

Juan Marco Figueira-Gonçalves<sup>1</sup>  
Natalia Bethencourt-Martín<sup>1</sup>  
Lina Inmaculada Pérez-Méndez<sup>2,3</sup>  
David Díaz-Pérez<sup>1</sup>  
Cristina Guzmán-Sáenz<sup>1</sup>  
Pedro Viña-Manrique<sup>1</sup>  
Arturo José Pedrero-García<sup>2,4</sup>

## Impacto de la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave

<sup>1</sup>Servicio de Neumología y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Santa Cruz de Tenerife, España.

<sup>2</sup>Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) y Gerencia de Atención Primaria AP, Santa Cruz de Tenerife, España.

<sup>3</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Santa Cruz de Tenerife, España.

### RESUMEN

**Introducción.** Uno de los principales microorganismos descritos como causante de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es *Streptococcus pneumoniae*. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la administración de la vacuna neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC13) en pacientes con EPOC en lo que respecta al desarrollo de exacerbaciones y el posible efecto diferencial según perfil del paciente.

**Material y métodos.** Estudio observacional prospectivo de 18 meses de seguimiento de pacientes con EPOC y FEV<sub>1</sub> ≤ 65%. Variables principales: estado de vacunación con VNC13, fenotipo "exacerbador" o "no exacerbador", número de exacerbaciones, ingresos y fallecimientos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo según la naturaleza de la variable y un análisis inferencial con IC<sub>95%</sub>, contrastes bivariados y análisis multivariante. Nivel de significación 5%. Se emplearon los paquetes estadísticos EPIDAT 3.0 y SPSS versión 21.0.

**Resultados.** 121 pacientes fueron incluidos. El 24% se etiquetaron como fenotipo exacerbador. Un 36% estaban vacunados con VNC13. Durante el seguimiento, el 68% de los pacientes presentaron al menos una exacerbación y un 27% requirió ingreso. Observamos similitud ( $p > 0,05$ ) en el número de exacerbaciones y fallecimientos, sin embargo el porcentaje de ingresos en los vacunados fue del 18% frente a 32% en el grupo de no vacunados. En el ajuste multivariado (controlando por el fenotipo del paciente) se observa un OR<sub>ajustado</sub> de 2,77 de riesgo de ingreso en el grupo no vacunado ( $p = 0,044$ ).

**Conclusiones.** La falta de vacunación con VNC13 en pacientes con EPOC casi triplica el riesgo de ingreso hospitalario.

**Palabras clave:** EPOC; vacuna; neumococo; exacerbaciones; fenotipo

Correspondencia:

Juan Marco Figueira Gonçalves

Servicio de Neumología y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), Ctra. Gral. del Rosario nº 145 CP: 38010; Santa Cruz de Tenerife, España.

E-mail: juanmarcofigueira@gmail.com

### Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction

#### ABSTRACT

**Introduction.** One of the major microorganisms described as the cause of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is *Streptococcus pneumoniae*. The aim of this study is to evaluate the impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccine (PCV13) in COPD patients with regard to the development of exacerbations and the possible differential effect according to the patient's phenotype.

**Material and methods.** Prospective observational study of patients with COPD and FEV<sub>1</sub> ≤ 65% and 18-month follow-up. Main variables: vaccination status with PCV13, phenotype "exacerbator" or "non-exacerbator", number of exacerbations, hospitalization and deaths. A descriptive statistical analysis was performed according to the nature of the variable and an inferential analysis with CI<sub>95%</sub>, bivariate contrasts, and multivariate analysis. Significance level 5%. The statistical packages EPIDAT 3.0 and SPSS version 21.0 were used.

**Results.** 121 patients were included. Twenty-four percent were labeled as phenotype exacerbator. 36% were vaccinated with PCV13. During follow-up, 68% of patients had at least one exacerbation and 27% required hospitalization. We observed similarity ( $p > 0.05$ ) in the number of exacerbations and deaths; however, the percentage of hospitalization in the vaccinated was 18%, compared to 32% in the non-vaccinated group. In the multivariate adjustment (controlling for the phenotype), an adjusted OR of 2.77 risk of hospitalization was observed in the non-vaccinated group ( $p = 0.044$ ).

