticos etiológicos eran realizados de acuerdo con las guías clínicas¹⁸¹.

Los pacientes diagnosticados de neumonía que ingresaron en el hospital se sometieron a todas las pruebas diagnósticas que su médico responsable consideró oportuno, según la gravedad del proceso para llegar al diagnóstico, en caso de considerarlo necesario (hemocultivos, toracocentesis, etc.). A todos los pacientes con el diagnóstico de neumonía se les realizó un nuevo control que incluía revisión clínica y radiografía entre dos y cuatro semanas de la primera visita. Todas las radiografías eran examinadas por dos doctores pertenecientes al estudio.

Los pacientes que tuvieron NAC fueron evaluados según el PSI (pneumonia severity index) de forma retrospectiva. Esta escala incluye los siguientes ítems y los criterios precisos para cumplirlos: enfermedad neoplásica (que se define como cualquier cáncer, excepto el de piel, que estuviera presente en el momento del diagnóstico o fuera diagnosticado en el año siguiente a la neumonía); enfermedad hepática, que se define como cualquier diagnóstico clínico ó histológico de cirrosis u otra enfermedad hepática crónica como hepatitis crónica activa; insuficiencia cardíaca, que se define como disfunción sistólica ó diastólica documentada por la historia, la exploración física, radiografía de tórax, ecocardiografía, gammagrafía cardíaca ó ventriculografía del ventrículo izquierdo; enfermedad cardiovascular, que se define como diagnóstico

clínico de accidente vascular cerebral o accidente isquémico transitorio documentado por resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada; y enfermedad renal o valores de urea y creatinina sanguínea anormales documentadas en la historia clínica, sin incluir a los pacientes en diálisis, (que se consideró un criterio de exclusión) y algunos nuevos como otras comorbilidades asociadas (diabetes, alcoholismo, tabaquismo activo, ingesta de esteroides, neumonía en los tres años previos y tratamiento inmunodepresor), presencia de leucocitosis o leucopenia, hallazgos radiográficos (cavitación, afectación de mayor de un lóbulo o bilateral), información microbiológica e información sobre la evolución, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, o ventilación mecánica y tipo (invasiva o no) y, en los casos de fallecimiento, su causa fundamental, relacionada o no con la neumonía. También se cumplimentó el protocolo en los casos de neumonía de adquisición intrahospitalaria, aunque en ellas no se aplicó ninguna escala de gravedad, además de los datos de filiación, edad y sexo.

Otras variables secundarias eran: la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad debido a neumonía. Se consideró mortalidad debida a la neumonía si la muerte había sido ocasionada directamente por la neumonía.

3.5. Estudio estadístico

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y valores absolutos. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartilico 25-75, dado que la mayor parte de ellas no tenían una

distribución típica. Las variables categóricas se compararon utilizando la Chi-cuadrado o el test de Fisher y se expresó como Odds ratios e intervalo de confianza del 95% (OR, IC 95%). las variables continuas se compararon mediante el test de Wilcoxon. A menos que se especifique otra cosa, se considera diferencia estadística los valores de p menores de 5% (dos colas). La principal variable del estudio fue el tiempo hasta el primer episodio de NAC de etiología neumocócica o de etiología desconocida. Las tasas globales eran calculadas dividiendo el número de casos por persona-tiempo para cada evento.

Se utilizó un modelo de Cox multivariante con covariables para valorar la asociación entre haber recibido la vacuna antineumocócica y el tiempo hasta presentar el primer episodio de neumonía durante el periodo de estudio, excluyendo en el análisis los episodios de neumonía sucesivos en el mismo paciente, en caso de presentarse. Para investigar el posible efecto de la edad y la función pulmonar sobre el riesgo relativo de presentar neumonía en el tiempo del estudio, incluimos la edad ($<$ o \geq 65 años) y la presencia de obstrucción severa al flujo aéreo (definida por un FEV1 $<$ 40% del teórico, siguiendo las recomendaciones de SEPAR), como covariables en el modelo de regresión de Cox y también incluimos la estimación de un posible efecto de interacción entre la edad y el efecto preventivo de la vacuna. Así pues, el efecto de la vacunación antineumocócica con una vacuna polisacárida de 23 serotipos, fue investigado en un conjunto de 596 pacientes así como en los subgrupos de pacientes definidos previamente por la edad y la gravedad de la

obstrucción. La razón por la que se hicieron estos subgrupos se basa en los estudios publicados previamente que sugieren que los pacientes con menor edad (<65 años) y los que tienen mayor obstrucción (FEV1<40%) podrían beneficiarse más de la administración de la vacuna. Las curvas de supervivencia para los pacientes menores de 65 años y para los EPOC severos se calculaban por el método de Kaplan-Meier.

La efectividad de la vacuna antineumocócica se calculó considerando el primer episodio de neumonía de etiología neumocócica o etiología desconocida (como $1 - RR \times 100$). El número necesario para tratar (NNT) se calculó como la inversa de la reducción absoluta del riesgo. La Odds Ratio, y el Riesgo Relativo con sus intervalos de confianza del 95% fueron calculados utilizando el EPI-info™ (CDC, USA). Los restantes test y gráficos se realizaron con el SPSS® v. 12.0 para Windows.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se incluyeron de forma progresiva 600 pacientes con diagnóstico de EPOC, 31 mujeres y 565 hombres cuya edad media era 66,9 años (DS 9,58 años) y rango de 30-88 años. Aleatoriamente, 300 recibieron la vacuna antineumocócica de 23 serotipos y los otros 300 fueron seguidos clínicamente durante el mismo periodo de tiempo. Hubo cuatro pacientes (dos en cada brazo del estudio) que se perdieron en el seguimiento y fueron excluidos del análisis final. El estudio se inició en octubre de 1999, y finalizó en julio de 2004, lo que permitía la incorporación de los pacientes en diferentes estaciones del año y un seguimiento como mínimo durante tres años para cada paciente, excepto 115 pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento. Ninguno de los pacientes presentó alguna reacción local ó sistémica a la vacuna. Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de ambos grupos se recogen en la **Tabla 4**. A pesar de que los pacientes con inmunodepresión eran excluidos, durante el seguimiento se diagnosticó neoplasia, aunque este hallazgo no influyó ni en la efectividad de la vacuna antineumocócica, ni en la incidencia de neumonía.

Tabla 4. Características clínicas y funcionales en los pacientes con EPOC

| | Grupo de Intervención N=298 | | Grupo Control N= 298 | | p |
|-------------------------------------|--------------------------------|------|-------------------------|------|------|
| % Hombres | 96,6% | | 93,3% | | 0,09 |
| Seguimiento (días) | 980,0 | | 977,8 | | |
| Rango (días) | 20-1454 | | 21-1183 | | 0,77 |
| Total (personas/año) | 800,1 | | 798,0 | | |
| FVC (l) | 2,0 (1,6, 2,5) | | 2,1 (1,7, 2,6) | | 0,17 |
| FVC (%) | 62 (50, 73) | | 63 (52, 74) | | 0,21 |
| FEV1 (l) | 1,1 (0,8, 1,4) | | 1,2 (0,8, 1,5) | | 0,02 |
| FEV1 (%) | 42 (32, 54) | | 43 (33, 55) | | 0,21 |
| FEV1%FVC | 53 (45, 62) | | 55 (45, 64) | | 0,21 |
| Edad (años) | 69 (62, 73) | | 68 (61, 73) | | 0,23 |
| | n | % | n | % | |
| Grupo de edad | | | | | |
| <65 años | 91 | 31 | 116 | 39 | 0,04 |
| ≥65 años | 207 | 69 | 182 | 61 | |
| Gravedad de la EPOC | | | | | |
| Grave (FEV1<40%) | 132 | 44 | 114 | 38 | 0,13 |
| No grave (FEV1≥40%) | 166 | 56 | 184 | 62 | |
| Fumador activo | 65 | 22 | 77 | 26 | 0,25 |
| Neumonía previa | 58 | 19,5 | 52 | 17,4 | 0,53 |
| Neumonía en los 5 años previos | 33 | 11 | 28 | 9,4 | 0,50 |
| TB previa | 22 | 7,4 | 33 | 11,1 | 0,12 |
| Neoplasia durante el seguimiento | 18 | 6 | 16 | 5,3 | 0,72 |
| Mortalidad por cualquier causa | 57 | 19,1 | 58 | 19,5 | 0,92 |
| Mortalidad por neumonía | 6 | 2 | 6 | 2 | 1,00 |

4.1 Neumonías

Setenta y cinco pacientes (73 varones y 2 mujeres) presentaron algún episodio de neumonía durante el estudio, de los cuales el 12,7% (38 de 298) pertenecían al grupo de intervención, y el 12,4% (37 de 298) al grupo de control. Hubo un total de 88 episodios de neumonías, 43 en el grupo de intervención y 45 en el grupo control.

Sesenta y cuatro pacientes tuvieron un único episodio de neumonía (34 y 30 en los grupos de intervención y control respectivamente), nueve tuvieron dos episodios (3 y 6 en los grupos de intervención y control respectivamente) y dos pacientes tuvieron tres episodios (uno de cada grupo).

De los 88 episodios de neumonías, el 83% (73) se trataron en el hospital y los 15 pacientes restantes de forma ambulatoria. Estos pacientes no recibieron ninguna intervención especial, y el médico responsable de su cuidado era el que decidía los estudios oportunos encaminados a determinar la etiología y el tratamiento si estos le parecían oportunos. Se obtuvo el diagnóstico etiológico en 23 casos (26%) (**Tabla 5**). Catorce se debieron a bacilos gramnegativos, 2 por hongos (*Aspergillus* y *Nocardia*), 2 por *Staphylococcus aureus*, y 5 por neumococos; los 65 casos restantes eran de etiología desconocida. Hubo 12 neumonías nosocomiales (8 de ellas con etiología conocida no neumocócica, y las 4 restantes de etiología desconocida). Hubo 67 primeros episodios de neumonía de la comunidad, con 33 en el grupo de intervención y 34 en el grupo control. De éstas NAC, 58 eran por etiología

neumocócica ó etiología desconocida (25 en el grupo de intervención y 33 en el grupo control) y son las que analizamos para estudiar la eficacia de la vacuna.

