

Olga Ochoa Gondar

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD
EN EL ANCIANO

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Dr Angel Vila Córcoles y por la Dra Victoria Arija Val

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

TARRAGONA

2009

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGIA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL ANCIANO
Olga Ochoa Gondar
ISBN: 978-84-693-0713-7/DL:T-423-2010

A meus pais, por todo e por tanto.

A meus irmáns por tantas risas.

A Manel, Iago e Xavier polo tempo roubado.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGIA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL ANCIANO
Olga Ochoa Gondar
ISBN: 978-84-693-0713-7/DL:T-423-2010

AGRADECIMIENTOS

A Angel Vila por ser el mástil de este proyecto, que no hubiera sido posible sin su inmensa aportación.

A mis directores de tesis, Dr Angel Vila y Dra Victoria Arija, por su guía en el diseño y redacción de esta tesis.

A la Gerencia de Àmbito del Institut Català de la Salut, a la Direcció del Servei d'Atenció Primària de Tarragona-Valls y a la Coordinació de Recerca del Àmbito por facilitar la investigación en Atención Primaria.

A Teresa Rodríguez por la realización del análisis estadístico y por tantos consejos.

Al personal de Sistemas de Información del Servei d'Atenció Primària de Tarragona-Valls por la elaboración de nuestras bases de datos.

A Imma Hospital por el soporte profesional y emocional.

A Alfredo García por facilitarnos los casos de neumonía del Hospital Joan XXIII.

A Fede Gómez, Àngels Vilanova y Xavier Raga por su especial colaboración para hacer factible el serotipaje de los pneumococos viables y la determinación de antígeno pneumocócico en orina.

A todos los médicos de cabecera que trabajaban en las 8 Áreas Básicas de Salud incluidas en el estudio.

Al personal sanitario de los Servicios de Urgencias, Medicina Interna y Laboratorio de los Hospitales Joan XXIII, Santa Tecla y Pius de Valls, que atendieron, diagnosticaron, estudiaron y trataron la mayoría de los pacientes de este estudio.

A los 11240 pacientes incluidos en el estudio y sin cuyos datos no hubiera sido posible realizar esta tesis.

*A la Fundació Jordi Gol y al Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y
Consumo, cuya ayuda económica ha posibilitado el seguimiento del Protocolo inicial.*

A Joan Fort por el apoyo técnico.

*A todos los compañeros de trabajo que nos han soportado durante la andadura de este
proyecto.*

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABS: Área Básica de Salud.

CAP: Community acquired pneumonia.

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

CRB-65: Acrónimo en inglés de confusión, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad mayor de 65 años. Escala reducida de severidad de neumonía de Lim et al.

CURB-65: Acrónimo en inglés de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad mayor de 65 años. Escala de severidad de neumonía de Lim et al.

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

HCAP: Historia clínica de Atención Primaria.

HR: Hazard Ratio.

IC: Intervalo de confianza.

IPD: Invasive pneumococcal disease.

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.

PHCC: Primary health care center.

PPV: Polysaccharide pneumococcal vaccine ó vacuna antineumocócica polisacárida.

PSI: *Pneumonia Severity Index* ó escala de severidad de neumonía Fine.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGIA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL ANCIANO
Olga Ochoa Gondar
ISBN: 978-84-693-0713-7/DL:T-423-2010

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Incidencia de la NAC.....	3
2. Agentes etiológicos de la NAC	4
3. Factores de riesgo de la NAC.....	7
4. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la NAC	8
5. Valoración pronóstica de la NAC	10
6. Tratamiento de la NAC.....	12
7. Prevención de las NAC	15
II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	17
III. OBJETIVOS	21
1. Objetivo general	23
2. Objetivos específicos	23
IV. METODOLOGÍA	25
1. Diseño	27
2. Emplazamiento	27
3. Participantes	27
4. Período de estudio	27
5. Mediciones principales.....	27
6. Variables principales.....	28
7. Análisis estadístico..	28
V. RESULTADOS	31
1. Publicaciones generadas.	33
2. Artículos publicados	35
2.1. <i>The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study</i>	37
2.2. <i>Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study</i>	47