**Conclusions.** Non-vaccination with PCV13 almost triples the risk of hospitalization in patients with COPD.

**Keywords:** COPD; vaccine; pneumococcus; exacerbation; phenotype

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es una bacteria grampositiva, encapsulada y anaerobia facultativa que coloniza con frecuencia la nasofaringe del ser humano. A fecha de hoy, el neumococo se divide en más de 93 serotipos según la estructura química y antigénica de los polisacáridos capsulares, siendo entre 15 y 20 de dichos serotipos causantes de la mayoría de las enfermedades neumocócicas en el mundo<sup>1,2</sup> entre las que destacan las formas graves de enfermedad neumocócica invasora (ENI)<sup>3</sup>, además de la neumonía adquirida en la comunidad no bacterémica<sup>4</sup>, la otitis media aguda<sup>5</sup> o las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>6</sup>.

Desde el año 1992 se recomienda la administración de la vacuna neumocócica polisacárida frente 23 serotipos (VNP23) tanto en pacientes mayores de 65 años como en aquellos grupos de riesgo con mayor probabilidad de sufrir infección neumocócica, entre los que se encuentran las enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, las bronquiectasias, la fibrosis quística, la fibrosis pulmonar intersticial y la neumoconiosis<sup>7</sup>. Si bien la evidencia disponible acerca de la eficacia de la VPN23 en la EPOC concluye que existe una reducción de los episodios de neumonía neumocócica, no ha demostrado aportar un firme beneficio en lo que respecta a la reducción de las agudizaciones<sup>8,9</sup>.

En el año 2012 la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia autorizó la inmunización activa con vacuna neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC13) para la prevención de la ENI en adultos mayores de 50 años, a lo que se le suma los recientes resultados obtenidos por el estudio CAPITA en la prevención de la neumonía neumocócica no bacterémica<sup>10-12</sup>. No obstante hasta la fecha no ha sido evaluado su papel en la reducción en las exacerbaciones de pacientes con EPOC.

El curso clínico de la EPOC se ve complicado con frecuencia por episodios de inestabilidad clínica a los que denominamos agudizaciones o exacerbaciones. Se estima que los pacientes con EPOC sufren entre 1 y 4 agudizaciones al año; sin embargo, su aparición no sigue una distribución normal. Algunos pacientes no sufren ninguna agudización mientras que otros las presentan de forma repetida, siendo este último un grupo de enfermos con elevado riesgo de morbimortalidad. El punto de corte en el número de agudizaciones para considerar a un paciente exacerbador ha ido variando a lo largo del tiempo, pero actualmente se considera exacerbador al paciente que presenta 2 o más agudizaciones al año<sup>13</sup>.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el impacto a medio plazo de la administración de VNC13 en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave en lo que respecta al desarrollo de exacerbaciones de perfil infeccioso, especialmente en aquellas que requirieron ingreso hospitalario, y el posible efecto diferencial según el perfil del paciente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes EPOC (códigos CIE10: J44-J44.9) atendidos en consultas

ambulatorias de Neumología de la zona Sur del Área de Salud de Tenerife, que cumplieran lo siguientes criterios: Seguimiento previo de al menos un año por parte del Servicio de Neumología, edad mayor de 40 años, fumador activo o exfumador de más de 10 paquetes-año o exposición mantenida a otros agentes volátiles nocivos, relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) /capacidad vital forzada (FVC) menor del 70% tras la administración de salbutamol y un FEV<sub>1</sub> ≤ 65% del predicho.

Se realizó un seguimiento de cada paciente en base a su historia clínica informatizada (HCI) durante un periodo de 18 meses (o hasta su fallecimiento) tras su inclusión en el estudio, siendo las variables principales el estado de vacunación anti-neumocócica (los pacientes vacunados comenzaron su seguimiento de 18 meses tras la fecha de la vacunación), número de exacerbaciones así como de ingresos hospitalarios en dicho periodo. Se han considerado como exacerbaciones infecciosas aquellos episodios agudos de inestabilidad clínica con un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios más allá de sus variaciones diarias (tos, expectoración y/o disnea) que requirieran la prescripción de tratamiento antibiótico ambulatorio para su control (exacerbación moderada) u hospitalario (exacerbación grave), obteniendo dicha información a través de la HCI. Aquellas exacerbaciones que fueron etiquetadas como neumonía adquirida en la comunidad fueron excluidas.