Tabla 5. Etiología de las neumonías

| Germen | Muestra en que se aisló | Adquisición |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Aspergillus Fumigatus | BAS | Nosocomial |
| Aspergillus fumigatus+ Nocardia | BAS | Nosocomial |
| Escherichia coli | Líquido pleural | NAC |
| Hemophilus influenzae | Espuito | NAC |
| Hemophilus influenzae | Espuito | NAC |
| P. aeruginosa+Acinetobacter | BAS/esputo | Nosocomial |
| Pseudomona aeruginosa+Gemella | PAP | NAC |
| Pseudomona+enterococo | Espuito/BAS/sangre | Nosocomial |
| Pseudomonas aeruginosa | Espuito | NAC |
| Pseudomonas aeruginosa | Espuito | Nosocomial |
| Pseudomonas aeruginosa | BAS/CTO | NAC |
| Pseudomonas aeruginosa | BAS | Nosocomial |
| Pseudomonas aeruginosa | BAS | NAC |
| Pseudomonas aeruginosa | Espuito | NAC |
| Pseudomonas aeruginosa | Espuito | NAC |
| S. pneumoniae+H influenzae | BAS | NAC |
| S. pneumoniae+P. aeruginosa | BAS/sangre | NAC |
| Staphylococcus aureus | BAS/BAL | NAC |
| Staphylococcus aureus | BAS/sangre | Nosocomial |
| Streptococcus pneumoniae | BAS | NAC |
| Streptococcus pneumoniae | Espuito | NAC |
| Streptococcus pneumoniae | Espuito | NAC |
| Xantomona maltophila | Espuito | Nosocomial |

BAS = broncoaspirado obtenido mediante Fibrobroncoscopia. BAL = Lavado broncoalveolar. CTO= cepillo telescopado ocluido. PAP = punción aspirado pulmonar. NAC = Neumonía adquirida en la comunidad

La mayoría de estos casos de neumonía de la comunidad, precisaron ingreso hospitalario: 19/25 (76%) en el grupo de intervención y 27/33 (81%) en el grupo control ($p=0,59$). La duración de la estancia era más baja entre los pacientes vacunados, aunque la diferencia no alcanzaba un valor estadísticamente significativo: mediana (rango intercuartílico) 9,5 (6,5-17,0) vs. 12 (8,0-20,0) días, $p=0,16$. Finalmente el número total de días de hospitalización debido a neumonía de la comunidad era de 242 en el grupo de intervención y 412 días en el grupo control.

4.2. Neumonía neumocócica

El *Streptococcus pneumoniae* se aisló en cinco pacientes con neumonía del grupo control, y en ninguno del grupo de intervención (test de Fisher, $p=0,03$). En tres casos se detectó como el único organismo aislado, y en los otros dos, además se aislaron *Haemophilus influenzae* en un caso y *Pseudomonas aeruginosa* en otro. El neumococo se aisló a partir del esputo en dos casos, y de secreción bronquial obtenida por fibrobroncoscopia en los otros tres. No hubo casos de infección neumocócica bacteriémica.

4.3. Tiempo hasta el primer episodio de neumonía

Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier para las NAC, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control (long rank test= 1.15, $p=0,28$, **Figura 1**), en el grupo total de los 596 pacientes, aunque había diferencias en los subgrupos predefinidos de los pacientes.

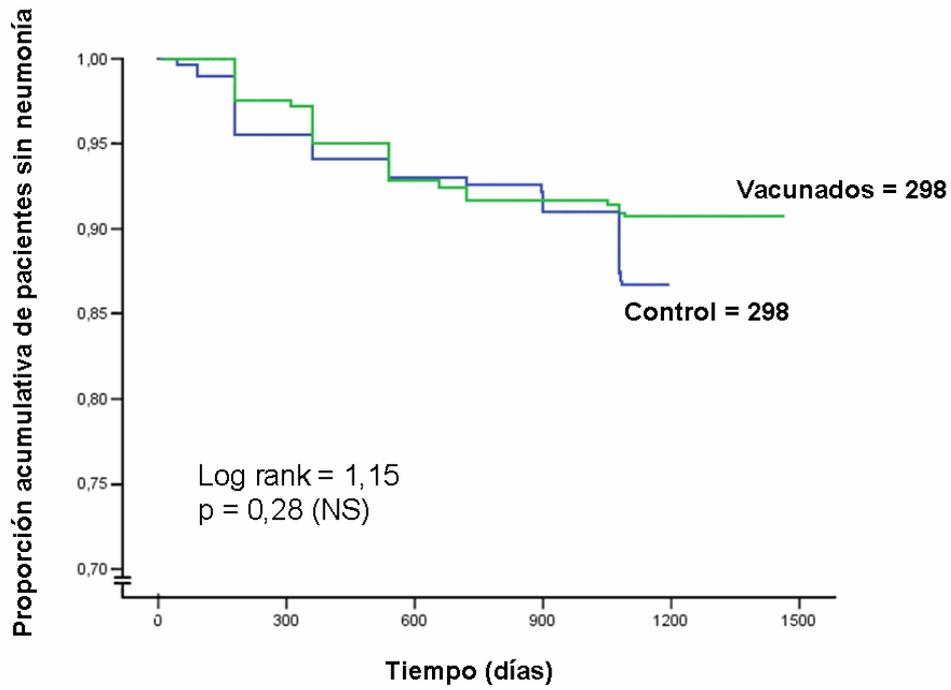


Figura 1. Curva de supervivencia Kaplan-Meier mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes sin neumonía durante el periodo de seguimiento.

4.4. Incidencia de Neumonía y eficacia de la vacuna.

La incidencia global de neumonía (NAC y nosocomial) en pacientes con EPOC era de 55,1 por 1000 pacientes con EPOC por año. La incidencia de NAC era de 47,6 por 1000 pacientes con EPOC por año (46,3 en el grupo de intervención, 49,0 en el grupo control). La **Tabla 6** muestra la incidencia de neumonía ajustada a la edad y a la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. La incidencia de neumonía neumocócica no bacteriémica era de 313 por 100.000 pacientes con EPOC por año.

Tabla 6. Incidencia de NAC por 1000 casos de EPOC por año, ajustada a la edad y obstrucción bronquial

| | NAC | Personas por año | Tasa (x 1.000 EPOC-año) |
|----------------|-----|------------------|-------------------------|
| Global | 76 | 1597.3 | 47.6 |
| Grupo Vacunado | 37 | 798.6 | 46.3 |
| Grupo Control | 39 | 795.7 | 49.0 |
| < 65 años | 23 | 569.3 | 40.4 |
| ≥ 65 años | 53 | 1026.9 | 51.6 |
| FEV1<40% | 41 | 644.5 | 63.6 |
| FEV1≥40% | 35 | 952.0 | 36.8 |

NAC: Neumonía adquirida de la comunidad; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, expresado como porcentaje del teórico.

La **Tabla 7** muestra el análisis univariante de los resultados y la eficacia de la vacuna antineumocócica para prevenir neumonías. En el grupo total de pacientes con EPOC era del 24% (IC 95%, -24 a 54; p= 0,333).

La eficacia aumentó en el subgrupo de pacientes más jóvenes (menores de 65 años: edad media \pm DS: 56,6 \pm 7,1 años; rango: 30-64 años) hasta un 76% (IC 95%, 20 a 93; $p=0,013$) y en los que presentaban una obstrucción bronquial más severa hasta un 48% (95%, IC, -7 a 80; $p=0,076$).

Tabla 7. Número de pacientes con NAC (1^{er} episodio) en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado mostrando la eficacia de la vacuna antineumocócica de 23 serotipos

| NAC-PN | Grupo Vacunado | | Grupo Control | | Eficacia de la Vacuna | | | NNT | |
|------------------------|----------------|-----|---------------|-----|-----------------------|------------|-------|-----|---------|
| | n | N | n | N | % | IC 95% | p | n | IC 95% |
| Todos los pacientes | 25 | 298 | 33 | 298 | 24 | (-24, 54) | 0,333 | | |
| <65 años | 3 | 91 | 16 | 116 | 76 | (20, 93) | 0,013 | 10 | (6, 31) |
| ≥ 65 años | 22 | 207 | 17 | 182 | -14 | (-107, 38) | 0,801 | | |
| FEV1<40% | 12 | 132 | 20 | 114 | 48 | (-7, 80) | 0,076 | | |
| FEV1 \geq 40% | 13 | 166 | 13 | 184 | -11 | (-132,47) | 0,945 | | |
| Edad<65años y FEV1<40% | 1 | 46 | 10 | 40 | 91 | (35, 99) | 0,002 | 3 | (2, 4) |
| Neumonía Neumocócica | 0 | 298 | 5 | 298 | | | 0,061 | | |

NAC-PN= Neumonía adquirida en la comunidad de etiología desconocida y neumocócica. Eficacia de la Vacuna = $1-RR \times 100$. NNT= Número necesario de pacientes a tratar. El valor de la p (2 colas). El valor de la p para Neumonía Neumocócica es 0,06, usando el test exacto de Fisher (2 colas) y 0,03 (una cola). Este ultimo valor de la p es muy similar al obtenido con el test de multiregresión logística ($p=0,025$; curvas de Kaplan-Meier).

El grupo de pacientes mas viejos (≥ 65 años), tenía una edad media \pm DS de $72,5 \pm 5,1$ años; rango: 65-88 años).

En el subgrupo de los pacientes más jóvenes y con mayor obstrucción al flujo aéreo, la eficacia aumentaba hasta el 91% (IC 95%, 35 a 99; $p=0,002$), con un número necesario de pacientes a tratar de 3 pacientes con EPOC (IC 95%, 2 a 4); es decir que con vacunar a 3 pacientes de estas características estaríamos evitando un episodio de neumonía en este grupo.

El riesgo relativo (RR) y la eficacia de la vacuna no se pudo calcular en los casos de neumonías neumocócicas puesto que no hubo casos de estas características (con aislamiento de neumococos) en el grupo de intervención, por lo que ambos grupos solo pudieron ser comparados mediante el análisis de la supervivencia. Según este análisis, las curvas de Kaplan-Meier para neumonía neumocócica muestran una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de intervención y control (log rank test = 5,03; $p=0,0250$)

En la **Figura 2**, la curva de supervivencia de Kaplan Meier muestra el porcentaje acumulativo de pacientes menores de 65 años sin neumonía (de etiología desconocida y neumocócica) a lo largo del tiempo, para ambos grupos, el de intervención y control (log rank test = 6,68; $p=0,0097$).

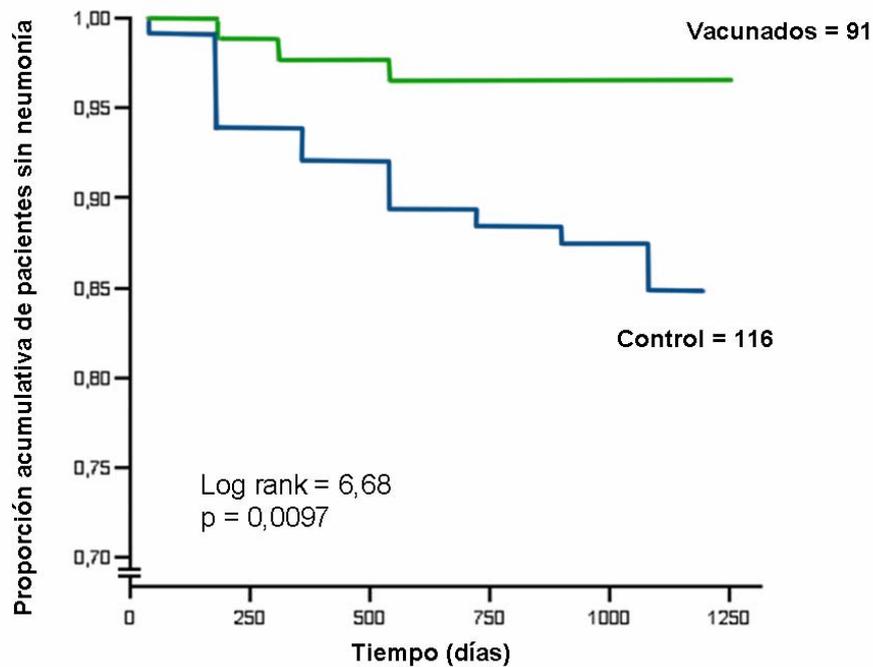


Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes menores de 65 años sin neumonía durante el periodo de seguimiento.