2.3. <i>Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study</i>	57
VI. DISCUSIÓN	67
1. Incidencia de NAC en el anciano	69
2. Etiología de la NAC en el anciano.....	74
3. Manifestaciones clínicas de la NAC en el anciano	75
4. Mortalidad de la NAC en el anciano	75
5. Factores predictores y/o de riesgo para padecer NAC en el anciano	76
6. Efectividad de la vacunación antineumocócica en la subpoblación de personas con enfermedades pulmonares crónicas.....	77
VII. CONCLUSIONES	81
VIII. BIBLIOGRAFÍA	85
IX. ANEXOS	99
Anexo 1. Cuestionario estandarizado de recogida de datos clínico epidemiológicos de las NACs en la población de estudio.....	101
Anexo 2. Escalas de severidad de las NAC.....	103
Anexo 3. Recomendaciones para la vacunación antineumocócica en España.....	105
Anexo 4. Composición y especificaciones de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente.....	106
Anexo 5. Comunicaciones científicas derivadas del estudio ...	110
Anexo 6. Becas y premios de investigación concedidos	115
Anexo 7. Otras publicaciones de la doctoranda sobre el tema	117

I. INTRODUCCIÓN



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

La Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente que genera un importante consumo de recursos y provoca una apreciable morbilidad, especialmente entre las personas mayores (Loeb 2003; Marrie 2000; Monge, González 2001; Zalacaín et al, 2003).

Mientras que en la población general la incidencia de hospitalización por neumonía es aproximadamente de 1 caso por 1.000 habitantes/año, en los ancianos esta tasa llega a ser más de 10 veces superior (García-Ordóñez et al 2006; Fry et al 2005). Sin embargo, a pesar de la reconocida importancia de la NAC en la población anciana, la información sobre su epidemiología en este grupo de edad es bastante limitada y, generalmente, poco representativa puesto que la mayoría de los datos epidemiológicos han sido obtenidos de estudios basados en series hospitalarias.

Incidencia de la NAC

La NAC es una importante causa de morbi-mortalidad, especialmente en pacientes ancianos y en pacientes de riesgo (Bartlett, Mundy 1995; Feldman 1999; Marrie 2000) y es además, una enfermedad frecuente.

La incidencia reportada de NAC ha sido muy variable en función del diseño de los estudios, población diana y localización geográfica. En países europeos varía entre 5-11 casos/1.000 habitantes/año (Woodhead et al 1987; Jokinen et al 1993); en España, tres estudios de base poblacional realizados en mayores de 14 años reportaron incidencias de 1,6-1,8 episodios/1.000 habitantes/año, con predominio en la época invernal y en ancianos del sexo masculino (Almirall et al 2000; Gutiérrez et al 2006; Santos de Unamuno et al 1998). En la actualidad, el número de casos de NAC se está incrementando por el envejecimiento poblacional (CDC 2003) y se estima que, entre la población mayor de 65 años, la incidencia anual de NAC puede situarse entre 10-20 casos por 1.000 habitantes/año (Almirall et al 2000; Gutiérrez et al 2006; Loeb 2003).

La necesidad de ingreso hospitalario por neumonía en la población general es aproximadamente 1 caso/1.000 habitantes/año pero en ancianos esta tasa llega a ser 10-12 veces superior (Álvarez-Sala 2001), pudiendo oscilar en función de la heterogeneidad de los



criterios de ingreso, la posibilidad de atención en el servicio de urgencias hospitalario, la proporción de pacientes de edad avanzada (al menos un 50% de los ingresos por neumonía ocurre en pacientes ancianos (Feldman 1999; Marrie 2000; Loeb 2003; Kaplan et al 2002; Fernández-Sabe et al 2003)) y/o la disponibilidad de camas hospitalarias (Murrie, Huetto 1991; Almirall et al 2000).

En relación a su gravedad, se han publicado tasas de mortalidad por NAC en la población anciana de 7-35% en Europa y USA en las dos últimas décadas, observándose que estos porcentajes ascienden hasta 40% en los ancianos que requieren ingreso en UCI y no superan el 2% en los episodios de NAC tratados de forma ambulatoria (Fine et al 1996).

