

# EFICACIA CLÍNICA DE LA VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

N. Reyes Núñez<sup>1</sup>, I. Alfageme Michavila<sup>1</sup>, M. Merino Sánchez<sup>1</sup>, J. Lima Alvarez<sup>1</sup>, R. Vázquez García<sup>2</sup>

Sección de Neumología<sup>1</sup>. Unidad de Investigación<sup>2</sup>. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

## RESUMEN

El objetivo ha sido valorar la eficacia clínica de la vacuna anti-neumocócica (VANP) en pacientes inmunocompetentes con diagnóstico espirométrico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Método:** Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado en 596 pacientes con EPOC, (edad media 66.9±9,6 años). De éstos, 298 recibieron la VANP. La variable principal fue el primer episodio de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de etiología neumocócica o desconocida. Seguimiento de 3 años (media 979 días).

**Resultados:** Hubo 67 primeros episodios de NAC, de etiología neumocócica o desconocida. La eficacia de la VANP en la prevención de NAC de etiología neumocócica o desconocida en el grupo total era del 24% (IC 95%, -24 a 54; p= 0,333). En el subgrupo de los pacientes menores de 65 años, la eficacia aumentó hasta un 76% (IC 95%, 20 a 93; p=0,013). En los que tenían una obstrucción bronquial con un FEV1 <40%, la eficacia era del 48% (IC 95%, -7 a 80; p=0,076). En los pacientes menores de 65 años y con FEV1<40%, la eficacia aumentaba hasta el 91% (IC95%, 35 a 99; p=0,002). Hubo 5 casos de NAC neumocócica no bacteriémica, todas ellas en el grupo control (long rank test = 5,03; p=0,0250). Se hizo un análisis multivariante de regresión de Cox para ajustar la vacunación a la edad y a la obstrucción bronquial, con respecto a presentar NAC: RR, 0,20; (IC 95% 0,06 a 0,68; p=0,01).

**Conclusiones:** La VANP es efectiva para prevenir NAC de etiología neumocócica o desconocida en pacientes EPOC menores de 65 años y con FEV1<40%.

**Palabras clave:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), VANP (Vacuna antineumocócica).

## CLINICAL EFFICACY OF ANTI-PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN PATIENTS WITH COPD

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the clinical efficacy of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) in immunocompetent patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Methods:** A randomised controlled trial was carried out in 596 patients with COPD (age 66.9±9.6 yr). 298 of whom received PPV. The main outcome was radiographically proven community acquired pneumonia (CAP) of pneumococcal or unknown aetiology after a mean period of 3 yr.

**Results:** There were 67 first episodes of CAP caused by pneumococcus or of unknown aetiology. The efficacy of PPV in all patients was 24% (95% CI -24 to 54; p = 0.333). In the subgroup aged, 65 years the efficacy of PPV was 76% (95% CI 20 to 93; p = 0.013), while in those with severe functional obstruction (FEV1<40%) it was 48% (95% CI -7 to 80; p = 0.076). In younger patients with severe airflow obstruction the efficacy was 91% (95% CI 35 to 99; p = 0.002). There were only five cases of non-bacteriemic pneumococcal CAP, all in the non-intervention group (log rank test = 5.03; p = 0.0250). Multivariate analysis gave for unknown and pneumococcal CAP in the vaccinated group, adjusted for age was HR 0.20 (95% CI 0.06 to 0.68; p = 0.01).

**Conclusions:** PPV is effective in preventing CAP in patients with COPD aged less than 65 years and in those with severe airflow obstruction. No differences were found among the other groups of patients with COPD.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Community acquired pneumonia (CAP), Pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV).