La **Figura 3**, muestra la curva de Kaplan Meier para pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo ($FEV_1 < 40\%$ del teórico), con el porcentaje acumulativo de neumonías para ambos grupos (log rank test = 3.85; $p=0,049$).

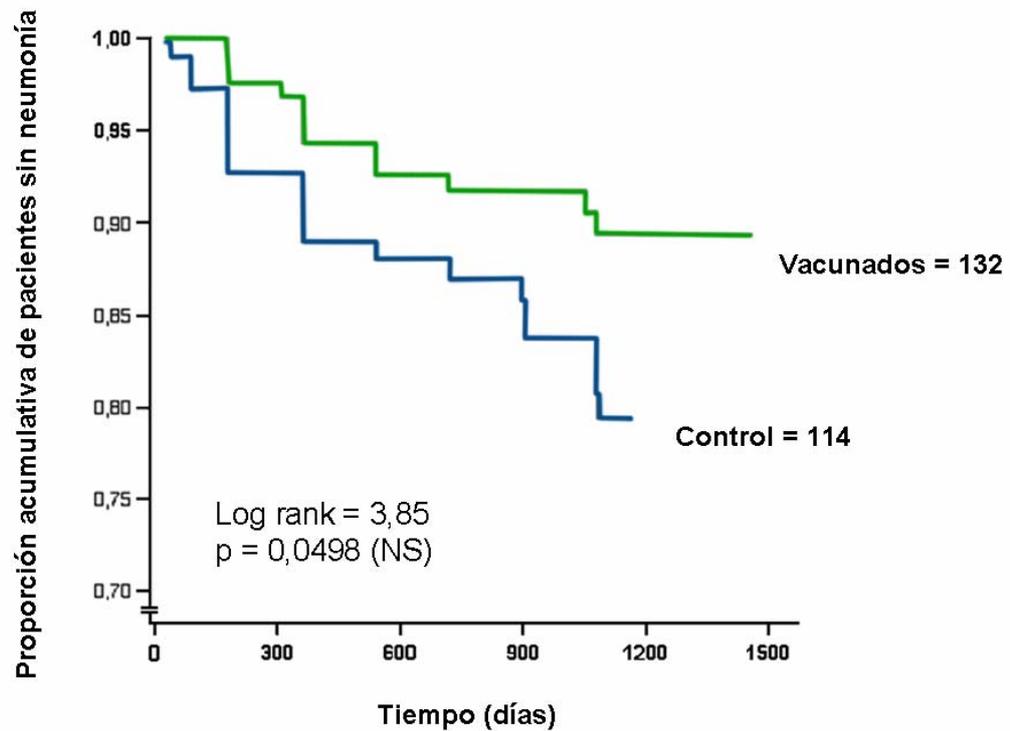


Figura 3. Curva de supervivencia Kaplan-Meier mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 40\%$) sin neumonía durante el periodo de seguimiento.

En el análisis multivariante de regresión de Cox (**figura 4**), el RR de presentar una neumonía se ajustó de acuerdo a la edad (<65 años ó ≥ 65 años) (**Tabla 8**), la gravedad de la obstrucción (FEV1 < 40% ó FEV1 ≥ 40%) y la interacción de la edad con la vacuna.

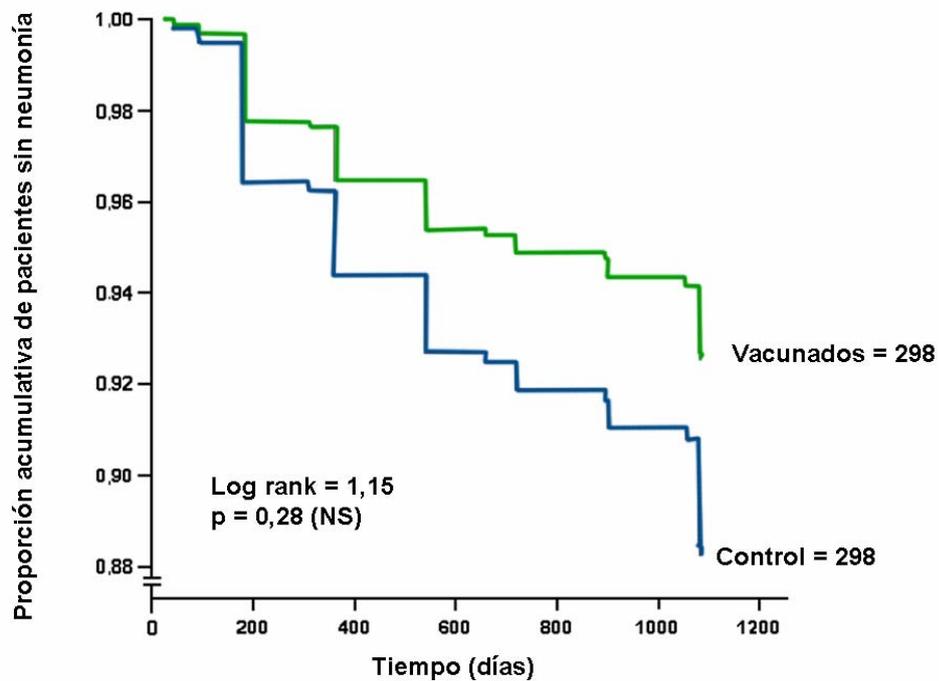


Figura 4. Análisis multivariante de regresión de Cox mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes con EPOC sin neumonía ajustado a la edad y a la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo durante el periodo de seguimiento.

Esta interacción significa que la eficacia de la vacuna depende de la edad de los pacientes: No hubo eficacia en los sujetos mayores (≥ 65 años); sin embargo los pacientes más jóvenes (< 65 años) que fueron vacunados tenían una probabilidad de desarrollar una neumonía cinco veces menor que los pacientes con EPOC no vacunados de su misma edad y grado de obstrucción bronquial (RR, 0,20; IC 95% 0,06 a 0,68; $p=0,01$). Otro factor de riesgo para desarrollar neumonía fue el grado de la obstrucción al flujo aéreo (FEV1 $< 40\%$), (RR, 2,03; IC 95% 1,21 a 3,41; $p=0,008$). Cuando el modelo se estratificó por la edad, se obtuvieron resultados similares, se obtuvo un modelo para pacientes $<$ de 65 años y otro para los ≥ 65 años (**Tabla 8**). Para los pacientes más jóvenes el modelo es muy similar al modelo global previamente descrito, sin embargo, para los pacientes mayores no había indicios de eficacia de la vacuna (RR, 1,53; IC 95% 0,61 a 2,17; $p=0,66$).

| Tabla 8. Variables seleccionadas con el Modelo de Regresión de Cox | | | | |
|--|------|------|----------|----------|
| | | | IC 95% | |
| | p | RR | Inferior | Superior |
| Vacunados (0=no/1=si) | 0,01 | 0,20 | 0,06 | 0,68 |
| Edad: (0= <65 / 1= ≥ 65 años) | 0,23 | 0,66 | 0,33 | 1,31 |
| Obstrucción severa al flujo aéreo (0=no/1=si) | 0,01 | 2,03 | 1,21 | 3,41 |
| Edad*Vacunados | 0,01 | 5,82 | 1,45 | 23,34 |

4.5. Mortalidad

No hubo diferencias en la tasa de mortalidad entre ambos grupos, que fue alrededor del 19%. La principal causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria en 34 casos, seguida de las enfermedades cardiovasculares en 29 casos, cáncer detectado durante el seguimiento en 21 pacientes (11 de estos eran carcinomas pulmonares), 13 fallecieron debido a infecciones (12 por neumonías, una de ellas debida a *S. pneumoniae*), 11 debido a causas gastrointestinales, cinco a otras causas (uno por golpe de calor, dos por insuficiencia renal y dos por suicidio) y dos debido a causas desconocidas. Los factores que influyeron en la tasa de mortalidad entre nuestros pacientes eran la edad (RR 1,05, IC 95% 1,03 a 1,08; $p < 0,001$), porcentaje del FEV1 teórico (RR 0,97, IC 95% 0,95 a 0,98; $p < 0,001$), tabaquismo activo (RR 1,67, IC 95% 1,08 a 2,60; $p = 0,022$) y la presencia de neoplasia (RR 6,54, IC 95% 4,15 a 10,23; $p < 0,001$). La mortalidad en los pacientes con EPOC que presentaron cualquier tipo de neumonía (NAC y nosocomial) era de 50,8 por 1000 pacientes por año (y de 34,4 en los que presentaron NAC).

4.6. Características de los pacientes con EPOC con y sin Neumonía

La distribución de los pacientes con neumonía en función del grado de EPOC valorado por el FEV1, era la siguiente: en 9 pacientes leve (12%), en 24 moderados (32%) y en 42 grave (56%).

Las características demográficas y de función pulmonar se recogen en la **Tabla 9** Los pacientes que presentaron neumonía eran

| Tabla 9. Características demográficas y de función pulmonar en enfermos de EPOC con y sin Neumonía | | | |
|--|-------------------|-----------------------|--------|
| | Neumonía N= 75 | No neumonía N= 521 | P* |
| Edad | 70,0 (63,4, 76.4) | 67,9 (61,2, 73,2) | 0,020 |
| Sexo (H/M) | 73/2 | 492/29 | 0,226 |
| IMC | 27,1 (23,5, 30,5) | 29,1 (25,8, 32.7) | 0,003 |
| FVC (l) | 2.0 (1.6, 2.5) | 2.1 (1.6, 2.6) | 0,310 |
| FVC% | 59 (47, 73) | 63 (51, 74) | 0,245 |
| FEV1 (l) | 0.9 (0.7, 1.3) | 1.1 (0.8, 1.4) | 0,011 |
| FEV1% | 38 (29, 51) | 43 (33, 55) | 0,043 |
| FEV1%FVC | 51 (44, 60) | 55 (45, 64) | 0,034 |
| VANP-23 | 38 (50,7%) | 260 (49,9%) | 1,000 |
| Fumador activo | 14 (18,7%) | 128 (24,6%) | 0,329 |
| Enfermedad neoplásica | 6 (8%) | 28 (5,4%) | 0,515 |
| Hepatopatía | 1 (1,3%) | 1 (0,2%) | 0,596 |
| ICC | 29 (38,7%) | 133 (25,5%) | 0,024 |
| Enfermedad cerebrovascular | 3 (4%) | 7 (1,3%) | 0,2331 |

IMC: índice de masa corporal. VANP-23: vacunación con vacuna polisacárida antineumocócica de 23 serotipos. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. Valores expresados como mediana (Rango intercuartílico 25, 75). Valores de p obtenidos mediante el test de Fisher y Wilcoxon

significativamente de mayor edad, tenían un menor índice de masa corporal y mayor limitación al flujo aéreo (menor FEV1 expresado en litros y como porcentaje del teórico y menor FEV1/FVC).