Se analizó la historia clínica de los 12 meses previos a la inclusión para proceder a etiquetar a cada paciente según el fenotipo clínico bien como fenotipo "exacerbador" o fenotipo "no exacerbador". Se define como "exacerbador" a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones en el año previo<sup>13</sup>. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo. Otras variables registradas fueron la edad, sexo, hábito tabáquico (fumador activo, exfumador o no fumador) así como intensidad del mismo a través del índice paquetes-año (IPA), índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), índice BODEx, vacunación antigripal y mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento. Para el registro de comorbilidades asociadas se utilizó el índice de Charlson aunque también se recogieron otras afecciones no incluidas en dicho índice que consideramos de especial relevancia, como los antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión arterial o arritmias entre otras. Se registraron asimismo los resultados de las pruebas de función pulmonar y se categorizó a los pacientes de acuerdo con los 4 grados de gravedad recogidos en la guía GOLD 2009<sup>14</sup> y según categorías de la GOLD 2011<sup>15</sup>.

El tamaño muestral estimado fue de 120 pacientes para una probabilidad de ingreso hospitalario de un 25%, un nivel de confianza del 95% y una precisión de al menos el 5%, en una población finita de 203 casos de EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave censados en la consulta especializada de Neumología en esta zona de salud, lo que arroja una fracción muestral superior al 50%.

Una vez concluido el seguimiento, se procedió a la descripción de las características de la muestra según naturaleza de la variable (nominal, ordinal o de escala) en frecuencias absolutas y relativas o media  $\pm$  ds o mediana y  $P_{25} - P_{75}$ . Seguidamente se evaluó la posible relación entre la vacunación con VNC13 y sus supuestos efectos de forma bivariada (test de Chi cuadrado, t-student, test exacto de Fisher, U Mann-Whitney) y multivariante (Regresión logística) con objetivo de ajustar los riesgos, teniendo en cuenta como número de variables de ajuste permitidas en nuestro modelo dado los casos observados en el periodo  $[10(k+1)]$  (siendo k las variables independientes)<sup>16</sup> y comprobación de la bondad de ajuste (Prueba Hosmer y Lemeshow).

Todas las pruebas de contraste de hipótesis se realizaron con un nivel de significación del 5%. Así mismo se calcularon puntualmente y por  $IC_{95\%}$  los parámetros de prevalencia de vacunación, prevalencia de fenotipo "exacerbador" en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave, además de la probabilidad de exacerbación que requiriera ingreso hospitalario. Los cálculos y contrastes fueron realizados con los paquetes estadísticos SPSS versión 21.0 y EPIDAT 3.0. Para el tamaño muestral utilizamos el software C.M.T. Glaxo Wellcome.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital así como por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

## RESULTADOS

Un total de 121 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las características basales quedan descritas en la tabla 1. Destacamos una edad media de 72 años, principalmente varones con sobrepeso, y más del 20% catalogados de fumadores activos. Atendiendo a la clasificación de la GOLD 2009 y GOLD 2011 los pacientes se agrupaban mayoritariamente en los grados II-III y categoría D respectivamente. Las comorbilidades más frecuentes fueron las de índole cardiovascular (58% de los pacientes) arrojando un Índice de Charlson medio de  $2,5 \pm 1,7$ . El 24% fueron etiquetados como fenotipo "exacerbador" con  $IC_{95\%}$  [16%-32%].

Con respecto a la vacunación, el porcentaje de pacientes vacunados con VNC13 fue del 36,4%, lo que proporcionó una estimación de la prevalencia de cobertura:  $IC_{95\%}$  27-45%. Un 9,1% estaban vacunados con VNP23 (aislada o combinada con VNC13). Un 44,6% estaban vacunados contra la gripe. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de vacunación con VNC13 entre aquellos pacientes con EPOC fenotipo "exacerbador" y "no exacerbador" ( $p=0,52$ ) (figura 1).