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo con 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 que la prevalencia y la tasa de mortalidad continúen creciendo en las próximas

décadas<sup>1</sup>. Fumar es la causa más frecuente de EPOC, y la tasa de enfermedad neumocócica es alta entre estos pacientes<sup>2,3</sup>; la neumonía adquirida de la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa, que con frecuencia origina un ingreso hospitalario responsable del aumento adicional de morbilidad<sup>4-6</sup> y mortalidad en estos pacien-

Recibido: 31 de diciembre de 2007. Aceptado: 19 de abril de 2008

Correspondencia:  
Nuria Reyes Núñez.  
Avicena, 35 2º<sup>1</sup>  
41009 Sevilla  
nuriareyes@terra.es

tes, la principal etiología de la NAC es la infección por *Streptococcus pneumoniae* hasta en el 43% de los casos<sup>7,9</sup>. Esta infección origina importante morbimortalidad en ancianos y personas con enfermedades debilitantes<sup>8</sup> a pesar del uso precoz de los antibióticos adecuados<sup>10-12</sup>. El progresivo incremento de las cepas de neumococos resistentes hace que la prevención de las infecciones neumocócicas con la vacunación, sea una opción atractiva.

A pesar de numerosos estudios realizados en diferentes poblaciones<sup>13-18</sup> que demuestran la eficacia de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos (VANP) en la prevención de la NAC; en pacientes con EPOC en los que se presupone una mayor predisposición a padecer infecciones pulmonares, esta eficacia no ha sido demostrada. La posibilidad de reducir la incidencia de NAC neumocócica en estos pacientes, se traduciría en un descenso de los ingresos hospitalarios con importante ahorro económico. 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.

## MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, iniciado en octubre de 1999 y finalizado en julio de 2004. Inicialmente, se incluyeron 600 pacientes mayores de 18 años inmunocompetentes, que no habían recibido previamente la vacuna antineumocócica y con diagnóstico espirométrico de EPOC según criterios SEPAR, pertenecientes a un ámbito intra y extrahospitalario del área Sur de Sevilla. Se excluyeron los pacientes inmunodeprimidos, con insuficiencia renal en diálisis, con hipogammaglobulinemia, con asplenia anatómica o funcional, infectados por VIH y embarazadas.

Hubo 4 pérdidas en el seguimiento, por lo que solo se analizaron 596. Todos tenían diagnóstico clínico y espirométrico de EPOC (edad media 66.9±9.6 años). Doscientos noventa y ocho recibieron VANP (Pneumo-23®, Laboratorio Aventis-Pasteur MSD) y se consideraron el grupo de intervención y 298 fueron seguidos clínicamente durante el mismo periodo de tiempo y se consideraron el grupo control. Se hizo seguimiento cada seis meses durante los tres años siguientes a la inclusión. La media del tiempo de seguimiento era de 979 días (rango 20-1454 días). Los médicos participantes en el seguimiento de los pacientes, desconocían el estado de asignación de cada paciente a un grupo u otro.

La principal variable del estudio fue el primer episodio de NAC de etiología neumocócica ó desconocida. El diagnóstico de neumonía fue confirmado por dos de los médicos participantes y confirmado radiográficamente. Se consideró de etiología neumocócica si había aislamiento de *S. pneumoniae* en cualquier muestra biológica. El resto de los diagnósticos etiológicos se hizo de acuerdo con las guías clínicas<sup>19</sup>. A todos los pacientes con diagnóstico de neumonía se les realizó un control a las 2 y 4 semanas de la primera visita. Las NAC fueron

estratificadas según el PSI (Pneumonia Severity Index) de forma retrospectiva.

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.

### Estudio estadístico

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y valores absolutos. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico, dado que la mayor parte de ellas no tenían una distribución típica. Las variables categóricas se compararon utilizando el 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. Se considera diferencia estadística los valores de p menores de 5%. Las tasas globales eran calculadas dividiendo el número de casos por persona-tiempo para cada evento. La efectividad de la vacuna antineumocócica se calculó considerando el primer episodio de neumonía de etiología neumocócica o etiología desconocida (como 1-RR x 100). El número necesario para tratar (NNT) se calculó como la inversa de la reducción absoluta del riesgo.