De la comorbilidad considerada de acuerdo con los criterios de Fine y los criterios de exclusión de nuestro estudio (se consideran pacientes inmunocompetentes), sólo hubo diferencias significativa en la presencia de insuficiencia cardiaca y los pacientes que desarrollaron neumonía; el resto de variables recogidas no fueron significativas. El análisis multivariante, que se muestra en la **Tabla 10**, confirma la influencia de cada uno de los parámetros significativos en el análisis univariante. Ninguno de los 12 casos de neumonía nosocomial halladas en el estudio se incluyeron en el análisis de gravedad.

| Tabla 10. Resultados del análisis multivariante en una cohorte de pacientes con EPOC para desarrollar neumonía | | | | |
|--|-------|-------|-----------|----------|
| Variables | p | OR | IC 95.0 % | |
| | | | Inferior | Superior |
| Edad (años) | 0,014 | 1,038 | 1,008 | 1,069 |
| IMC | 0,023 | 0,945 | 0,900 | 0,992 |
| ICC(1) | 0,051 | 1,679 | 0,998 | 2,825 |
| FEV1 \leq 40% | 0,021 | 1,821 | 1,096 | 3,026 |

IMC: índice de masa corporal. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. FEV1 expresado como porcentaje del teórico inferior o igual al 40%.

Al analizar la distribución de los pacientes con NAC por grupo de riesgo del PSI se observó que el 18,4% (14/76) pertenecía a los grupos I y II, el 26,3% (20/76) al grupo III, el 36,8% (28/76) al grupo IV y el 18,4%

restante (14/76) al grupo V. Se trataron en el hospital 4 de los 14 pacientes con neumonías de los grupos I y II, 16 de los 20 del grupo III, 27 de los 28 del grupo IV y la totalidad del grupo V.

De los factores no contemplados en el PSI que nosotros incluimos en nuestro análisis, no se asociaron a mayor riesgo de muerte el tabaquismo activo, el hábito enólico o el tratamiento con corticoides sistémicos. Igualmente no hubo diferencias significativas en la mortalidad en los casos de neumonía cavitada. Sí se encontró que la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron afectación radiológica mayor de un lóbulo (OR= 4,17; IC del 95%, 1,09-15,89; p=0,04), sepsis (OR= 20; IC del 95%, 2,46-199,38; p=0,002) o los que requirieron durante su estancia ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva (OR=23,45; IC del 95%, 5,08-108,07; p=0,00004).

Fallecieron 11 de los 88 pacientes con EPOC que tuvieron neumonía, lo que supone una mortalidad global del 12,5%. La mortalidad de las NAC fue del 8% (6/76), y las de las neumonías nosocomiales del 42%(5/12); es decir, el riesgo de muerte en los casos de adquisición nosocomial fue de casi 7 veces mayor que en los adquiridos en la comunidad (OR=6,67; IC del 95%, 1,65-26,93). Según la etiología la mortalidad fue del 4,6% (3/65) en las producidas por germen desconocido, del 21,4% (3/14) en las causadas por bacilos gramnegativos, del 20% (1/5) en las neumocócicas y del 100% en las de etiología estafilocócica (2/2) y fúngica (2/2). Al analizar la mortalidad de las NAC según el grupo de riesgo del PSI, se encontró que fue del 0% en

los grupos I, II y III, del 3,5% (1/28) en el grupo IV y del 35,7% (5/14) en el grupo V.

DISCUSIÓN

5. DISCUSION:

Este estudio demuestra que la eficacia protectora de la VANP de 23 serotipos, en pacientes inmunocompetentes diagnosticados de EPOC, previene la neumonía clínica-radiológicamente comprobada y está en relación con dos factores: la edad de los pacientes y la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. En los pacientes menores de 65 años, la eficacia de la vacuna era del 76% (IC 95%, 20 a 93) y si estos pacientes tenían además una obstrucción grave al flujo aéreo (<40%), la eficacia de la VANP aumentaba a un 91% (IC 95%, 35 a 99).

No hubo aislamiento de *S. pneumoniae* en los pacientes con neumonía del grupo de intervención y no se detectaron casos de bacteriemia neumocócica en el grupo control; esto no es sorprendente teniendo en cuenta que la bacteriemia neumocócica solo se produce en el 5-20% de las neumonías neumocócicas^{84,140}. Los ensayos clínicos y metaanálisis más relevantes coinciden en demostrar la eficacia de la vacuna en la prevención de neumonía neumocócica invasiva; sin embargo, existen múltiples ensayos clínicos^{148,149,150,151,52} prospectivos sobre la eficacia de la VANP en ancianos y personas de alto riesgo que han sido incapaces de demostrar una reducción del riesgo de neumonía en los pacientes que han recibido la VANP. Existe un estudio realizado por Nichol¹⁷³ de cohortes retrospectivo en 1898 ancianos con enfermedad pulmonar crónica que demostró en los pacientes que recibieron la VANP, una reducción significativa de la hospitalización por neumonía y de mortalidad con el efecto adicional de la vacunación antigripal (RR, 0,57;

IC 95%, 0,38 a 0,84) ; Posteriormente Hedlund¹⁷⁴ en un estudio de cohortes prospectivo que incluía a población de 65 años o mayor en Estocolmo, mostró una reducción en la incidencia de los ingresos hospitalarios durante un año después de la campaña de vacunación antigripal y antineumocócica, ajustada por sexo y edad. La razón de la existencia de estos hallazgos tan dispares puede deberse a las diferencias en la población incluida en los estudios, a la prevalencia y al diagnóstico de las neumonías neumocócicas no bacteriémicas, al patrón del uso de la vacuna, o al método utilizado en la comprobación del estado de vacunación de los sujetos¹⁵⁴.

La incidencia de NAC que requiere hospitalización es de 2,7 por 1000 personas, esto aumenta con la edad a un 10,1 por 1000 para personas mayores de 65 años¹⁴⁴. Un reciente estudio español publica que el riesgo relativo de desarrollar una neumonía en pacientes diagnosticados de EPOC es de 4,7 veces mayor que en la población general de 65 años¹⁸². El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido la demostración de la alta incidencia de NAC en los pacientes con EPOC; siendo ésta el doble a la de la población general ajustada por la edad. La incidencia global de 55,1 neumonías por 1000 pacientes con EPOC por año es muy superior a la descrita en la población general, en especial si se tiene en cuenta que a la edad en que los pacientes con EPOC desarrollan neumonía, la incidencia de neumonía estimada en la población general es de aproximadamente la mitad¹⁸³. La tasa de incidencia global de NAC en nuestros pacientes con EPOC fue de 47,6

episodios por 1000 sujetos con EPOC-año, lo que corresponde a la esperada. Esta incidencia aumenta significativamente en los pacientes mayores de 65 años con EPOC (51,6 por 1000 EPOC-año). Igualmente, se ha encontrado una gran incidencia de neumonía entre los pacientes con grave obstrucción bronquial ($FEV_1 < 40\%$), (63,6 por 1000 EPOC-año), lo que podría explicarse por el mayor deterioro de los mecanismos de defensas pulmonares, que condiciona la obstrucción bronquial permanente. Así pues, nuestro estudio, pone de manifiesto que los pacientes con EPOC con una grave obstrucción de la vía aérea tenían casi el doble de probabilidades de presentar una neumonía, comparado con los pacientes con EPOC y menor obstrucción bronquial (OR=1,82; IC 95%, 1,096 a 3,026; $p=0,0021$), además, en este último grupo, la vacuna muestra su eficacia en la prevención de neumonías tanto neumocócicas como de etiología desconocida.

Es muy improbable que hubiera algún error en omitir las neumonías nosocomiales de etiología neumocócica en el análisis, teniendo en cuenta, que el *S. pneumoniae* se aísla sólo en un 5% de las infecciones nosocomiales de cualquier origen¹⁸⁴. Hemos excluido los casos de etiología conocida no neumocócica, dado que las infecciones mixtas se producen en alrededor de un 2% de los casos¹⁴⁴. Así pues, esto reducía en parte el número de casos de neumonías para el análisis, pero por otro lado, nos daba más certeza del verdadero número de posibles neumonías neumocócicas no bacteriémicas; no obstante, todos los casos de neumonías estaban radiológicamente comprobados, incluyendo los

episodios de los pacientes ambulatorios, por lo que la posibilidad de pérdida de episodios neumónicos ambulatorios ha sido nula. La mayoría de las neumonías eran de etiología desconocida, pero la disminución de estos episodios de neumonías en el grupo de intervención, apoya la sospecha de que algunas de éstas pudieran deberse al *S. pneumoniae*. Los estudios prospectivos^{185,186,187,188,189} realizados sobre la etiología de la NAC^{190,191,192,58,53} en algunos países europeos^{193,194,195,196,197,198,54, 199,200} establecen que aproximadamente diez patógenos^{201,202,203,204,205,206,207,208,} microbianos diferentes^{209,210,211,212,213,214,215} causan habitualmente la NAC. La frecuencia de estos microorganismos en Europa es similar en la mayoría de los países^{216, 217, 218, 219, 220, 221, 222}, aunque hay algunas diferencias geográficas, al igual que también son frecuentes las diferencias según la gravedad de la enfermedad, sugiriendo algunos de estos estudios que la mayoría de los casos de etiología desconocida serían casos no detectados de infección neumocócica, esto se basa en la similitud de la clínica y los hallazgos de laboratorio que presentan estos casos de etiología desconocida con los casos de infección neumocócica comprobada²²³ y en la capacidad de encontrar la evidencia de infección neumocócica por encima del 75% de los casos si se realiza una investigación exhaustiva²⁰⁵. El primer estudio microbiológico de pacientes con neumonías realizado por Weischselbaum's hace más de 100 años²²⁴, observó que en 129 casos de neumonías, 94 eran debidas al *S. pneumoniae*, nueve a *Klebsiella* y 5 a *Staphylococcus aureus*, desde entonces, aunque se han identificado nuevos patógenos, el *S.*

pneumoniae continua siendo el número uno en la etiología de la NAC. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la filiación de las neumonías no es posible en muchos casos, asumimos que gran parte de las neumonías cuya etiología es desconocida podrían ser neumocócicas. Todas estas discrepancias podrían ser solventadas en un futuro próximo con el uso más amplio de técnicas recientemente introducidas con alta sensibilidad y especificidad como el test de antigenuria para *S. pneumoniae* que permite un diagnóstico rápido y fiable de las neumonías por *S. pneumoniae*.

Aunque la etiología encontrada en nuestros pacientes con frecuencia era desconocida, había un número no despreciable de neumonías por bacilos Gram negativos. Este hecho podría estar justificado porque muchas de ellas eran de adquisición hospitalaria, y a estos pacientes debido a su plurimorbilidad y mayor gravedad, tal vez eran subsidiarios de más pruebas invasivas encaminadas a llegar a un diagnóstico etiológico a juicio de su médico responsable.