Aproximadamente un tercio de los pacientes no presentaron exacerbaciones. La incidencia acumulada de ingreso hospitalario durante los 18 meses de seguimiento alcanzó un 27%  $IC_{95\%}$  [19%-35%]. Se registraron 27 fallecimientos durante el periodo de estudio.

En la distribución conjunta que refleja la tabla 2 entre la vacunación con VNC13 y sus posibles efectos (número total de exacerbaciones, número de ingresos hospitalarios y falleci-

**Tabla 1** Características basales de los pacientes (n=121) con EPOC.

Edad media (años)	72 $\pm$ 9,18
Sexo	
Hombre	105 (86,8 %)
Mujer	16 (13,2 %)
IMC media (kg/m <sup>2</sup> )	28,28 $\pm$ 4,88
Tabaquismo	
No Fumador	2 (1,7 %)
Fumador Activo	26 (21,5%)
Exfumador	93 (76,9%)
Índice Paquetes-Año (IPA)	50,79 $\pm$ 19,91
Función Pulmonar	
FEV <sub>1</sub> (%)	46,6 $\pm$ 11,5
FVC (%)	75,6 $\pm$ 16,7
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	49,0 $\pm$ 12,4
FEV <sub>1</sub> (L)	1,21 $\pm$ 0,39
FVC (L)	2,52 $\pm$ 0,70
Enfermedad cardiovascular <sup>a</sup>	71(58,7 %)
Patología respiratoria <sup>b</sup>	65 (53,7 %)
Diabetes mellitus	29 (24,0 %)
Inmunosupresión <sup>c</sup>	24 (19,8 %)
Hepatopatía crónica	10 (8,3 %)
Nefropatía crónica	24 (19,8 %)
GOLD 2009	
I	0 (0%)
II	52 (43,0 %)
III	59 (48,8%)
IV	10 (8,3 %)
GOLD 2011	
A	11 (9,1 %)
B	21 (17,4%)
C	21 (17,4%)
D	68 (56,2 %)
Índice de Charlson (media)	2,5 $\pm$ 1,7
BODEx	3,25 $\pm$ 1,52

Valores expresados como número de pacientes (porcentaje) o media  $\pm$  desviación estándar. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal; GOLD: Global Initiative on Obstructive Lung Disease. <sup>a</sup>Arritmia cardíaca, cardiopatía isquémica y insuficiencia cardíaca. <sup>b</sup>Asma, enfermedades intersticiales, bronquiectasias, apnea del sueño. <sup>c</sup>Congénitas, VIH, corticoides sistémicos o quimioterapia.