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, ajustándolo a la edad (< 0 ≥ 65 años) y la función pulmonar (presencia de obstrucción grave al flujo aéreo, definida por un FEV1<40% del teórico según las recomendaciones SEPAR), sobre el riesgo relativo de presentar neumonía en el tiempo del estudio. 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 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

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de ambos grupos eran similares y se recogen en la Tabla 1. La incidencia global de neumonía (NAC y nosocomial) en pacientes con EPOC se recoge en la Tabla 2. La incidencia de neumonía neumocócica no bacteriémica era de 313 por 100.000 pacientes con EPOC por año.

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. La mayoría de estas NAC, precisaron ingreso hospitalario: 19/25 (76%) en el grupo de intervención y 27/33 (81%) en el grupo control (p= 0,59). La

TABLA 1.  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FUNCIONALES EN LOS PACIENTES CON EPOC

	Grupo de Intervención		Grupo Control		P
	N=298		N= 298		
% 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

TB = Tuberculosis. Los valores se expresan como mediana (rango intercuartílico 25, 75). Valor de la p (dos colas) calculado mediante el test de Chi cuadrado para proporciones y el test de Wilcoxon para variables cuantitativas.

duración de la estancia era algo mas baja entre los pacientes vacunados: (mediana, RI) 9,5 días (6,5-17,0) vs. 12 días (8,0-20,0);  $p=0,16$ . El *S 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.

La Tabla 3 muestra el análisis de la eficacia de la VANP para prevenir neumonías. La curva de supervivencia de Kaplan Meier para las NAC del grupo total se muestra en la Figura 1 y las correspondientes a los subgrupos menores de 65 años y con FEV1<40% en las

Figuras 2 y 3 respectivamente. En la Tabla 4 se recoge el análisis multivariante de regresión de Cox, el RR de presentar una neumonía se ajustó de acuerdo con la edad (<65 años ó ≥65 años), la gravedad de la obstrucción (FEV1 < 40% ó FEV1 ≥40%) y la interacción de la edad con la vacuna; 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 obs-

TABLA 2.  
INCIDENCIA DE NAC POR 1.000 CASOS DE EPOC POR AÑO

	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

TABLA 3.  
NÚMERO DE PACIENTES CON NEUMONÍA (1<sup>ER</sup> 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		p	NNT	
	n	N	n	N	%	IC 95%		n	IC95%
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 ≥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 x 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).

TABLA 4.  
VARIABLES SELECCIONADAS CON EL MODELO DE REGRESIÓN DE COX

	p	RR	IC 95%	
			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

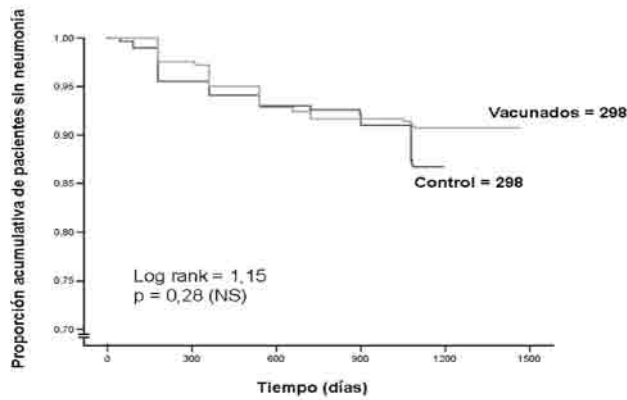


Figura 1: Curva de Supervivencia Kaplan –Meier mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes sin neumonía durante el periodo de seguimiento.

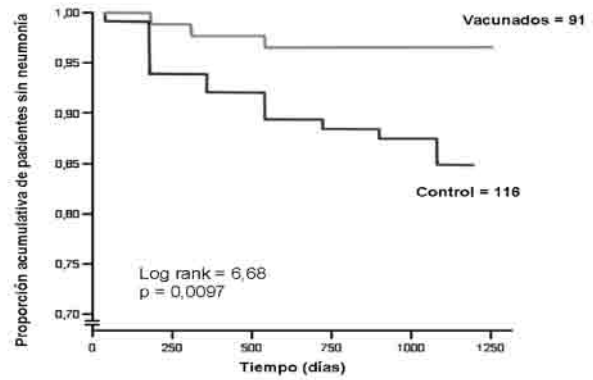


Figura 2: Curva de supervivencia de Kaplan –Meier mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes menores de 65 años sin neumonía durante el periodo de seguimiento.

