

Vacuna contra el virus de la influenza y exacerbaciones de EPOC, un estudio transversal

Influenza vaccine and acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a cross-sectional study

Hernando Torres-Zevallos¹, Eneyda G. Llerena-Zegarra¹, José Luis Cabrera-Rivero¹, Rolando Estrella², Alejandro Peña³, Lorena Mata⁴, Wilmer Cristobal Guzman-Vilca⁵, William García⁶, Laura Botero⁷, Sergio Londoño-Gutiérrez⁷, Alfredo Guerrero-Benavides⁸

RESUMEN

Introducción: Influenza es una de las más frecuentes infecciones asociadas a exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **Objetivo:** Determinar la asociación entre el uso de la vacuna contra el virus de influenza y exacerbaciones agudas de EPOC y explorar los costos de exacerbaciones agudas de EPOC. **Métodos:** Estudio transversal, multicéntrico en dos hospitales y dos clínicas de Lima y Callao, Perú. En pacientes con diagnóstico de EPOC basados en los criterios GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) por ejemplo edad 40 años, fumador o exfumador, prueba de espirometría confirmatoria. Las variables socio demográficas, clínicas y relacionadas a la EPOC se recopilaron mediante cuestionarios y registros médicos. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística múltiple para medir la asociación entre el uso de la vacuna y las exacerbaciones de la EPOC. **Resultados:** Fueron 112 pacientes incluidos, con una mediana de edad de 70 años (rango intercuartílico: 63,5-75,0 años). De estos, el 37,5 % se vacunó contra la influenza y el 51,79 % tuvo al menos una exacerbación de la EPOC. En el análisis multivariado, vacunarse el año anterior no se asoció significativamente con menos exacerbaciones (OR=0,49, IC 95 % 0,15-1,57; p=0,230), mientras que, vacunarse tres años anteriores consecutivos se asoció con menos exacerbaciones (OR=0,13, IC 95% 0,02-0,91; p=0,040). El costo medio de un paciente hospitalizado con exacerbación de EPOC fue de USD 7 150,70. **Conclusión:** El estudio no mostró una relación estadísticamente significativa entre tener una vacuna contra la influenza y menos exacerbaciones de la EPOC, el cual fue el objetivo primario del estudio; sin embargo, sí hay una relación estadísticamente significativa entre el uso de tres vacunas consecutivas contra la influenza y menos exacerbaciones de EPOC.

Palabras clave: costo; económico, estadio GOLD; exacerbación aguda de EPOC; prueba de función pulmonar; vacuna trivalente contra la influenza; virus influenza.

ABSTRACT

Background: Influenza (flu) is one of the most frequent infections associated with acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). **Objective:** To determine the association between flu vaccine use and acute exacerbation of COPD and the cost of COPD exacerbations. **Methods:** Cross-sectional, multicenter study at two hospitals and three clinics in Lima and Callao, Peru. All subjects had a COPD diagnosis based on The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (e.g., age \geq 40 years old, smoker or ex-smoker, spirometry test). Sociodemographic, clinical, and COPD-related variables were collected using questionnaires and medical records. Multivariate analysis using multiple logistic regression was performed to measure the association between the use of the flu vaccine and acute exacerbations of COPD. **Results:** One hundred twelve patients were included, with a median age of 70 years (interquartile range: 63.5-75.0 years). Of these, 37.5% were vaccinated against flu, and 51.79% had at least one COPD exacerbation. In the adjusted analysis, being vaccinated the previous year with the flu vaccine was not significantly associated with fewer exacerbations (OR=0.49, 95% CI 0.15-1.57; p=0.230), whereas being vaccinated three consecutive previous years was associated with significant fewer exacerbations (OR=0.13, 95% CI 0.02-0.91; p=0.040). The mean cost of an inpatient COPD exacerbation was USD 7,150.70. **Conclusions:** This study did not show a statistically significant relationship between having flu vaccination the previous year and fewer COPD exacerbations in Peruvian patients, which was the primary study objective; however, this shows a statistically significant relationship between the use of three consecutive flu vaccines and fewer exacerbations.