En nuestro país, la mortalidad global de la NAC en adultos se ha cifrado en el 14%, oscilando entre el 37% de las ingresadas en UCI y el 2% de las tratadas ambulatorias. En pacientes mayores de 65 años la neumonía es la cuarta causa de muerte y la primera si sólo se consideran las enfermedades infecciosas (Álvarez-Sala 2001).

Las circunstancias condicionantes del peor pronóstico de la neumonía en el anciano parece que están en relación no sólo con la edad sino también la existencia de mayor comorbilidad, la presencia de enfermedades debilitantes, la inmunodeficiencia en general o los defectos nutricionales, presentes en un 30-40% de las personas mayores, que provocaría la aparición más frecuente de complicaciones como hipoxemia, insuficiencia renal, shock o fracaso multiorgánico (Fine et al 1996; Riquelme et al 1996; Rello et al 1996).

Agentes etiológicos de la NAC

En general, el diagnóstico etiológico en los casos de NAC no supera el 40-60% de los casos, dependiendo del número de técnicas empleadas (Blanquer et al 1991; Woodhead 2002; Zalacaín et al 1997). En la neumonía leve, en general tratada fuera del hospital, pocas veces está indicado establecer su causa.

El agente causal más frecuente de NAC es el *Streptococcus pneumoniae* y, aunque la distribución etiológica varía en función del lugar de atención del paciente, se estima que este microorganismo sería el responsable de aproximadamente el 50% de todas las NAC (Alfageme et al 2005; Mandell et al 2007).

En base a datos actuales puede afirmarse que el grupo de NAC tratadas de forma ambulatoria están ocasionadas fundamentalmente por *S. pneumoniae* (Falguera et al 2001), aunque algunos estudios españoles (realizados con métodos serológicos) encontraron un predominio de *Mycoplasma pneumoniae* (Zalacaín et al 1997; Álvarez Gutiérrez et al 2001).

En las NAC hospitalizadas el diagnóstico etiológico se establece en un 40-60% de los casos (Blanquer et al 1991; Molinos et al 1997; Ruiz et al 1999; Rosón et al 2001; Sopena et al 1999; Woodhead 2002), apareciendo también aquí el *S. pneumoniae* como el patógeno predominante.

En los últimos años, al utilizar nuevos métodos de investigación etiológica se ha demostrado que al menos un tercio de las NAC no diagnosticadas por métodos convencionales eran neumocócicas (Menéndez et al 1999; Ruiz-González et al 1999; Rosón et al 2004). La relevancia de los denominados microorganismos “atípicos” (excluido *Legionella pneumophila*) depende de la intensidad de su búsqueda. En las series citadas estos microorganismos aparecen como causantes en el 20-35% de los casos (fundamentalmente *M. pneumoniae*). El 5-10% de las NAC hospitalizadas están producidas por *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos y aproximadamente un 5% son debidas a aspiración (Rosón et al 2001).

En estudios recientes, los virus aparecen implicados en el 18% de las NAC, y son los únicos agentes causantes en la mitad de estos casos (Mandell et al 2007; Niederman 2007). Aunque el Influenza virus se mantiene como el virus predominante en la etiología de la NAC (64%), debe tenerse en cuenta también el virus respiratorio sincitial, adenovirus y virus parainfluenza y otros menos comunes como metapneumovirus, Herpes simple, Varicela zóster, SARS-associated coronavirus (Mandell et al 2007). Las bacterias anaeróbicas, no detectables con las técnicas diagnósticas de uso común, sólo deberían tenerse en cuenta en caso de aspiración broncopulmonar en pacientes con historia de pérdida de consciencia, en pacientes con sobredosis de alcohol y/o drogas o en pacientes con trastornos de la motilidad esofágica (Mandell et al 2007).