Aunque hay muchos estudios que valoran la efectividad de la vacuna antineumocócica en diferentes poblaciones, hay pocos ensayos realizados en pacientes con EPOC. Leech¹⁶¹, administró la VANP de 14 serotipos a pacientes con un FEV1 inferior a 1,5 litros y durante un seguimiento de 2 años, valoró la aparición de neumonía y otra serie de parámetros secundarios como mortalidad, admisión en el hospital, visitas a urgencias y estancia hospitalaria. No encontró diferencias significativas en ninguna de estas variables entre ambos grupos; lo que se atribuye al escaso número de pacientes incluidos en la serie junto con la baja tasa de

bacteriemia neumocócica. Más tarde Franzen¹⁷⁵, realizó un estudio prospectivo sobre una pequeña muestra de 65 pacientes con enfisema grave y/o bronquitis crónica evolucionada, y después de un año de seguimiento, encontraron una reducción en el número de neumonías, comparado con el año previo a la vacunación. Pero quizás, el estudio más representativo sea el estudio retrospectivo de Nichol¹⁷³ que involucra a 1898 pacientes con los códigos ICD-9-CM 480 a 487 (que incluye además de la bronquitis crónica a otras enfermedades como asma bronquial, bronquiectasias y fibrosis), dando lugar a una muestra menos homogénea que la nuestra. Nuestro estudio analizó la eficacia de la VANP de 23 serotipos en una cohorte homogénea de pacientes con diagnóstico clínico y espirométrico de EPOC. Establecimos la diferencia en la incidencia de neumonía en relación al grado de obstrucción al flujo aéreo en estos pacientes con EPOC, observando una incidencia de neumonía de casi el doble comparada con los pacientes con moderada obstrucción al flujo aéreo, y mostrando así mismo, en el análisis de la eficacia de la VANP en relación al grado de obstrucción, una tendencia beneficiosa de la VANP en estos pacientes con obstrucción grave del flujo aéreo. Por esta razón, recomendamos la administración de la VANP de 23 serotipos en este subgrupo de pacientes, independientemente del análisis de coste-efectividad citado¹⁷³. La mayoría de los pacientes con EPOC que sufren una NAC (76% y 81% en el grupo de intervención y control respectivamente), requieren ingreso hospitalario, con estancias hospitalarias más prolongadas y con el consiguiente elevado coste

médico. Así pues, el bajo coste de una intervención como es la vacunación, que tiende a reducir la incidencia de neumonías resultaría costo-efectivo.

En nuestro estudio, entre otros factores que condicionaban la aparición de las neumonías en estos pacientes, estaba la presencia de la enfermedad cardiaca y un menor índice de masa corporal (IMC). Se sabe que la presencia de insuficiencia cardiaca es un factor predisponente para la aparición de neumonía²²⁵, y el IMC se ha relacionado como un factor de mal pronóstico independiente de la obstrucción de la vía aérea en los pacientes con EPOC²²⁶. Hay que tener en cuenta que existe un cierto sesgo en nuestro estudio, ya que se seleccionó a pacientes inmunocompetentes, si bien a lo largo del tiempo de seguimiento aparecieron neoplasias en un número de pacientes no despreciable. Se desconoce si al considerar otros factores que condicionen mayor inmunodepresión como insuficiencia renal, neoplasia etc. el peso de la obstrucción bronquial se vería disminuido o enmascarado, sobre todo en pacientes con plurimorbilidad, como es habitual por encima de cierta edad. De hecho, en un estudio realizado por Saldías y cols²²⁷, se halló que la presencia de comorbilidad múltiple fue más frecuente en personas de edad avanzada que en adultos jóvenes.

Otro dato significativo de nuestro estudio, es que más de la mitad de los pacientes con EPOC que presentaron NAC pertenecían a los grupos IV y V de riesgo de Fine, concretamente el 55,2% (42/76). Los pacientes del grupo V y los que sufrieron neumonías nosocomiales

tuvieron una mortalidad muy elevada, del 35,7% y del 42% respectivamente. Por último, algunos factores no contemplados en el PSI, como son la afectación radiológica mayor de un lóbulo, la presencia de sepsis y la necesidad de ventilación mecánica durante el ingreso, invasiva ó no invasiva, determinaron en nuestros pacientes con EPOC un mayor riesgo de muerte.

Estos resultados difieren de los publicados en otras series; en el trabajo de Ruiz y cols²²⁸, donde se comparan las NAC ocurridas en pacientes con EPOC y en pacientes sin obstrucción bronquial, se encuentran clases de riesgo más elevadas en los primeros, pero sin que este hecho se refleje en diferencias en cuanto a la mortalidad. Por otra parte, la mortalidad descrita en los pacientes que se incluyen dentro del grupo V de riesgo es del 27%⁶⁴, mientras que la observada en nuestra serie es del 38,5%. Sin embargo, la mortalidad global por neumonía en nuestra serie es de 12,5%, es decir superponible a la máxima observada en la población. Un ítem que no se ha incluido en el estudio y que condiciona igualmente un mayor riesgo de muerte es la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos, relacionada a su vez con una puntuación más alta en la escala de Fine y mayor número de complicaciones²²⁹.

La ingesta de alcohol es un factor no contemplado en el PSI y que no ha influido en nuestros pacientes, aunque hay estudios como el de Ruiz y cols²²⁸, que demuestran una asociación entre una ingesta de alcohol mayor de 80g/día y una mayor mortalidad de las NAC. Entre otros

factores no incluidos en el PSI, El-Sohl y cols²³⁰ obtienen resultados similares a los nuestros en cuanto al incremento de la mortalidad en presencia de sepsis y de afectación radiológica multilobular, aunque hay que tener en cuenta, que este trabajo se llevó a cabo en ancianos con edad igual o mayor de 75 años, y cuya mortalidad global fue del 54,8%. En un estudio llevado a cabo por Menendez y cols²³¹, se observó una relación directa entre la mortalidad por NAC y el fallo del tratamiento, que a su vez estaba relacionado con la clase de riesgo o la afectación multilobular. Sin embargo, la EPOC no resultó ser un factor de riesgo para el fallo del tratamiento, por lo que en este estudio no supone un factor determinante de mayor mortalidad.

En nuestro estudio la VANP de 23 polisacáridos no influyó en la mortalidad de los pacientes, que fue similar en cuanto a tasa y causas entre ambos grupos. Aunque es cierto que hubo una muerte debida a neumonía neumocócica en el grupo control, esto no fue suficiente para generar una diferencia entre ambos grupos. Nichols y Hedlund encontraron una reducción en la mortalidad en los pacientes que recibieron la VANP, lo que podía ser exclusivamente explicado por una reducción en la mortalidad específica por neumonía de etiología neumocócica, pero también es verdad que estos dos estudios no estratificaron la mortalidad categóricamente, lo que implica que otros factores no controlados pudieran haber influido en la mortalidad de estos pacientes.

Sin embargo, uno de los aspectos que no se pudo estudiar

adecuadamente fue la relación de la mortalidad con la etiología, ya que el número de pacientes con etiología conocida fue bajo. Según la guía de la asociación iberoamericana del tórax (ALAT)²³², la mortalidad de las neumonías causadas por enterobacterias o estafilococos puede llegar hasta el 35%, mientras que en nuestra serie la mortalidad observada por bacilos gramnegativos fue del 21% (3/14) y del 100% (2/2), en las de etiología estafilocócica.

Por tanto, creemos que son necesarios más estudios, para poder determinar si la EPOC por sí sola, o al menos en caso de enfermedad grave, constituye un factor condicionante de mayor mortalidad, y por lo tanto, susceptible de ser considerado en una escala de riesgo, ya que los trabajos publicados hasta el momento, son insuficientes y ofrecen resultados dispares. Así en función de la clase de riesgo, los pacientes pueden pertenecer a uno u otro grupo, lo que supone que tengan una consideración distinta tanto a la hora de establecer un tratamiento, como de requerir un ingreso hospitalario^{233,234}.

Una de las limitaciones considerables a resaltar en nuestro estudio, es la ausencia de un grupo placebo con doble ciego; sin embargo, es poco probable que esta limitación influya en los resultados puesto que el estudio se desarrolló dado que el estado de vacunación del paciente estaba guardado en una base de datos encriptada y no estaba recogido en la historia clínica del paciente. El investigador principal del estudio, era la única persona con acceso a esta base de datos, pero no participó en el seguimiento ni en la detección de los eventos. Esta tarea

fue llevada a cabo por los médicos que realizaron el seguimiento y que desconocían el grupo al que pertenecían los pacientes y además tenían instrucciones expresas de no preguntar a los pacientes su estado de vacunación. Además de lo anterior, durante el tiempo de seguimiento, la mayor parte de los pacientes de ambos grupos recibieron la vacuna antigripal de forma anual, lo que suponía un factor de confusión para la mayoría de ellos, muchos ancianos y residentes en el área rural, por lo que probablemente desconocían su propio estado de vacunación antineumocócica durante los tres años de seguimiento.

Concluyendo, la VANP, debería ser administrada a los pacientes diagnosticados de EPOC con menos de 65 años, especialmente si estos tienen una grave obstrucción al flujo aéreo. Esta vacunación podría evitar episodios de neumonía neumocócica frecuentemente etiquetados de “neumonía de etiología desconocida”. En un futuro, serían necesarios más estudios con mayor tamaño muestral que permitan detectar el efecto de la VANP en la población anciana y en pacientes con EPOC con menor obstrucción al flujo aéreo. Por otra parte serán forzosos más estudios encaminados a determinar la verdadera incidencia de neumonía neumocócica no bacteriémica, así como a perfeccionar los métodos diagnósticos utilizados para su detección. Todo esto, podría permitir la valoración de la efectividad de la VANP con mayor precisión y considerar, en caso necesario, su posible sustitución por otros tipos de vacunación antineumocócica, como la vacunación conjugada neumocócica proteica¹⁵⁵ u otras vacunas proteicas¹⁵⁶.

RESUMEN

6. RESUMEN DE TESIS

6.1. *Objetivo*

Según el Global Burden of Disease Study, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la quinta enfermedad más común y la cuarta causa de muerte en el mundo y se espera un incremento en las próximas décadas en su prevalencia y tasa de mortalidad. La tasa de enfermedad neumocócica es alta entre estos pacientes; la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa que aumenta sustancialmente la morbi-mortalidad de estos pacientes; la principal etiología de la NAC es el *Streptococcus pneumoniae* hasta en un 43% de los casos. El tratamiento de esta enfermedad incluye en muchos casos la necesidad de hospitalización, aunque los pacientes fallecen a pesar del uso precoz de los antibióticos adecuados. Las cepas de neumococos resistentes están aumentando en todo el mundo, lo que hace que una opción atractiva la prevención de las infecciones neumocócicas mediante la adecuada vacunación. Hay pocos estudios que demuestren eficacia de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VANP) en la prevención de neumonías en pacientes diagnosticados de EPOC; así pues, pensamos que si se consigue reducir la incidencia de neumonía neumocócica en estos pacientes, se disminuirán los ingresos hospitalarios por este motivo, sin efectos secundarios y a un coste aceptablemente bajo. Por tanto, la finalidad de este estudio ha sido evaluar la eficacia clínica de la VANP en la

prevención de neumonía neumocócica en pacientes inmunocompetentes diagnosticados de EPOC.