Keywords: cost; COPD acute exacerbation; economic; GOLD stage; influenza virus; pulmonary function test; trivalent influenza vaccine.

¹ Servicio Neumología de la Clínica Internacional, Lima - Perú.

² Servicio Médicos Respiratorios Independientes, Lima - Perú.

³ Servicio de Neumología, Instituto Nacional del Corazón, Jesús María, Lima - Perú.

⁴ Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional, Lima - Perú.

⁵ Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima - Perú.

⁶ Sanofi, Bogotá - Colombia.

⁷ Universidad del Rosario de Colombia - Colombia.

⁸ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú.

Citar como: Torres-Zevallos H, Llerena-Zegarra E, Cabrera-Rivero J, Estrella R, Peña A, Mata L, Guzman-Vilca W, García W, Botero L, Londoño-Gutiérrez S, Guerrero-Benavides A. Vacuna contra el virus de la influenza y exacerbaciones de EPOC, un estudio transversal. *Interciencia méd.* 2024;14(3): 19-27. DOI: [10.56838/icmed.v14i3.215](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i3.215)

Recibido: 07/05/2024 **Aprobado:** 31/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

La exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa bien conocida de la creciente carga mundial de enfermedades no transmisibles (ENT) y los costos para el sistema de salud. Más de tres millones de muertes se atribuyen a la EPOC, de las cuales el 84% ocurre en países de ingresos bajos y medios (PIBM).^{1,2} En consecuencia, las organizaciones mundiales han establecido objetivos para reducir la carga mundial de la EPOC, incluida la Organización Mundial de la Salud y la Alianza Mundial contra las Enfermedades Respiratorias Crónicas.³ En esta línea, la evidencia con respecto a qué factores aumentan el riesgo de exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC es fundamental para las guías clínicas y las políticas de salud, especialmente en los PIBM.

Hay muchas variables relacionadas con un mal pronóstico de la EPOC. Sin embargo, las exacerbaciones juegan un papel esencial en la historia natural de la enfermedad.⁴⁻⁷ Por lo tanto, la identificación de los factores de riesgo para las exacerbaciones agudas aumenta las posibilidades de evitar ingresos hospitalarios, reingresos y muerte entre los pacientes con EPOC.⁸ Muchos de estos factores incluyen la edad avanzada,^{9,10} mayor duración y gravedad de la EPOC,¹¹ esputo,¹² comorbilidades, antecedentes de exacerbación previa,¹³ y el estado de la vacuna contra la influenza.^{14,15}

Un porcentaje significativo de las exacerbaciones de la EPOC se deben a la infección.¹⁶ La influenza se asocia más comúnmente con exacerbaciones agudas.¹⁷ Por lo tanto, la vacuna contra la influenza se recomienda para aquellos con alto riesgo de complicaciones graves, como la EPOC.¹⁸ Además, los estudios han demostrado que la vacunación contra la influenza reduce las hospitalizaciones¹⁹ y mortalidad entre pacientes con EPOC.²⁰ Por otro lado, el costo de la EPOC está relacionado con las comorbilidades²¹ y la gravedad de la enfermedad.²²

Hay muy pocos estudios sobre las exacerbaciones de la EPOC en América Latina y muy pocos se relacionaron con los costos de la EPOC. En Perú, un porcentaje significativo de los casos de EPOC permanecen sin diagnosticar debido a la mala educación sobre los efectos y las enfermedades relacionadas con el tabaco. Sin embargo, al igual que otros PIBM en América Latina, la EPOC en Perú afecta gravemente los sistemas de salud y económicos debido a la gravedad de la enfermedad. En esta línea, este estudio tuvo como objetivo determinar la relación entre recibir la vacuna

contra el virus de la influenza y la exacerbación aguda de la EPOC. Además, conocer el costo de las exacerbaciones de la EPOC.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y asignaturas

Estudio transversal multicéntrico. Utilización secundaria de una base de datos.²³ Los datos fueron recolectados de pacientes ambulatorios de cuatro instituciones de Lima y Callao (Clínica Internacional, Clínica San Pablo, Hospital de Policía, y el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión del Callao). La información de los pacientes se recopiló de cuestionarios ad hoc en visitas específicas del estudio y sus registros médicos. Además, se recogió un resultado válido de la prueba de espirometría para cada paciente. La inscripción del paciente fue en orden consecutivo, no aleatorizada.