En cualquier tipo de neumonía es posible aislar varios patógenos. Las asociaciones más frecuentes son las de microorganismos “típicos” y “atípicos”, cuyo significado no está



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

completamente aclarado. Debe considerarse la etiología mixta cuando se demuestre la existencia polimicrobiana de forma sincrónica y con métodos de certeza. En líneas generales, los resultados expuestos en trabajos españoles son superponibles a los europeos (Alfageme et al 2005).

En las NAC que precisan ingreso en UCI, *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* son responsables de aproximadamente el 50% de los casos (Leroy et al 1995; Pachón et al 2009; Torres et al 1991; Rello 2008), aunque los bacilos gramnegativos son también frecuentes. En nuestro país, también se debe considerar la posibilidad de una tuberculosis, particularmente en presencia de hemoptisis o en ausencia de aislamiento de otros microorganismos (Rello et al 1993). Por último, hay que valorar la posibilidad de patógenos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci* asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o *Aspergillus* spp. en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con tratamiento esteroideo.

En los pacientes con EPOC los principales agentes aislados son *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *H. influenzae*. En EPOC graves con bronquiectasias asociadas se debe considerar *Pseudomonas aeruginosa*.

La etiología en la NAC del anciano merece un comentario específico: Varios estudios han señalado que el *S. pneumoniae* suele ser el principal agente causante de la neumonía de la persona mayor (36-49% de los casos), seguido en frecuencia por las asociaciones polimicrobianas (19% de los casos), incluyendo la flora anaeróbica, y *H. influenzae* (11% de los casos). En los últimos años, en parte como consecuencia de la incorporación a la clínica de nuevas técnicas de identificación bacteriana, parece que se ha producido un cambio en el espectro causal de la neumonía del anciano (Álvarez-Sala 2001). A este respecto se ha señalado, por ejemplo, que algunos microorganismos considerados «atípicos» (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*) y, por tanto, propios de la neumonía del joven también podrían estar presentes en el anciano. Es más, *C. pneumoniae* podría ser el segundo agente etiológico en orden de frecuencia, tras el neumococo, al ser la causa de un 26% de las neumonías. En las personas mayores podrían encontrarse, incluso hasta en un 25% de las

ocasiones, asociaciones entre *C. pneumoniae* y microorganismos como *L. pneumophila* o *M. pneumoniae* (Álvarez-Sala 2001).

En nuestro país, en las personas mayores de 65 años, el *S. pneumoniae* ha sido señalado reiteradamente como el agente causante más frecuente de las NAC en las que se identificó algún microorganismo, seguido a gran distancia por *H. influenzae* y *L. pneumophila* (Fernández-Sabé et al 2003; Zalacaín et al 2003). En un trabajo prospectivo multicéntrico español sobre NAC en mayores de 65 años (Zalacaín et al 2003), se estableció la etiología en el 40% de los pacientes; siendo los microorganismos más frecuentemente implicados el *S. pneumoniae* (49%), *H. influenzae* (14%) y *L. pneumophila* (8%). En otro estudio realizado sobre 1.475 adultos con NAC, se aisló *S. pneumoniae* en el 23% de los 305 pacientes mayores de 80 años, mientras que *L. pneumophila* fue causante de la NAC en sólo el 1% de este subgrupo de pacientes de mayor edad, cifra significativamente inferior al 8% alcanzado en enfermos de edad menor (Fernández-Sabé et al 2003).

Factores de riesgo de la NAC

Además de diversos factores de exposición laboral y medioambiental, y de diversas circunstancias clínicas que favorecen la neumonía por aspiración, los factores de riesgo que más han sido correlacionados con la aparición de NAC son: la edad avanzada, la enfermedad pulmonar crónica, la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus, el alcoholismo, el tabaquismo y el consumo prolongado de corticosteroides.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es probablemente el factor de riesgo más importante para padecer una NAC. En EPOC graves (además de *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *H. influenzae*) debe considerarse la posible etiología de *P. aeruginosa*, sobre todo si existen bronquiectasias asociadas (Arancibia et al 2002).