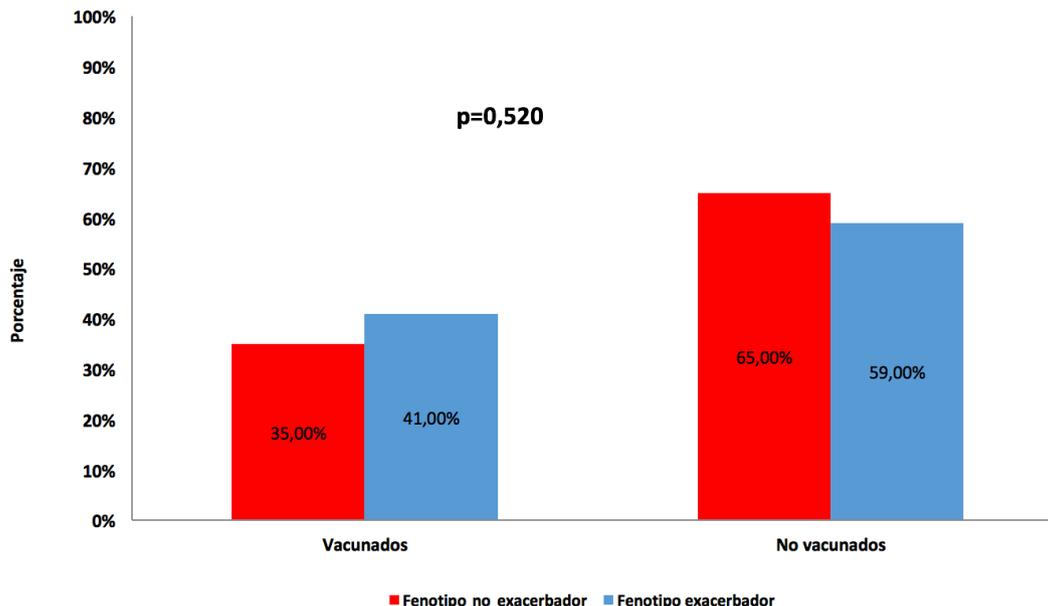


Figura 1 | Porcentaje de vacunación con VNC13 según fenotipo

mientos en el periodo) se observa similitud entre los pacientes vacunados y no vacunados en relación a las exacerbaciones totales y los fallecimientos. Sin embargo el porcentaje de ingresos hospitalarios en los vacunados fue del 18% frente a 32% en el grupo de no vacunados (diferencia de riesgos de un 14%;  $OR_{Crudo} = 2,16$ ), diferencia que se aproximó al nivel de significación estadística ( $p=0,067$ ) en este análisis de asociación no ajustado.

Obtuvimos el modelo de regresión logística final ajustando por fenotipo clínico, característica que se comprobó anteriormente no asociada a la vacunación (figura 1), y que nos permite observar un riesgo de ingreso hospitalario casi tres veces mayor entre los no vacunados ( $OR_{ajustado} = 2,77$ ;  $p = 0,044$ , tabla 3). La interacción entre ambas variables fue no significativa ( $p=0,252$ ) por lo que se excluyó del modelo final.

## DISCUSIÓN

De nuestro estudio se extraen las siguientes conclusiones: 1) La tasa de vacunación antineumocócica en pacientes con EPOC atendidos en nuestra consulta especializada de neumología es deficiente. 2) El riesgo de ingreso hospitalario se triplica en aquellos pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave no vacunados.

En los pacientes con EPOC los mecanismos de defensa locales se encuentran alterados. Dicha alteración permite que microorganismos que en condiciones normales serían eliminados por el organismo, puedan persistir colonizando la vía aérea de forma crónica<sup>17</sup>, pudiendo favorecer así la aparición de agudizaciones. Dichos episodios están asociados en su gran mayoría a la acción de bacterias como son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *S. pneumoniae*, siendo este

último responsable de al menos el 15% de las agudizaciones de EPOC<sup>6</sup>. Además, los serotipos de *S. pneumoniae* difieren de la entidad a estudio, siendo los serotipos 19A, 3, 14 y 15B los más frecuentemente aislados durante las agudizaciones de EPOC, y los serotipos 3, 19A, 14 y 7F los más habituales en los episodios de neumonías neumocócicas<sup>18</sup>.

Hasta la fecha, la infección por neumococo se ha abordado desde dos frentes: 1) antibioterapia específica e 2) inmunización activa. En lo que respecta a la primera no se ha logrado obtener un resultado totalmente satisfactorio dado el alto porcentaje de resistencia a antibióticos de uso habitual<sup>19-22</sup>. En cuanto a la inmunización activa disponemos de dos formas de vacunación: la VNP23 o la VNC13. Aunque clásicamente se ha recomendado la VNP23 para los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, hoy en día sabemos que tiene como principal inconveniente su falta de uniformidad en la inmunogenicidad, especialmente en aquellos que tienen una edad por encima de los 65 años, siendo precisamente éste el tramo de edad en el que habitualmente se encuentran los pacientes con EPOC. Por otro lado, estudios que han evaluado la inmunogenicidad de la VNC13 en sujetos mayores de 50 años muestran que dicha vacuna proporciona una respuesta de anticuerpos significativamente superior a la VNP23 para 8 de los 12 serotipos comunes<sup>23,24</sup>. Desde el punto de vista clínico, el ensayo CAPITA objetivó que en aquellos adultos vacunados con la VNC13 existía una reducción del 75% en el desarrollo de ENI y del 46% en el de neumonía neumocócica no bacteriémica<sup>12</sup>.