Se incluyeron pacientes con un diagnóstico de EPOC basado en los criterios de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD). Además, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: pacientes femeninos y masculinos ≥ 40 años; pacientes con antecedentes de tabaquismo (actual o ex fumador) con al menos diez paquetes/año de antecedentes; pacientes que habían sido atendidos regularmente en cada servicio de cuidados respiratorios (al menos una evaluación en el año anterior al estudio); pacientes con espirometría previa con prueba de reversibilidad después del agonista beta-2 utilizado realizado en los últimos 12 meses hasta la visita del estudio. Cabe destacar que un tercero independiente revisó la recopilación de datos de la espirometría para determinar si cumplían con los criterios de aceptabilidad y repetibilidad de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society. También se excluyeron los pacientes con otras enfermedades pulmonares crónicas (p.ej., fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática o bronquiectasias moderadas/graves).

Variables

Se utilizaron variables sociodemográficas y clínicas como predictores para evaluar el impacto sobre el número de exacerbaciones. Las variables sociodemográficas seleccionadas fueron edad, sexo, raza, nivel de educación y vivir en altitud (es decir, vivir durante más de un año en un lugar $\geq 1,000$ metros sobre el nivel del mar). Los clínicos fueron índices de masa corporal, antecedentes de tabaquismo (por paquete/años), exposición a biomasa; antecedentes médicos de hipertensión, diabetes, dislipidemia y depresión, y antecedentes de tuberculosis; Los síntomas: tos, flema,

limitación de actividades y disnea se clasificaron como leves y moderados/graves según su gravedad.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante la prueba de evaluación de la EPOC (CAT por COPD Assessment Test), una medida específica de la enfermedad informada por el paciente que evalúa los signos y síntomas, el funcionamiento psicológico y social de los pacientes con EPOC.²⁴ Los resultados se clasificaron de acuerdo con una puntuación de 21 o más en el cuestionario de puntuación total.

La gravedad de la EPOC se evaluó a través del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), que se calculó mediante espirometría después de usar una dosis estándar y un agonista beta-2. Luego, categorizamos la gravedad de la EPOC según los criterios GOLD: $\geq 80\%$ (GOLD 1), 79-50% (GOLD 2), 49-30% (GOLD 3) y $< 30\%$ (GOLD 4). El tratamiento de la EPOC se distinguió en las siguientes categorías: inhaladores de rescate como monoterapia; en mantenimiento, monoterapia, terapia doble, terapia triple (beta-agonista de acción prolongada, antimuscarínicos de acción prolongada, más corticosteroides inhalados); sin terapia y oxígeno utilizado en casa.

La información sobre la vacuna contra la influenza estacional (variable de exposición) se recopiló si el sujeto informó del uso de dosis intramuscular dentro del año previo o tres dosis consecutivas anteriores. La mayoría de los pacientes accedieron a la vacuna trivalente. La exacerbación de la EPOC (outcome) en un paciente se definió como un episodio de aumento de los síntomas respiratorios y el consiguiente uso de corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, que requirieron atención ambulatoria o tratamiento de hospitalización. Este episodio fue confirmado en la historia clínica de cada paciente. Además, debe haber ocurrido solo después de la vacuna contra la influenza.