6.2. Material y método:

Estudio controlado, prospectivo, aleatorizado, iniciado en octubre de 1999 y finalizado en julio de 2004. Inicialmente, se incluyeron 600 pacientes mayores de 18 años inmunocompetentes con diagnóstico espirométrico de EPOC según criterios de SEPAR, con ámbito intra y extrahospitalario pertenecientes al área sanitaria Sur de Sevilla. Se excluyeron del estudio a pacientes que presumiblemente podrían presentar escasa respuesta a la vacuna como: 1) Inmunodeprimidos: pacientes con mieloma u otras enfermedades neoplásicas activas; insuficiencia renal en diálisis; hipogammaglobulinemia; asplenia anatómica o funcional; infección por VIH. 2) Embarazadas. 3) Pacientes que voluntariamente desearon abandonar el estudio. 4) pacientes que a juicio del médico responsable fueran incapaces de colaborar en el estudio. 5) Pacientes con asma bronquial, secuelas extensas de tuberculosis pulmonar, fibrosis pulmonar y neumoconiosis.

De los 600 pacientes incluidos inicialmente en el estudio de forma progresiva fueron aleatorizados en bloques de 20 (10 de cada grupo) a recibir o no la VANP (Pneumo-23[®], Laboratorio Aventis-Pasteur MSD), se excluyeron 4 pacientes por pérdida en el seguimiento. Se incluyeron 596 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico espirométrico de EPOC (edad media $65,8 \pm 9,7$ años), 298 recibieron VANP y se consideran el grupo de intervención y 298 fueron seguidos clínicamente durante el

mismo periodo de tiempo y se consideran el grupo control; todos los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos cada seis meses durante los tres años siguientes al reclutamiento.

La principal variable del estudio fue el primer episodio de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología neumocócica ó de etiología desconocida. La media del tiempo de seguimiento era de 979 días (rango 20-1454 días).

Se diagnosticó Neumonía mediante una clínica compatible y radiografía de tórax con la presencia de un infiltrado no existente previamente. Y la etiología de la misma cuando estuvo disponible. El diagnóstico de neumonía neumocócica se realizó en base al aislamiento del *S. pneumoniae* en cualquier muestra biológica. Ante la presencia de una neumonía, no se realizó ninguna exploración fuera de lo habitual en la práctica clínica diaria a juicio del médico responsable. A todos los pacientes con el diagnóstico de neumonía se les realizó un nuevo control que incluía revisión clínica y radiográfica entre dos y cuatro semanas de la primera visita. Los pacientes que tuvieron NAC se valoraron según el PSI (Pneumonia Severity Index) de forma retrospectiva; valorándose también otras comorbilidades asociadas. Otras variables secundarias eran: la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad debido a neumonía.

El estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 12 para windows y curvas de supervivencia Kaplan-Meier. La eficacia se calculó como $1-RR \times 100$.

6.3. Resultados

Hubo 67 primeros episodios de NAC, 33 en el grupo de intervención y 34 en el grupo control. De éstas NAC, 58 eran por etiología neumocócica ó etiología desconocida (25 en el grupo de intervención y 33 en el grupo control) y son las que se analizaron para estudiar la eficacia de la vacuna.

Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes: sexo, edad, seguimiento total –personas.año-, FVC en litros y porcentaje del teórico, FEV1 en litros y porcentaje del teórico, FEV1/FVC%, gravedad de la obstrucción y grupos de edad (≤ 65 años y >65 años) de ambos grupos eran similares, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

La mayoría de estos casos de NAC, precisaron ingreso hospitalario: 19/25 (76%) en el grupo de intervención y 27/33 (81%) en el grupo control ($p=0,59$). La duración de la estancia era más baja entre los pacientes vacunados, aunque la diferencia no alcanzaba un valor estadísticamente significativo: mediana (rango intercuartílico) 9,5 días (6,5-17,0 días) vs. 12 días (8,0-20,0 días); $p=0,16$. El *Streptococcus pneumoniae* se aisló en cinco pacientes con neumonía del grupo control, y en ninguno del grupo de intervención (test de Fisher, $p=0,03$). No hubo casos de infección neumocócica bacteriémica. Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier para las NAC, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control (long rank test=1,15; $p=0,28$).

La incidencia global de neumonía (NAC y nosocomial) en pacientes con EPOC era de 55,1 por 1000 pacientes con EPOC por año. La incidencia de NAC era de 47,6 por 1000 pacientes con EPOC por año (46,3 en el grupo de intervención, 49,0 en el grupo control). La incidencia de neumonía neumocócica no bacteriémica era de 313 por 100.000 pacientes con EPOC por año.

En el grupo total de pacientes con EPOC la eficacia de la VANP era del 24% (IC 95%, -24 a 54; $p=0,333$). La eficacia aumentó en el subgrupo de pacientes más jóvenes (menores de 65 años) hasta un 76% (IC 95%, 20 a 93; $p=0,013$) y en los que presentaban una obstrucción bronquial más severa según los criterios de gravedad de SEPAR, hasta un 48% (IC 95%, -7 a 80; $p=0,076$). En el subgrupo de los pacientes más jóvenes y con mayor obstrucción al flujo aéreo, la eficacia aumentaba hasta el 91% (IC 95%, 35 a 99; $p=0,002$), con un número necesario de pacientes con EPOC a tratar de 3 (IC 95%, 2 a 4). El análisis multivariante de regresión de Cox, mostró que los pacientes más jóvenes (≤ 65 años) que fueron vacunados tenían una probabilidad de desarrollar una neumonía cinco veces menor que los pacientes con EPOC no vacunados de su misma edad y grado de obstrucción bronquial (RR, 0,20; IC 95% 0,06 a 0,68; $p=0,01$). Otro factor de riesgo para desarrollar neumonía fue el grado de la obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1 < 40\%$), (RR, 2,03; IC 95% 1,21 a 3,41; $p=0,008$). Cuando el modelo se estratificó por la edad, se obtuvieron resultados similares, objetivándose que para los pacientes mayores no había indicios de eficacia de la vacuna (RR, 1,53; IC 95%

0,61 a 2,17; $p=0,66$).

No hubo diferencias en la tasa de mortalidad entre ambos grupos, que fue alrededor del 19%. La principal causa de muerte fue la insuficiencia respiratoria en 34 casos. Los factores que influyeron en la tasa de mortalidad de nuestros pacientes eran la edad (RR 1,05, IC 95% 1,03 a 1,08; $p<0,001$), porcentaje del FEV1 teórico (RR 0,97, IC 95% 0,95 a 0,98; $p<0,001$), tabaquismo activo (RR 1,67, IC 95% 1,08 a 2,60; $p=0,022$) y la presencia de neoplasia (RR 6,54, IC 95% 4,15 a 10,23; $p<0,001$). La mortalidad global debida a neumonía fue de 12,5% (11/88). En los casos de neumonía nosocomial la mortalidad llegaba al 42% (5/12) y en los casos de NAC la mortalidad era de un 7,8% (6/76) (OR: 6,67; IC 95%, 1,65-26,93). La tasa de mortalidad en los pacientes con EPOC que presentaron cualquier tipo de neumonía (NAC y nosocomial) era de 50,8 por 1000 pacientes por año (y de 34,4 en los que presentaron NAC).

La gravedad de la EPOC según el criterio SEPAR en los pacientes que padecieron neumonía se distribuía de la siguiente manera: 9 eran pacientes de grado leve (12%), 24 eran de grado moderado (32%) y 42 eran graves (56%). Según la escala de gravedad de NAC-PSI, 14 episodios correspondían al grupo V, 28 al grupo IV, 20 al grupo III y 14 a los grupos I y II. Al valorar la mortalidad en las NAC según la gravedad, se encontró que la mortalidad en el grupo V fue de un 35,7% (5/14), en el grupo IV del 3,5% (1/28) y nula en el resto de los grupos.

6.4. Conclusiones

Ante los resultados de dicho estudio, la VANP debería de ser

administrada a los pacientes diagnosticados de EPOC con edad menor de 65 años, especialmente si tienen obstrucción severa al flujo aéreo; teniendo en cuenta que hay una elevada incidencia de neumonías en pacientes con EPOC y más de la mitad de las NAC (55,2%) ocurridas en nuestros pacientes con EPOC están dentro de los grupos de riesgo del PSI IV y V.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1 Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: panoply of scientific discovery. *J Infect Dis* 1993; 17: 913-924.

2 Sobradillo V, Miravilles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBEREPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(4):159-66.

3 Higgins MW, Tom T. Incidence, prevalence and mortality: intra- and intercountry difference. En: Hensley MJ, Saunders NA, editors. *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc., 1989; p 23-42.

4 Cox BD. Blood pressure and respiratory function. En: *The health and lifestyle survey. Preliminary report of a nationwide survey of the physical and mental health, attitudes and lifestyle of a random sample of 9003 British adults*. London: Health promotion Research Trust, 1987: p. 17-33.

5 Strachan D. *Epidemiology: A British Perspective*. En: Calverley P, Pride N, editors. *Chronic Obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall, 1995; p. 47-67.

6 Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S27-34

7 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8 (8):1398-420.

8 Crocket AJ, Cranston JM, Moss JR, Alper JH. Trends in Chronic obstructive pulmonary disease mortality in Australia. *Med J Aust* 1994;161:600-3

9 Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3pt 1): 814-8

10 Murray CJL, López AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-3.

11 Zielinski J, Mac Nee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52 (1):43-7

12 Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, Spizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford University Press, 1976.

13 Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Kanus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274: 1852-7.

14 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to understand Prognoses and Preferences for outcomes and Risk of Treatment). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154 (4pt): 959-67

15 Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarettes smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335 (13): 931-7.

16 Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: Results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10 (4): 822-7

17 Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerin L, Di Pede F, et al.

Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (6):1770-7.

18 Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998;7: 41-73

19 Xu X, Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997; 350 (9089): 1431-4.

20 Hoesper JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356 (9238): 1313-7.

21 Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17 (5): 982-94.

22 Gisbert R, Brosa M, Figueras M, Mindán E, Rovira J.. El coste de la enfermedad en España: el coste de las enfermedades cardiovasculares. Merck & Co, Soikos, S.L.1997

23 Miravilles M. Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Cost of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest* 2003; 123:784-91.

24 Miravilles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA, et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:152-8.

25 Sobradillo V, Miravilles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Result of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-9.

26 Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease.

Lancet 1998; 352: 467-673.

27 Miravilles M, Mayordomo C, Artés M, on behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93:173-9.

28 Miravilles M, Murio C, Guerrero T. On behalf of the DAFNE study group. Factors associated with relapse alter ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective Multicenter study in community. *Eur Respir J* 2001;17: 928-33.

29 Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N England J Med* 1969; 280: 397-404.

30 Miravilles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez Agudo L, Nicolau F, Segú JL, On behalf of the EOLO Group. Factors associated with increased risk of exacerbations and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67; 495-501.

31 Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.

32 Miravilles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. On behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002; 121:1449-55.

33 Sethi S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):97-105

34 Taylor DC, Clancy RL, Cripps AW, Butt H, Bartlett L, Murree-Allen K. An alteration in the host-parasite relationship in subjects with chronic bronchitis prone to recurrent episodes of acute bronchitis. *Immunol Cell Biol* 1994;72:143-51

35 Riise GC, Ahstedt S, Larsson S, Enander I, Jones I, Larsson P, et al.

Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell product in bronchial lavage fluid. *Thorax* 1995; 50 (4):360-5.