Si nos centramos en los pacientes con EPOC, la evidencia disponible acerca de la eficacia de la VNP23 concluye que existe una reducción de episodios de neumonía neumocócica, especialmente en aquellos pacientes con edad inferior a 65 años

**Tabla 2** Diferencias entre los pacientes EPOC vacunados y no vacunados con VNC13 durante los 18 meses seguimiento.

	Vacunados (n=44)	No Vacunados (n=77)	p
Número de exacerbaciones	1 [0 - 1]	1 [0 - 2]	0,171 <sup>a</sup>
Mediana [P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> ]			
Ninguna Exacerbación % (n)	61,4% (27)	68,8% (53)	0,404 <sup>b</sup>
Ingreso Hospitalario % (n)	18,2% (8)	32,2% (25)	0,067 <sup>c</sup>
Fallecimiento % (n)	25,0% (11)	21,0% (16)	0,592 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Test U Mann-Whitney. <sup>b</sup>Chi Cuadrado. <sup>c</sup>Exacto de Fisher.

**Tabla 3** Análisis de regresión logística multivariante del riesgo de ingreso hospitalario.

	OR	IC 95%	Wald	p
No Vacunado	2,77	1,03-7,50	4,043	0,044
Fenotipo Exacerbador	6,30	2,44-16,30	14,42	0,001

Bondad de Ajuste. Prueba Hosmer y Lemeshow p=0,511; % global pronosticado 75,2%

y con un FEV<sub>1</sub> menor del 40%, sin aportar beneficio en lo que respecta al número de agudizaciones, mortalidad o primer episodio de neumonía comunitaria<sup>8,9,25</sup>. En el caso de la eficacia de la VNC13 los estudios son escasos. La evidencia disponible describe una mayor inmunogenicidad frente a la VNP23, en especial en aquellos sujetos con EPOC sin vacunación previa frente a neumococo<sup>26</sup>, sin encontrar estudios que evalúen el impacto clínico sobre dichos pacientes.

De forma similar a los resultados obtenidos por Walters et al<sup>8</sup> con la VNP23, en nuestro estudio no encontramos una reducción en la presencia global de exacerbaciones o en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes vacunados con VNC13. Sin embargo, sí detectamos diferencias tras ajustar el análisis por el fenotipo del paciente, especialmente en las exacerbaciones graves. Aquellos pacientes con EPOC a los que no se les administró la VNC13 triplicaban el riesgo de ingreso hospitalario frente a los vacunados. Nuestros resultados van en consonancia con lo publicado por Montserrat-Capdevila et al.<sup>27</sup> los cuales describen como la VNP23 reduce la presencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC. No obstante, su muestra era más joven que la nuestra (68 años ± 11,60) y mayoritariamente con obstrucción leve. Es probable que el beneficio encontrado por nuestra parte sea debido a la mayor inmunogenicidad descrita por parte de la vacunación con VNC13 en nuestro grupo de edad.

En lo que respecta a la tasa de vacunación frente a neumococo de nuestro estudio dista de ser óptima, con cifras inferiores al 50%. Diversos estudios realizados en nuestro país muestran que la cobertura antineumocócica es deficiente, con una tasa global en población mayor de 65 años del 53%<sup>28</sup>. Ante dicho panorama, Fernández Ruiz et al<sup>29</sup> evaluaron qué factores se encontraban implicados en la incorrecta implementación de

las recomendaciones de vacunación según los niveles asistenciales: a nivel de atención hospitalaria los principales obstáculos fueron la dificultad para el acceso de la historia vacunal del paciente seguida del desconocimiento de las recomendaciones, mientras que en el caso de atención primaria la principal problemática fue la desconfianza o el rechazo por parte del paciente<sup>30,31</sup>. En nuestro caso, la baja tasa de vacunación con VNC13 pudo ser debida a la desconfianza del paciente en lo que respecta a sus efectos beneficiosos, ya que a todos los pacientes se les ofreció consejo tanto por el neumólogo responsable como por parte de enfermería.