Los costos médicos directos relacionados con el manejo de una exacerbación aguda de la EPOC se estimaron en función de la utilización de los recursos sanitarios de la Clínica Internacional, recopilados durante el año 2021. Esta estimación consideró medicamentos, honorarios médicos, servicios de habitaciones, análisis de laboratorio y rehabilitación. Además, la atención hospitalaria relacionada con exacerbaciones agudas se dividió en ocurrencia en el nivel de emergencia (< 24 h de estadía) u hospitalización prolongada (entre 7 y 14 días). Todos los valores se obtuvieron en moneda local y luego se expresaron en dólares estadounidenses de 2021 utilizando el tipo de cambio actual (1 USD = 3.5 Sol peruano).²⁵

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizaron análisis univariados y bivariados que presentan de forma descriptiva patrones de variables únicas y su influencia en las exacerbaciones de la EPOC. En los análisis bivariados, se incluyó la prueba X² para analizar variables categóricas, y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney-Wilcoxon para comparar la significancia de las variables continuas. Para el análisis de múltiples variables, se utilizó una regresión logística múltiple lineal. La regresión múltiple incluyó todas las variables del análisis, excepto las variables con alta colinealidad entre sí, evidencia basada en su relación con la exacerbación. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$. Se utilizó el software Stata para analizar los datos. StataCorp, College Station, TX, Estados Unidos.

Comité de Ética

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Vía Libre de Lima, Perú, con número de aprobación 7808.

Función de la fuente de financiación

Sanofi no tuvo ningún papel en el diseño, análisis, interpretación o decisión de publicación del estudio. Los autores son colectivamente responsables de la exactitud de los datos. Los argumentos y opiniones en este trabajo son solo de los autores. Estos no representan la posición de las instituciones a las que pertenecen.

Resultados

Un total de 112 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 70 años, con un rango intercuartílico de 63,5 a 75 años. En general, la mayoría de los pacientes eran hombres y ≥ 65 años de edad. Además, todos los pacientes eran fumadores o exfumadores (cigarrillos de tabaco). Las características demográficas y basales de la muestra se presentan en la **Tabla 1**.

Exacerbaciones y costos

La aparición anual de una exacerbación aguda moderada/grave de la EPOC fue del 52,8% (n=58), el 29,5% (n=33) de los pacientes que tuvieron al menos dos exacerbaciones de la EPOC el año anterior (exacerbadores frecuentes). La mediana de exacerbaciones fue de 1 por año, el rango intercuartílico: 0-2. El 3,6% (n=4) de los pacientes con exacerbación requirieron hospitalización. Para todo el grupo de pacientes con EPOC, hubo 107,1 exacerbaciones por 100 pacientes-año y 6,2 hospitalizaciones relacionadas con la exacerbación de la EPOC por 100 pacientes-año.

Tabla 1

VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y RELACIONADAS CON LA EPOC EN 112 PACIENTES DE ATENCIÓN TERCIARIA EN PERÚ. TODOS LOS PACIENTES FUERON DIAGNOSTICADOS CON EPOC SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA INICIATIVA GLOBAL PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (GOLD)

Demográfico	n=112	%
Edad ≥65 años	78	69.64
Género, femenino	21	18.75
Raza		
Asiático	13	11.61
Blanco	42	37.50
Mestizo	16	14.29
Nativo	36	32.14
Negro	5	4.46
Título de estudios universitarios	16	14.29
Vivió en altitud	27	24.11
IMC <18.5	5	4.46
IMC >29.9	15	13.39
Tabaco		
Fumador actual	42	37.50
Paquete/año >30	73	65.18
Biomasa	22	19.64
Comorbilidades		
Hipertensión	51	45.54
Diabetes mellitus 2	9	8.04
Dislipidemia	19	16.96
Depresión	27	24.11
Antecedentes de tuberculosis	15	13.39

Síntomas		
Tos	17	15.18
Flema	11	9.82
Disnea	41	36.61
Limitación de actividades	12	10.71
CAT ≥21	29	25.89
Severidad		
GOLD 1	27	24.11
GOLD 2	50	44.64
GOLD 3	27	24.11
GOLD 4	8	7.14
Tratamiento de rescate		
SABA o SAMA en monoterapia	12	10.71
Tratamiento de mantenimiento		
Monoterapia	7	6.25
Terapia dual	56	50.00
Terapia triple	30	26.79
Sin terapia	7	6.25
Uso de oxígeno	7	6.25
Vacunación contra la influenza		
Año anterior	42	37.50
Tres años consecutivos anteriores	12	10.71
Exacerbación	58	51.79

El paciente definió la raza predominante.