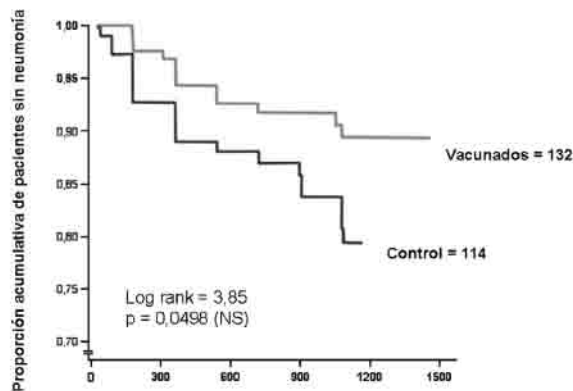


Figura 3: Curva de supervivencia de Kaplan –Meier mostrando el porcentaje acumulativo de pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo (FEV1 < 40%) sin neumonía durante el periodo de seguimiento.

trucción bronquial (RR, 0,20; IC 95% 0,06 a 0,68; p=0,01).

Las características demográficas y de función pulmonar de los pacientes con EPOC que presentaron neumonía y los que no, se recogen en la tabla 5, las variables que resultaron diferenciadoras entre ambos grupos se incluyeron en un análisis multivariante. En la Tabla 6 se recogen los resultados de este análisis y las variables independientes que influyeron en un mayor riesgo para que un paciente con EPOC desarrollara una neumonía.

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, sólo se asociaron a

mayor mortalidad de forma significativa la afectación radiológica mayor de un lóbulo (OR= 4,17; IC del 95%, 1,09-15,89; p=0,04), la sepsis (OR= 20; IC del 95%, 2,46-199,38; p=0,002) o la necesidad de ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva (OR=23,45; IC del 95%, 5,08-108,07; p=0,00004).

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 del 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). Al analizar la mortalidad de las NAC según

TABLA 5.  
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE EXPLORACIÓN FUNCIONAL 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
VAN-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. VAN-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.

TABLA 6.  
RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON EPOC PARA SUFRIR 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 cardíaca congestiva. FEV1 expresado como porcentaje del teórico inferior o igual al 40%.

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

Este estudio demuestra que la eficacia protectora de la VANP de 23 serotipos, en pacientes inmunocompetentes diagnosticados de EPOC, previene la neumonía 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% y si estos

pacientes tenían además una obstrucción grave al flujo aéreo (<40%), la eficacia de la VANP aumentaba a un 91%.

La ausencia de bacteriemia por *S. pneumoniae* se justifica por el tamaño de la muestra, ya que la bacteriemia neumocócica solo se produce en el 5-20% de las neumonías neumocócicas<sup>20,21</sup>. 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<sup>22-25</sup> prospectivos sobre la eficacia de la VANP en ancianos y personas de alto riesgo que han sido incapaces

ces de demostrar una reducción del riesgo de neumonía en los pacientes que han recibido la VANP. 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 sujetos<sup>26</sup>

La incidencia de NAC que requiere hospitalización es de 2,7 por 1000 personas, que aumenta a un 10,1 por 1000 para las personas mayores de 65 años<sup>27</sup>. 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 años<sup>28</sup>. 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. Igualmente, se ha encontrado una gran incidencia de neumonía entre los pacientes con grave obstrucción bronquial (FEV1<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, 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 origen<sup>29</sup>. Hemos excluido los casos de etiología conocida no neumocócica, dado que las infecciones mixtas se producen en alrededor de un 2% de los casos<sup>27</sup>. Así pues, esto reducía en parte el número de casos de neumonías para el análisis, pero por otro lado, aproxima más el verdadero número de posibles neumonías neumocócicas no bacteriémicas. 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<sup>6,4</sup> realizados sobre la etiología de la NAC<sup>30-33</sup> en países europeos<sup>34-37</sup> establecen que aproximadamente diez patógenos microbianos diferentes<sup>38-40</sup> causan habitualmente la NAC. La frecuencia de estos microorganismos en Europa es similar en la mayoría de los países<sup>41-43</sup>, 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. 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*.