Por todo ello y a la vista de nuestros resultados, la VNC13 parece ser efectiva en la reducción de exacerbaciones graves de perfil infeccioso en pacientes con EPOC con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave. Las principales limitaciones de nuestro estudio son, por un lado, el pequeño tamaño muestral. Una muestra mayor hubiera proporcionado diferencias que no pudieron ser detectadas de forma significativa en nuestro caso; en segundo lugar, si bien en la recogida de datos se excluía aquellas agudizaciones que fueran descritas como la existencia de un proceso neumónico, no podemos descartar su presencia dada la variabilidad interobservador en lo que respecta a la interpretación de la radiografía de tórax, así como la baja sensibilidad de ésta en la detección de procesos neumónicos incipientes; en tercer lugar, una correcta recogida de las muestras respiratorias durante las exacerbaciones podría haber orientado acerca del microorganismo implicado durante el proceso en función del estado vacunal. En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio, una de las ventajas es que el grupo de comparación se compuso también de enfermos de EPOC no vacunados procedentes de la misma población base.

Para concluir debemos reflejar que se trata de un estudio observacional por lo que deberían diseñarse estudios más específicos que evaluaran la eficacia de la VNC13 en estos pacientes.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

## CONFLICTO DE INTERESES

La Dra. Pérez-Méndez ha sido docente en el programa de Metodología de la Investigación de Vaccine Academy de Pfizer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12 ed. Washington,

- DC: Public Health Foundation 2011; 233-48.
- Eiros JM, Picazo JJ. Bacteriología del neumococo. En: Moraga Llop FA, editor. La enfermedad neumocócica y su prevención. Caminando hacia el futuro. 1a ed. Madrid: F.A. Moraga Llop. 2010; 1-14.
  - Enfermedad neumocócica invasora (ENI). Comunitat Valenciana. Informe 2013. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Dirección General de Salud Pública. Disponible en: <http://www.svneumo.org/wp-content/uploads/2012/09/ENI-Informe-2013.pdf>
  - Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66:340-6.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-9):1-35.
  - Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1:109-14.
  - Pneumococcal disease: guidance, data and analysis. Public Health England. 2014. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/GuidelinesPneumococcal/pneumoRecommendations/>
  - Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001390.
  - Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2012;12: 1-64.
  - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). May 30, 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/001104/WC5.00143813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC5.00143813.pdf)
  - European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Variation on marketing authorisation. EMEA/H/C/1104/II/0071. July 9, 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/h590.htm>
  - Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114-25.
  - Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol.* 2012;48:247-57.
  - Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
  - Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
  - Calderón Saldaña JP, Alzamora de los Godos Urcía L. Regresión logística aplicada a la epidemiología. *Revista salud, sexualidad y sociedad.* 2009;1.
  - Marín A, Monso E, García M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patient with moderate COPD. *Eur Respir J.* 2010; 35:295-302.
  - Pérez-Trallero E, Marinón JM, Larruskain J, Alonso M, Ercibengoa M. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of streptococcus pneumoniae isolates from elderly patients with pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:2729-34.
  - Lynch JP, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:217-25.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR.* 2010;59:1102-6.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816-9.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63: 822-5.
  - Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31: 3577-84.
  - Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2013; 31:3585-93.
  - Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61:189-95.
  - Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:e35-44.
  - Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:389-95.
  - Vila-Córceles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalan older adults: 4-years follow up. *BMC Public Health.* 2006; 6:231.

29. Fernández-Ruiz M, Mon Trotti V, Serrano Frontaura A, López-Medrano F. Knowledge and adherence to pneumococcal vaccination recommendations in adults among family physicians and hospital specialists. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30:352-3.
30. Szilagyi PG, Shone LP, Barth R, Kouides RW, Long C, Humiston SG, et al. Physician practices and attitudes regarding adult immunizations. *Prev Med.* 2005; 40:152-61.
31. Ridda I, Lindley IR, Gao Z, McIntyre P, Macintyre CR. Differences in attitudes, beliefs and knowledge of hospital health care workers and community doctors to vaccination of older people. *Vaccine.* 2008; 26:5633-40.