IMC: índice de masa corporal.

Síntomas sí/no si son moderados o graves.

GOLD: La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

GOLD 1, FEV1≥80; GOLD 2, FEV1:79-50; GOLD 3, FEV1: 49-30; GOLD 4, FEV1:<30.

SABA: beta-agonista de acción corta. SAMA: antagonista muscarínico de acción corta.

Monoterapia: corticosteroide inhalado o antimuscarínico de acción prolongada.

Terapia dual: beta-agonista de acción prolongada y corticosteroide inhalado, o beta-agonista de acción prolongada y antimuscarínico de acción prolongada.

Terapia triple: beta-agonista de acción prolongada, un corticosteroide inhalado y antimuscarínico de acción prolongada.

Las diferencias entre pacientes con y sin exacerbaciones se muestran en la **Tabla 2**. El costo medio de una exacerbación en el servicio de urgencias fue de USD 1.331,4; y USD 7150,7 en hospitalización. El

Apéndice A muestra los costos mínimos y máximos para los escenarios de servicio de urgencias y hospitalización.

Tabla 2

COMPARACIÓN DEMOGRÁFICA Y DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC

Demográfico	Sin exacerbación (n=54)		Exacerbación (n=58)		p-Valor
	n	%	n	%	
Edad ≥65 años	35	64.81	43	74.14	0.284
Género, femenino	8	14.81	13	22.41	0.303
Raza					
Asiático	4	7.41	9	15.52	0.181
Blanco	20	37.04	22	37.93	0.922

Tabla 2
Comparación demográfica y de las variables relacionadas con las exacerbaciones agudas de la EPOC

Mestizo	5	9.26	11	18.97	0.142
Nativo	21	38.89	15	25.86	0.140
Negro	4	7.41	4	1.72	0.146
Título de estudios universitarios	12	22.22	4	6.90	0.021
Vivió en altitud	16	29.63	11	18.97	0.187
IMC<18.5	1	1.85	4	6.90	0.196
IMC>29.9	4	7.41	11	18.97	0.073
Tabaco					
Fumador actual	23	42.59	19	32.76	0.283
Paquete/año >30	34	62.96	39	67.24	0.635
Biomasa	16	29.63	8	13.79	0.041
Comorbilidades					
Hipertensión	20	37.04	31	53.45	0.081
Diabetes mellitus 2	2	3.70	7	12.07	0.104
Dislipidemia	7	12.96	12	20.69	0.276
Depresión	15	27.78	12	20.69	0.381
Antecedentes de tuberculosis	5	9.26	10	17.24	0.215
Síntomas					
Tos	8	14.81	9	15.52	0.918
Flema	4	7.41	7	12.07	0.407
Disnea	15	27.78	26	44.83	0.061
Limitación de actividades	4	7.41	8	13.79	0.275
CAT ≥21	10	18.52	19	32.76	0.086
Severidad					
GOLD 1	13	24.07	14	24.14	0.994
GOLD 2	27	50.00	23	39.66	0.271
GOLD 3	12	22.22	15	25.86	0.653
GOLD 4	2	3.70	6	10.34	0.173
Tratamiento de rescate					
SABA o SAMA en monoterapia	5	9.26	7	12.07	0.631
Tratamiento de mantenimiento					
Monoterapia	5	9.26	2	3.45	0.204
Terapia dual	28	51.85	28	48.28	0.705
Terapia triple	14	25.93	16	27.59	0.843
Sin terapia	2	3.70	5	8.62	0.283
Uso de oxígeno	1	1.85	6	10.34	0.064
Vacunación contra la influenza					
Año anterior	23	42.59	19	32.76	0.283
Tres años consecutivos anteriores	8	14.81	4	6.90	0.176

Significativo. Análisis X2.