36 Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJB, Murphy TF et al. Comparison of airway inflammation in a acute bacterial and non-bacterial exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A282

37 American Thoracic Society. Standars for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (Suppl): S77-120.

38 Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD Jr.. Association of viral and mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;121 (2): 225-32

39 Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117 (Suppl): S380-5

40 Boughman RP, Pina E. Infections in acute exacerbations of chronic bronchitis: what are they and how do we know? *Sem Respir Crit Care Med* 2000;21: 87-96

41 Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, 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: 1498-505.

42 Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease: A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20

43 Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev*

Respir Dis 1990;142(5): 1004-8

44 Miravilles 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. *Chest* 1999; 116 (1): 40-6.

45 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):1542-8

46 Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sanchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infections due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (6):1052-9.

47 Torres A, Soler N. Etiology and management evaluation of community acquired pneumonia] *Med Clin (Barc)*. 2001; 116 (5):179-81.

48 Pennintong J. E. Community-acquired pneumonia and acute bronchitis. In *Respiratory Infections: Diagnosis and management*, 3rd ed. Raven Press, New York. 1994;193-206.

49 Hosker H.S, Jones GM, Hawkey P. Management of Community-acquired lower respiratory tract infection. *BMJ*. 1994; 308(6930):701-5.

50 Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69(5):307-316.

51 Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain. A multicenter prospective study. *Thorax* 1991; 46(7):508-511.

52 Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC.. Pneumococcal

infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in COPD. *Chest* 1987; 92(2):204-212.

53 Torres A, Serrra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144(2):312-318.

54 Ortqvist A., Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leionen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990; 3(10):1105-13.

55 Karalus NC, Cursons RT, Leng RA, Mahood CB, Rothwell RP, Hancock B, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax.* 1991;46(6):413-418.

56 Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-Acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11(4):586-599.

57 British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-83: a survey of an etiology, mortality, prognostic factors and mortality. *Q.J. Med* 1987; 62:195-220.

58 Pachón J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe Community-acquired pneumonia: etiology diagnosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(2):369-373.

59 Ortqvist A., Kalin M, Julander I, Mufsom MA. Death in bacteriemic pneumococcal pneumonia. A Comparison of two populations- - Huntington, WVa, and Stockholm, Sweden. *Chest.* 1993; 103(3):710-716.

60 Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115(6): 428-436.

61 Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adult with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (5): 1418-1426.

62 Soler J, Sanchez L, Latorre M, Alamar J, Roman P, Perpina M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol* 2001;37(9): 375-81.

63 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-76.

64 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50.

65 Almirall J, Gonzalez CA, Balanzó X, Bolívar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116: 375-9.

66 Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Spanish Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456-1461.

67 Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Bartlett CL, Mc Cracken JS, Wadsworth J, et al. Risk factors for community-acquired diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94 (5):422-7.

68 Miravilles M, Figuera M,. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para la optimización de recursos. *Arch. Bronconeumol* 2001; 37:388-93.

69 Ruiz de Oña JM, Gómez Fernández M, Celdrán J, .Puente–Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. Arch Bronconeumol 2003;39 (3):101-105.

70 Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factor for community- acquired pneumoniae in adults: a population-based case-control study. Eur Respir J 1999;13: 349-55.

71 Wright AE, Morgan W, Colbrook L, Dodgson RW. Observation on prophylactic inoculations against pneumococcus infection, and on the results which have been achieved by it. Lancet 1914; 1:1-10,87-95.

72 Maynard GD. An enquiry into the etiology, manifestation and prevention of pneumonia amongst natives on the Rand of tropical areas. Publ S Afr Inst Med Res. 1913;1:1-101

73 Lister FS. Prophylactic inoculation of man against pneumococcal infections, and more particularly against lobar pneumonia. Publ S Afr Inst Med Res. 1917;10:304-322.

74 Ekwurzel GM, Simmons JS, Dublín H, Felton LD. Studies of immunizing substances in pneumococci. VII. Report on field test to determine the prophylactic value of pneumococcus antigen. Public Health Rep. 1938;53: 1877-1893.

75 Felton LD. Studies on immunizing substances in pneumococci. VII. Response in human beings to antigenic pneumococcus polysaccharide, type I and II. Public Health Rep. 1938;53: 2855-2877.

76 Heidelberger M, McLeod CM, Kaiser SG, Robinson B. Antibody formation in volunteers following injection of pneumococci or their type-specific polysaccharides. J Exp Med 1946; 83:303-320.

77 McLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention

of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945; 82:445-465.

78 Kaufman P: Pneumonia in old age. Active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide: Results of a six years study. *Arch Intern Med* 1947;79:518-531

79 Austrian R, Gold J: Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *An Intern Med* 1964;60:759-76.

80 Hakenbeck R, Reichmann P, Scott G. Evolution and spread of beta-lactam resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Klin. Lab.*1994; 3:230-235.

81 McGee L, Klugman K, Tomasz A. Serotypes and clones of antibiotics-resistant pneumococci. In: Tomasz A (edit), *Streptococcus pneumoniae: Molecular biology and mechanisms of disease*. Liebert. New York, 2000;p. 375-79

82 Hokk EW 3 rd, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteraemia. *JAMA*.1983; 249(8):1055-1057

83 Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N England J Med* 1995; 333(8):474-480.

84 Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994;10:383-386.

85 Garcia Arezana JM, Alcorta M, Díez de Tuesta, JL, Idígoras P, Pérez-Trallero J. Indicación de la vacuna antineumococica en España. *An Med Intern* 1993;10:116-118

86 Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baugn RE..

Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitis: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990;161(4):728-35.

87 CDC. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee: Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989;85:64-8,73-6.

88 Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994:517-63.

89 Ammann AJ, Addiego K, Wara DW, Lubin D, Smith WB, Mentzer WC. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N England J Med* 1997;297:897-900.

90 Siber GR, Gorham C, Martin P, Corkey JC, Schiffman G. Antibody response to pretreatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkins disease. *Ann Intern Med* 1986;104:467-75.

91 Ammann AJ, Schiffman G, Abrams D, et al. B-cell Immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;251:1447-9.

92 Ballet JJ, Sulcebe G, Couderc LJ, Danon F, Rabian C, Lathrop M, et al. Impaired anti-pneumococcal antibody response in patients with AIDS-related persistent generalized lymphadenopathy. *Clin Exp Immunol* 1987;68(3):479-87.

93 Huang KL, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody response after influenza and pneumococcal immunization in HIV infected homosexual men. *JAMA* 1987;257:2047-50.

94 Rodriguez Barradas MC, Musher DM, Lahart C, Lacke C, Groover J, Watson D, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* alter vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992;165(3):553-6.

95 Koskela M, Leinonen M, Häivä VM, Timonen M, Mäkelä PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5:45-50.

96 Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:39-44.

97 Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983;148:131-7.

98 Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:270-5.

99 Mufson MA, Krause HE, Shiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987;293:279-89.

100 Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Decline of serum antibody in splenectomised children after vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides. *J Pediatr* 1984;105:576-84.

101 Weintrub PS, Schiffman G, Addiego JE Jr, Mattay KK, Vichinsky E, Johnson R, et al. Long-term follow-up and booster immunization with polyvalent pneumococcal polysaccharide in patients with sickle cell anaemia. *J Pediatr* 1984;105(2):261-3.

102 Spika JS, Halsey NA, Le CT, Fish AJ, Lum GM, Lauer BA, et al. Decline of vaccine induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1986;7(6):466-70.

103 Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Weibel RE, Hilleman MR. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination.

Proc Soc Exp Biol Med 1980;164:435-8.

104 Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. Streptococcus pneumoniae polysaccharide vaccine: age and doses responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenzae vaccines. Rev Infect Dis 1981;3 (suppl):S31-S42.

105 Krauss C, Fischer S, Ansorg R, Hütteman U. Pneumococcal antibodies (Ig G, Ig M) in patients with chronic obstructive lung disease 3 years after pneumococcal vaccination. Med Microbiol Immunol 1985;174:51-8.

106 Minor DR, Schiffman G, McIntosh LS. Response of patients with Hodgkin disease to pneumococcal vaccine. An Intern Med 1979;90:887-92.

107 Schmid GP, Smith RP, Baltch AL, Hall CA, Schiffman G. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with multiple myeloma. J Infect Dis 1981;143:590-7.

108 Romero Steiner S, Pais L, Holder P, Carlone GM, Keyserling H. Opsonophagocytosis of streptococcus pneumoniae as an indicator of functional antibody activity in adults vaccinated with a 23-valent polysaccharide vaccine. Program and abstract of American Society of Microbiology. 98th Annual Meeting, Washington, DC, May 21-25, 1995.

109 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey S, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 2666-2677.

110 Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma HIV-1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1996;174:1991-9.

111 Henrichen J. Epidémiologie des infections pneumococciques en Europe. Presse Med 1998; 27 :S5-8.

112 Gaillat J. Epidémiologie des infections systémiques á Streptococcus pneumoniae. Presse Med 1998; 27 :S9-S16.

113 An undervalued vaccine for adults. Lancet 1999; 354:2011.

114 Afesa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. Clin Infect Dis 1995;21:345-51.

115 Bedos JP, Leóphonte P. Expérience clinique du traitement par l'amoxiciline des pneumonies á pneumocoque de sensibilité diminuée á la pénicilline. Med Mal Inf 1997; 27:58-67.

116 Geslin P, Fremaux A, Sissia C, Spicq C. Streptococcus pneumoniae: serotypes, souches invasives et résistantes aux antibiotiques. Situation actuelle en France. Presse Med 1998; 26:S21-7.

117 Ruben FL, Uhrin M. Specific Immunoglobulin-class antibody responses in elderly before and after 14-valent pneumococcal vaccine. J Infect Dis. 1985; 151:845-849.

118 Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Herva E, Leionen MI. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in elderly. J Inf Dis. 1996;173(2):387-393.

119 CDC. Prevention of pneumococcal disease : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46(RR-8):1-24.

120 Hutchison BG, Oxman AD, Shanon HS, Lloyd S, Altamayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. Can Fam Physician 1999;45:2381-93.

121 Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective?. Meta-analysis of the prospective trials. BMC

Fam Pract 2000;1:1.

122 Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. (rep DAB [VDP] 12-48), 1-84. National Institute of Health, Bethesda, Md, 1980:1-84.

123 Clemens JD, Shapiro ED. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomized clinical trials?. Rev Infect Dis 1984;6:589-600.

124 Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2005;61(3):189-95

125 Centre for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, and American Academy of Family Physicians: use of reminder and recall by vaccination rates. MMWR 1998; 47:715-7.

126 Centre for Disease Control and Prevention: Adult Immunization Programs in non-traditional settings: quality standard and guidance for program evaluation-a report of the National Vaccine Advisory Committee. MMWR 2000; 49 (No. RR-1): 1-14.

127 Briss PA, Rodewals LE, Hincan AR, Sèller AM, Srikas RA, Bernier RR, et al. Task Force on Community Preventive Services. Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescent, and adults. Am J Prev Med 2000;18 (1) (Supl.1):97-140.