La insuficiencia cardíaca congestiva ha sido descrita como un factor de riesgo para NAC e infecciones virales (De Roux et al 2004). Se ha descrito que la diabetes mellitus favorece la neumonía neumocócica bacteriémica y la NAC por *Staphylococcus Aureus* (Marrie 2000).



En cuanto al alcoholismo, se ha reportado que es un factor independiente de riesgo de NAC, así como de la gravedad de su presentación (Ruiz et al 1999). Es difícil asociar una determinada etiología de la NAC a este hábito, dado que frecuentemente existen otras morbilidades asociadas. La neumonía por aspiración es un hecho frecuente en estos pacientes.

El consumo de tabaco se ha asociado a un incremento de NAC de cualquier etiología. Los fumadores pueden tener un riesgo hasta 4 veces superior de presentar una enfermedad neumocócica invasiva que los no fumadores (Nuorti et al 2000). También es notable su asociación con NAC por *C. pneumoniae* (Ruiz et al 1999) y *L. pneumophila* (Alfageme et al 2005).

El riesgo de infecciones respiratorias asociado a la corticoterapia crónica está relacionado con la dosis y con la enfermedad de base. Cantidades acumuladas de 700 mg de prednisona, o dosis mayores de 10 mg/día, incrementan la posibilidad de sufrir una infección. En un estudio español se aislaron *Aspergillus* spp. y *S. aureus* como patógenos más frecuentes en pacientes que estaban recibiendo este tratamiento (Agustí et al 2003).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la NAC

El diagnóstico sindrómico de NAC se basa en la existencia de una clínica de infección aguda acompañada de un infiltrado pulmonar de reciente aparición en la radiografía de tórax, no atribuible a otra causa. La presentación clínica de la NAC puede ser dispar en función de la etiología y por ello es útil conocer la epidemiología del área geográfica en la que se trabaja (Niederman 2007). También puede ser útil, sobre todo en adultos jóvenes y sin enfermedades asociadas, la diferenciación entre cuadros clínicos «típicos» y «atípicos».

El cuadro clínico «típico» se caracteriza por un comienzo brusco de menos de 48 horas de evolución, escalofríos, fiebre elevada, tos productiva, expectoración purulenta y dolor torácico de características pleuríticas. En las personas de edad avanzada no es infrecuente la presencia de confusión y agravamiento de enfermedades subyacentes, incluso en ausencia de fiebre. Los datos más significativos del cuadro clínico «atípico» son la tos no productiva, molestias torácicas inespecíficas y manifestaciones extrapulmonares (artromialgias, cefalea,

alteración del estado de conciencia y trastornos gastrointestinales como vómitos y diarrea). En cuanto a los datos complementarios, en la NAC se puede encontrar una leucocitosis ($>12.000/\mu\text{l}$) o una leucopenia ($<4.000/\mu\text{l}$). La auscultación aislada tiene una sensibilidad inferior al 40% (Mandell et al 2003) y por ello la sospecha clínica, corroborada por la auscultación, debe ser confirmada por una radiografía de tórax en la que aparece un infiltrado que no existía previamente.

Las manifestaciones clínicas de la NAC son inespecíficas, por lo que la radiografía de tórax es obligada para establecer su diagnóstico, localización y extensión, sus posibles complicaciones (como derrame pleural o cavitación), y la existencia de enfermedades pulmonares asociadas, otros posibles diagnósticos alternativos, y también para confirmar su evolución hacia la progresión o la curación (Katz, Leung 1999). Sus limitaciones son la incapacidad para discriminar entre una neumonía y otros infiltrados inflamatorios no infecciosos y también para detectar pequeños infiltrados visibles por métodos más sensibles, como la tomografía computarizada. La recomendación de realizar una radiografía de tórax de rutina en sus 2 proyecciones convencionales a los pacientes con sospecha de neumonía es universal (Bartlett, Mundy 1995; Niederman 2007; Mandell et al 2007), y obligatoria tanto en los pacientes estudiados en el hospital, ingresen o no, como en los atendidos fuera de él, sobre todo si no hay mejoría clínica tras 48 h de tratamiento empírico (MacFarlane, Boldy 2004). No hay ningún patrón radiológico que permita reconocer la etiología de la neumonía, ni siquiera diferenciar entre grupos de patógenos (MacFarlane, Boldy 2004). Los patrones clásicos (neumonía lobar, bronconeumonía y neumonía intersticial) no son exclusivos de ningún agente etiológico, aunque el reconocimiento de dichos patrones puede ser útil en ocasiones (Katz, Leung 1999; Franquet 2001). La afectación bilateral o de más de 2 lóbulos y la existencia de derrame pleural son indicadores de gravedad, sobre todo el derrame pleural bilateral, sea por la propia neumonía o por insuficiencia cardíaca asociada (Fine et al 1996; Hasley et al 1996; Riquelme et al 1996).