El paciente definió la raza predominante.

IMC: índice de masa corporal.

Síntomas sí/no si son moderados o graves.

GOLD: La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. / GOLD 1, FEV1≥80; GOLD 2, FEV1:79-50; GOLD 3, FEV1: 49-30; GOLD 4, FEV1:<30.

SABA: beta-agonista de acción corta. SAMA: antagonista muscarínico de acción corta.

Monoterapia: corticosteroide inhalado o antimuscarínico de acción prolongada.

Terapia dual: beta-agonista de acción prolongada y corticosteroide inhalado, o beta-agonista de acción prolongada y antimuscarínico de acción prolongada.

Terapia triple: beta-agonista de acción prolongada, un corticosteroide inhalado y antimuscarínico de acción prolongada.

Vacunación contra la influenza

De los pacientes, el 37,5 % (n=42) fueron vacunados contra el virus de la influenza en el año anterior; y 10,7% (n=12) fueron vacunados consecutivamente en los tres años previos. Los pacientes con depresión tienen significativamente menos vacunación. Y el grupo más severo GOLD 4, tiene más vacunación.

Análisis multivariado

Tener la vacuna contra la influenza en el año anterior no estuvo asociado significativamente con menos exacerbaciones de la EPOC; sin embargo, tener tres de estas vacunas consecutivas previas se asoció con menos

exacerbaciones, y esta asociación fue estadísticamente significativa. Las variables incluidas en el modelo explicaron el 31% del número de exacerbaciones agudas en la EPOC, que es el coeficiente de determinación o R². Las variables incluidas fueron aquellas con evidencia en estudios previos, edad >65 años, sexo, raza, IMC bajo o alto, consumo de tabaco, comorbilidades, síntomas, gravedad y uso de terapia. Además, sólo se incluyeron en la regresión todas las variables con p<0,5 en el análisis bivariado Apéndice B. La **Tabla 3** muestra las variables incluidas en el análisis multivariante y los valores estadísticos.

Tabla 3
Análisis multivariante. Factores asociados con exacerbaciones agudas de la EPOC en 112 pacientes

Variables	Regresión logística múltiple					
	Una vacuna ^a			Tres vacunas ^b		
	OR	IC 95%	p-Valor	OR	IC 95%	p-Valor
Edad ≥65 años	1.52	0.43-5.40	0.521	1.52	0.43-5.46	0.518
Género, femenino	1.19	0.28-4.97	0.815	1.15	0.26-4.99	0.852
Asiático	2.53	0.42-15.10	0.309	3.14	0.46-21.34	0.242
Mestizo	2.99	0.47-18.81	0.244	3.47	0.53-22.64	0.194
Nativo	0.42	0.10-1.85	0.254	0.40	0.09-1.86	0.244
Negro	0.42	0.02-8.16	0.569	0.35	0.02-6.67	0.485
Título de estudios universitarios	0.23	0.04-1.32	0.100	0.17	0.03-1.04	0.055
Vivió en las tierras altas	0.65	0.14-2.94	0.578	0.78	0.17-3.67	0.758
IMC<18.5	3.47	0.18-67.74	0.411	3.48	0.16-74.11	0.423
IMC>29.9	9.86	1.76-55.20	0.009	12.90	2.00-83.34	0.007
Fumador actual	0.25	0.07-0.87	0.029	0.22	0.06-0.82	0.024
Biomasa	0.40	0.08-1.87	0.245	0.34	0.07-1.71	0.189
Hipertensión	1.45	0.38-5.47	0.583	1.89	0.46-7.75	0.378
Diabetes mellitus 2	8.96	0.99-80.69	0.051	10.66	1.10-103.22	0.041
Dislipidemia	1.23	0.26-5.81	0.798	1.04	0.20-5.32	0.964
Depresión	0.41	0.09-1.95	0.264	0.42	0.09-2.03	0.282
Antecedentes de tuberculosis	5.31	1.05-26.89	0.044	5.84	1.06-32.17	0.042
Flema	1.78	0.25-12.71	0.564	1.64	0.23-11.89	0.625
Disnea	1.33	0.34-5.25	0.680	1.28	0.31-5.20	0.734
Limitación de actividades	3.15	0.50-20.03	0.224	4.57	0.54-38.39	0.162
CAT ≥21	1.42	0.30-6.81	0.658	0.98	0.20-4.87	0.985
GOLD 2	0.51	0.16-1.61	0.249	0.49	0.15-1.59	0.233
GOLD 4	0.59	0.04-8.72	0.699	1.93	0.08-45.20	0.682
Monoterapia	1.38	0.14-13.25	0.780	1.49	0.17-13.31	0.721
Sin terapia	18.73	1.39-252.26	0.027	18.75	1.40-250.91	0.027
Uso de oxígeno	2.31	0.13-40.49	0.567	1.67	0.08-33.52	0.739
Vacunación contra la influenza	0.49	0.15-1.62	0.244	0.12	0.02-0.84	0.033