128 Departament de Sanitat i Seguritat Social. Generalitat de Catalunya. Llibre Blanc: bases per a la integració de la prevenció a la pràctica assistencial. Barcelona : Doyma, 1993.

129 Plans P, Garrido O, Salleras L. Coste-efectividad de la vacunación neumocócica en Cataluña. Rev Esp Salud Pública 1995;69:409-17.

130 Aller AI, Garjón FJ, Buisán MJ, Palacín JC. ¿Está justificada la vacunación contra el neumococo en mayores de 65 años? *Aten Primaria* 2002; 7:433-7.

131 Puig Barberá J, Berenguer Varea A, Goterris Pinto M, Brines Benlliure MJ. Efectividad de la vacuna frente al neumococo en anciano. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria* 2002; 30(5):269-81.

132 Salisbury DM, Begg NT. *Immunisation Against Infectious Disease. Bicentenary Edition.* London: HMSO, 1996.

133 Sims RV, Steinman WC, Mc Conville JH, King LR, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1998;108: 653-57.

134 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-1460.

135 Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993;270:184-31.

136 Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adalk KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. *Arch Intern Med* 1995;155(21):2336-40.

137 Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetzee AM, Koornhof HJ, Hayden-Smith S, et al. Prevention of pneumococcal pneumoniae by vaccination. *Trans Assoc Amm Physicians* 1976;89:184-94.

138 Smith P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238: 2613-16.

139 Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19:353-363.

140 Gil de Gómez Barragán MJ, Acitores Augusto JM. Vacuna antineumocócica: ¿a quién hay que vacunar? *FMC* 1996;3:185-90

141 Pahisa Berga A. Vacunación antineumocócica. Tema pendiente de nuestra sanidad. *Med Clin (Barc)* 1991;13:499-501.

142 Cruz D, Planes A. Vacuna antineumocócica: ¿ a quién hay que vacunar? *FMC* 1996; 3:181-5.

143 Departament de Sanitat i Seguritat Social. *Bulletí Epidemiològic de Catalunya* 1995;16:102-10

144 Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1709-18.

145 Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N England Med* 1995;333:1618-24.

146 Ruiz González A, Falguera M, Bagues A, Rubio Caballero M. Is streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106:385-90.

147 Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, Rouhan D, Bru JP, Stahl JP, et al. Clinical trial of an antipneumococcal vaccine in elderly subject living in institutions. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1985 ;33(6) :437-44.

148 Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients: results of

veterans Administrations Cooperative study. *N Engl J Med* 1986;315(21):1318-27.

149 Koivula I, Sten M, Leionen M, Makela PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103:281-90.

150 Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. and Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet*. 1998; 351:399-403.

151 Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among elderly persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17: 2493-2500.

152 Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-8):1-24.

153 Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, Lin JD, Fedson DS, Mc Bean AM, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997;278:1333-9.

154 Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1747-1755.

155 Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of ages for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):810-5.

156 Briles DE, Hollingshead S, Brooks-Walter A, Nabors GS, Ferguson

L, Schilling M, et al. The potential to use PspA and other pneumococcal proteins to elicit protection against pneumococcal infection. *Vaccine* 2000;18 (16):1707-11.

157 Briles DE, Hollingshead S, King J, Swift A, Braun PA, Park MK, et al. Immunization of humans with recombinant pneumococcal surface protein A (sPspA) elicits antibodies that passively protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae* bearing heterologous PspA. *J Infect Dis* 2000;182(6):1694-701.

158 L'Abbe KA, Destky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in Clinical Research. *Ann Intern Med.* 1987;107:224-233.

159 Riley ID, Tarr PI, Andrews M, Pfeiffer M, Howard R, Challands P, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine :reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1977;1(8026):1338-1341.

160 Klastersky J, Mommen P, Cantraine F, Safary A. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986;22:807-813.

161 Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J.* 1987;36:361-365.

162 Bolan G, Broome CV, Facklam RR, Plikaytis BD, Fraser DW, Schlech WF 3rd. Pneumococcal vaccine efficacy in selected population in the United States. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):1-6.

163 Hedges LV, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-analysis.* Orlando, Fla: Academia Press Inc; 1985; 305:-306.

164 Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: A metaanalysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 4780-4790.

165 Rubins JB, Altyer M, Loch J, Janoff EN. Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharide alter pneumococcal vaccination. *Infect Immun* 1999;67(11):5979-5984.

166 Ament A, Baltussen R, Duru G, Rigaud- Bully C. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: A study in 5 European countries. *Clin Inf Dis* 2000;31:444-450.

167 Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause.1990-2020 Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-1504.

168 Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986; 146:2179-2185.

169 Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis* 1998; 26:590-595.

170 Centers for Disease Control, Department of Health and Human Service: Update: pneumococcal polysaccharide vaccine usage- United States. Recommendations of the Immunization Practice Advisory Committee. *Ann Intern Med* 1984;101:348-350.

171 Patrick KM, Woolley FR: A cost-benefit análisis of inmunization for pneumococcal pneumonia. *JAMA* 1981;245:473-477

172 Pneumococcal vaccine. *Med Lett Drugs Ther* 1978;20:13-14

173 Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-2442.

174 Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in

elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine*. 2003; 21:3906-3911.

175 Franzen D. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination .A prospective study in patients with longstanding emphysema and/or bronchitis. *Eur J Med Res* 2000; 5:537-540.

176 Seemungal T.A, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608-1613.

177 Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 41 (Suppl.): 46S-53S.

178 Sethi S, Evans N, Grant B.J, Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. England. J. Med.* 2002; 347:465-471.

179 Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest*. 2002; 121:136S-141S.

180 Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, Sluiter M, Monninkhof E, Hendrix R, et al. Host-Pathogen Interaction during Pneumococcal Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Infect Immun*. 2004; 72 (2): 818–823.

181 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2000; 31: 347-382.

182 Vila Corcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Marín Canseco LM. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tabaquismo: principales factores de riesgo en las neumonías de personas mayores de 65 años. *Aten Primaria* 2003; 31 (4): 272.

183 British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital.

Thorax 2001;56 Supl IV;15- 8.

184 González-Romo F, Rubio M, Betriu C, Picazo JJ; Grupo IGP. Prevalence and treatment of Gram-positive infections in internal medicine departments of Spanish hospitals: IGP Study. *Rev Esp Quimioter* 2003;16 (4):428–35.

185 Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguer A, Priur R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993; 6 (1): 14–18.

186 Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757–763.

187 Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; i: 671–674.

188 Bochud PY, Moser F, Erard P, Verdon F, Studer JP, Villard G, et al. Community acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80 (2): 75–87.

189 Woodhead M, Macfarlane J, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985; 10: 204–210.

190 Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BDW. The outcome of community-acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990; 84: 13–16.

191 El Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogue S, Mesalles E, Bodi M, et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156 (5): 1467–1472.

192 British Thoracic Society Research committee. The aetiology,

management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86: 7–13.

193 Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103: 232–235.

194 Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maravi E, Álvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1294–1300.

195 Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21 (1): 24–31.

196 Moine P, Vercken J-P, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994; 105: 1487–1495.

197 Sorensen J, Forsberg P, Hakanson E, Maller R, Sederholm C, Soren L, et al. A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1989; 21 (1): 33–41.

198 Ortqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 377–386.

199 Michetti G, Pugliese C, Bamberg M, Ori Belometti M, Villar R, Maggi L, Ranzanici S, et al. Community-acquired pneumonia: is there difference in etiology between hospitalized and outpatients. *Minerva Med* 1995; 86 (9): 341–351.

200 Berntsson E, Blomberg J, Lagergard T, Trollfors B. Etiology of

community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 268–272.

201 Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in outpatients. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 446–447.

202 Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menendez R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991; 46 (7): 508–511.

203 Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russell H, Vorland L, Thacker WL. Pneumonia - a clinical or radiographic diagnosis? *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 647–655.

204 Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (8): 1141–1154.

205 Macfarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; ii: 255–258.

206 British Thoracic Society. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Quart J Med* 1987; 62: 195–220.

207 White RJ, Blainey AD, Harrison KJ, Clarke SKR. Causes of pneumonia presenting to a district general hospital. *Thorax* 1981; 36: 566–570.

208 McNabb WR, Shanson DC, Williams TDM, Lant AF. Adult community-acquired pneumonia in central London. *J Roy Soc Med* 1984; 77: 550–555.

209 Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leionen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults

admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56(4): 296–301.

210 Pareja A, Bernal C, Leyva A, Piedrola G, Maroto MC. Etiologic study of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1992; 101: 1207–1210.

211 Falco V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Ferrer A, Vazquez JMM. *Legionella pneumophila*. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1991;100: 1007–1011.

212 Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, Soto MC, Muñoz L, Núñez ML, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(7): 556–560.

213 Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puig I, Condom MJ, Luquin M, et al. Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7(3): 342–347.

214 Holmberg H. Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 491–501.

215 Burman LA, Trollfors B, Andersson B, Herichsen J, Juto P, Kallings L, et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect Dis* 1991; 163(5): 1087–1093.

216 Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture or serology. *Chest* 1993;104: 1400–1407.

217 Blasi F, Cosentini R, Raccanelli R, et al. Emerging pathogens of community-acquired pneumonia: a two year prospective study. *J Chemother* 1995; 7: Suppl. 4.115–116.

218 Bohte R, Van Furth R, Van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to

hospital. *Thorax* 1995; 50: 543–547.

219 Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial non-invasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988; 92: 43–48.

220 Aubertin J, Dabis F, Fleurette J, Bornstein N, Salemon R, Brottier E, et al. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. *Infection* 1987; 15(5):328–331.

221 Hone R, Haugh C, O'Connor B, Hollingsworth J. Legionella: an infrequent cause of adult community-acquired pneumonia in Dublin. *Ir J Med Sci* 1989;158: 230–232.

222 Ruf B, Schurmann D, Horbach I, Fehrenbach FJ, Pohle HD. Incidence and clinical features of community-acquired legionellosis in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1989; 2: 257–262.

223 Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.

224 Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der Acuten Lungen und Rippenfellentzündungen. *Mede Jahrb* 1886; 1: 484–554.

225 Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.*2004;39:1642-50

226 Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N England Med.*2004;350: 1005-12.

227 Saldías F, O'Brien A, Gederlini A, Farías G, Díaz A. Neumonía adquirida de la comunidad en el anciano inmunocompetente que requiere

hospitalización. Cuadro clínico, factores pronósticos y tratamiento. Arch Bronconeumol. 2003;39:333-40

228 Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martínez JA. Severe community-acquired pneumonia. Risk Factors and follow-up epidemiology. Am J Respir Crit Care Med.1999; 160(3):923-9.

229 Diaz A, Alvarez M, Callejas C, Rosso R, Schnettler K, Saldías F. Clinical picture and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia in adults admittes to the intensive care unit. Arch Bronconeumol. 2005; 41(1):20-6.

230 El-Solh A, Sikka P, Remedan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in elderly. Am J Respir Crit Care Med.2001; 163:645-51.

231 Menendez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax.2004;59:960-5.

232 Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax(ALAT).Actualización de las Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida de la comunidad. Arch Bronconeumol.2004;40:364-74

233 Halm E, Teirstein A. Management of community-acquired pneumonia. N England J Med.2002;347:2039-45.

234 Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Wihitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. CID.2003; 37:1405-37.