Hay pocos ensayos realizados en pacientes con EPOC<sup>14-16</sup>, Nichol<sup>15</sup> incluye una muestra de 1898 pacientes menos homogénea (códigos ICD-9-CM 480 a 487). Nuestro estudio incluye una cohorte 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 citado<sup>15</sup>. 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. Una de las limitaciones 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 de forma 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.

En nuestro estudio, entre otros factores que condicionaban la aparición de las neumonías en estos pacientes, estaba la presencia de la enfermedad cardíaca y un menor IMC. Se sabe que la presencia de insuficiencia cardíaca es un factor predisponente para la aparición de neumonía<sup>44</sup> y el IMC se ha relacionado como un factor de mal pronóstico independiente de la obstrucción de la vía aérea en los pacientes con EPOC<sup>45</sup>. 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 pluri-morbilidad, como es habitual por encima de cierta edad. De hecho, en un estudio realizado por Saldías<sup>46</sup>, se halló que la presencia de comorbilidad múltiple era 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. Estos resultados difieren de los publicados en otras series; en el trabajo de Ruiz y cols<sup>47</sup> 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%<sup>48</sup>, mientras que la observada en nuestra serie es del 38,5%. Sin embargo, la mortalidad global por neumonía en nuestra serie es del 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 complicaciones<sup>49</sup>.

Entre otros factores no incluidos en el PSI, El-Sohl<sup>50</sup> 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 Menéndez<sup>51</sup> 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 vacunación no influyó en la mortalidad a diferencia de Nichols<sup>15</sup> y Hedlund<sup>25</sup> que encontraron una reducción de la mortalidad en los pacientes vacunados, teóricamente explicable por una reducción en la mortalidad debida a neumonía neu-

rocócica, aunque es posible que influyan otros factores no controlados.

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<sup>52,53</sup>.

Pensamos que 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 serían deseables 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 proteica<sup>54</sup> u otras vacunas proteicas<sup>55</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause. 1990-2020 Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-1504.
- Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986; 146:2179-2185.
- 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.
- Torres A, Serra-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.
- Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-Acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev. Infect. Dis* 1989; 11(4):586-599.
- 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.
- 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.
- Henrichen J. Epidémiologie des infections pneumococciques en Europe. *Presse Med* 1998; 27 :S5-8.
- Gaillat J. Epidémiologie des infections systémiques á Streptococcus pneumoniae. *Presse Med* 1998; 27 :S9-S16.
- 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.
- 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 Engl J Med* 1995;333(8):474-480.
- 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.
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993;270:184-31.
- Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1987;36:361-365.
- 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.
- 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.
- Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, Sluijter M, Monnikhof 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.
- 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



19. 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.
20. 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.
21. Gil de Gómez Barragán MJ, Acitores Augusto JM. Vacuna antineumocócica: ¿a quién hay que vacunar? *FMC* 1996;3:185-90
22. 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 England J Med* 1986;315(21):1318-27.
23. Ortvist 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.
24. 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.
25. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Ortvist 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BDW. The outcome of community-acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990; 84: 13-16.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen 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.
39. Pareja A, Bernal C, Leyva A, Piedrola G, Maroto MC. Etiologic study of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1992; 101: 1207-1210.
40. 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.
41. Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture or serology. *Chest* 1993;104: 1400-1407.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Diaz A, Alvarez M, Callejas C, Rosso R, Schnettler K, Saldías F. Clinical picture and prognostic factors for severe community-acquired pneumonia in adults admitted to the intensive care unit. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(1):20-6.
50. 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.
51. 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.
52. Halm E, Teirstein A. Management of community-acquired pneumonia. *N England J Med*.2002;347:2039-45.
53. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *CID*.2003; 37:1405-37.
54. 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.
55. 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.