^{a)} R²=0,29; ^{b)} R²=0,32
 El paciente definió la raza predominante.
 IMC: índice de masa corporal.
 GOLD: La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. / GOLD 1, FEV1≥80; GOLD 2, FEV1:79-50; GOLD 3, FEV1: 49-30; GOLD 4, FEV1:<30.
 Monoterapia: corticosteroide inhalado o antimuscarínico de acción prolongada.

La gravedad definida por los criterios GOLD no resultó como un factor significativo en la predicción de las exacerbaciones de la EPOC. Sin embargo, el OR observado y los intervalos de confianza respectivos muestran una tendencia que sugiere una relación.

Discusión

El estudio no cumplió con el objetivo de mostrar una asociación estadísticamente significativa entre el uso de una vacuna contra la influenza y menos exacerbaciones agudas de la EPOC. Sin embargo, se cumplió el segundo objetivo; demostrar una asociación significativa entre el uso de tres vacunas anuales consecutivas contra la influenza y menos exacerbaciones agudas de la EPOC.

Estos resultados difieren de la mayoría de los estudios en los EE. UU. y Europa.^{26,27} La ausencia de asociación entre una el uso de una vacuna y menos exacerbaciones de la EPOC podría estar en relación con el tamaño de la muestra; sin embargo, el pequeño número de vacunados refleja el real escenario del uso de la vacuna contra la influenza en pacientes con EPOC.

A pesar de la pequeña cantidad de pacientes con tres vacunas anuales consecutivas contra el virus de la influenza, se correlaciona fuertemente, con un 88% menos de exacerbaciones agudas de la EPOC. E incluye exacerbaciones moderadas y graves. Los estudios anteriores con dos vacunas consecutivas contra la influenza tienen resultados poco claros basados en pruebas insuficientes.²⁸⁻³⁰

Además, los costos de las exacerbaciones de la EPOC dependerán si se trata de una hospitalización de emergencia o hospitalización. El costo promedio de las exacerbaciones de la EPOC hospitalizadas es casi seis veces mayor que el de emergencias. Estos son similares a los reportados en Canadá, publicados en 2008,³¹ y en Dinamarca, publicado en 2021.²² Este rango de costos podría ser mucho mayor, por ejemplo, en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Hay limitaciones a considerar en este estudio. Es un estudio transversal, por tanto, no podemos inferir causalidad entre las variables analizadas. Debido al pequeño número de pacientes, no fue posible realizar un subanálisis con el subgrupo de sujetos hospitalizados por exacerbaciones de la EPOC.

Por otro lado, los estudios observacionales como este son una sólida forma de desarrollar evidencia que valide la efectividad de la vacuna, como en la prevención de exacerbaciones agudas de la EPOC. No podemos inferir causalidad; sin embargo, hemos obtenido la información sobre el momento de la vacunación contra la influenza

y el momento de cada exacerbación, así, podemos apoyar una fuerte relación entre ambas variables. La muestra poblacional y los datos recogidos procedían de la práctica clínica en varios servicios especializado en medicina respiratoria. Por lo tanto, esta muestra representa la práctica clínica en un escenario del mundo real.

Conclusión

No hubo una asociación significativa entre el uso de una vacuna previa contra el virus de la influenza y menos exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC. Hubo una asociación significativa entre usar tres vacunas anuales consecutivas contra la influenza y menos exacerbaciones agudas de la EPOC. Este estudio muestra evidencia adicional que respalda la recomendación de las organizaciones internacionales de salud para usar la vacuna contra la influenza estacional en todos los pacientes con EPOC, y con este estudio, la recomendación de la vacuna debe ser siempre en años consecutivos. Se recomienda encarecidamente realizar estudios prospectivos, incluidos pacientes de países de América Latina.

Bibliografía

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222.
2. GHDx: Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. Seattle, W: University of Washington; 2022 [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-results-too>.
3. Khaltaev N. GARD, a new way to battle with chronic respiratory diseases, from disease oriented programmes to global partnership. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4676-4689.
4. Slenter RH, Sprooten RT, Kotz D, et al. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2013;85(1):15-26.
5. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):81-89.
6. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418-1422.
7. Camac ER. Short-Term Impact of the Frequency of COPD Exacerbations on Quality of Life. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 9(3):298-308.
8. Miravitlles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000;67(5):495-501.
9. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J*. 2012;39(1):38-45.
10. Alvar Agustí MD, Peter M. Calverley Ds, Marc Decramer MD, Jadwiga A. Wedzicha MD, Robert A. Stockley MD. Prevention of Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Knowns and Unknowns. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 1(2):166-84
11. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138.
12. Urwyler P, Abu Hussein N, Bridevaux PO, et al. Predictive factors for exacerbation and re-exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: an extension of the cox model to analyze data from the Swiss COPD cohort. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:7.
13. Ouaalaya EH, Falque L, Dupis JM, et al. Susceptibility to frequent exacerbation in COPD patients: Impact of the exacerbations history, vaccinations and comorbidities? *Respir Med*. 2020;169:106018.
14. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190166.
15. Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007;131(1):20-28.
16. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125(6):2011-2020.
17. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology*. 2010;15(3):536-542.
18. Sanei F, Wilkinson T. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(4):349-367.
19. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002733.
20. Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine*. 2007;25(7):1196-1203.
21. Jansson SA, Backman H, Ronmark E, et al. Hospitalization due to co-morbid conditions is the main cost driver among subjects with COPD-a report from the population-based OLIN COPD study. *COPD*. 2015;12(4):381-389.
22. Lokke A, Lange P, Lykkegaard J, et al. Economic burden of COPD by disease severity - a nationwide cohort study in Denmark. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:603-613.
23. Guerreros AG, Llerena EG, Matsuno A, et al. [Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease due to tobacco consumption in pneumology patients in Lima and Callao]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(2):265-271. Spanish.
24. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-654.
25. SUNAT Administration of the taxes of the Peruvian government [Internet]. Peru: Ministry of Economy and Finance; 2021 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <http://e-consulta.sunat.gob.pe/cl-at-ittipcam/tcS01Alias>.
26. Lall D, Cason E, Pasquel FJ, et al. Effectiveness of influenza vaccination for individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in low- and middle-income countries. *COPD*. 2016;13(1):93-99.
27. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):79.
28. Jones-Gray E, Robinson EJ, Kucharski AJ, Fox A, Sullivan SG. Does repeated influenza vaccination attenuate effectiveness? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):27-44.
29. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, et al. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine

effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):9.

30. Bartoszko JJ, McNamara IF, Aras OAZ, Hylton DA, Zhang YB, Malhotra D, et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36(24):3434-44.
31. Mittmann N, Kuramoto L, Seung SJ, et al. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir Med.* 2008;102(3):413-421.

Financiamiento

Fue apoyado por una subvención de Sanofi.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Hernando Torres Zevallos.
Avenida Inca Garcilaso de la Vega 1420,
Cercado de Lima, Lima - Perú.

E-mail: mdhertz@hotmail.com