La curación radiológica es casi siempre posterior a la clínica y en ocasiones puede tardar más de 8 semanas (Katz, Leung 1999).



Valoración pronóstica de la NAC

La valoración pronóstica inicial de la NAC es importante y debe realizarse tanto para decidir el lugar idóneo de tratamiento del paciente (ambulatorio, ingreso hospitalario o cuidados intensivos), como para establecer el tratamiento antibiótico empírico más adecuado.

Los múltiples factores asociados con mayor morbimortalidad se enunciaron en un metaanálisis clásico (Fine et al 1996), clasificándose como “dependientes del paciente” (edad y enfermedades asociadas), y “dependientes del episodio de NAC” (hallazgos clínicos, analíticos y radiográficos).

Ningún factor pronóstico aislado parece capaz de predecir la mortalidad con suficiente sensibilidad o especificidad, por lo que debe recurrirse a estudios multivariados para obtener factores de riesgo independientes y de valor pronóstico (Metlay, Fine 2003).

En la última década han aparecido estudios que proporcionan escalas pronósticas capaces de estimar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC. Su objetivo va dirigido a identificar pacientes con bajo riesgo de muerte (que podrían tratarse de forma ambulatoria) y/o reconocer pacientes con alto riesgo de muerte por lo que requieren ingreso hospitalario (Neill et al 1996).

Fine et al (1997), mediante modelos basados en estudios estadísticos multivariados, obtuvieron una escala pronóstica que estratifica a los pacientes en 5 grupos según su riesgo de defunción (clase de riesgo de Fine o PSI [*pneumonia severity index*]). Esta escala deriva del estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos en 14.199 pacientes con NAC, y ha sido validada en una cohorte independiente de pacientes (*PORT Validation cohort*). Para la predicción de mortalidad combina 20 variables con una asignación de puntos que permite estratificar a los pacientes en 5 categorías: clases I-III (con riesgo de muerte bajo, entre 0,1-2,8%), clase IV (riesgo de muerte entre 8,2-9,3%) y clase V (riesgo de muerte elevado, entre 27-31%). Al identificar pacientes con una probabilidad de muerte < 3% (clases de riesgo I-III) esta escala se ha convertido en una herramienta para la decisión de tratamiento ambulatorio. En principio, las clases I y II deberían recibir tratamiento ambulatorio, la clase III precisarían hospitalización en observación, y las clases IV y V ingreso en el hospital.

La British Thoracic Society también confeccionó una escala pronóstica que posteriormente se simplificó, utilizando sólo 4 variables y la edad: CURB65, acrónimo de confusión, urea (>7 mm/l), frecuencia respiratoria (≥ 30 rpm) y presión arterial (diastólica ≤ 60 mmHg o sistólica < 90 mmHg), y edad (≥ 65 años) (Lim et al 2003). Esta escala, obtenida en un estudio de cohortes de 1.068 pacientes, estratifica acertadamente a los pacientes según su probabilidad de muerte. La valoración de la confusión se puede realizar, según recomienda la BTS, con un cuestionario de 10 preguntas, o de forma reducida, mediante la valoración de la aparición de desorientación en tiempo, espacio o personal. El cálculo de la puntuación se realiza sumando un punto por cada variable presente con un rango entre 0-5. Considerando que la probabilidad de muerte para cada valor en la cohorte de derivación sería de 0,7% para la puntuación 0, 2,1% para la puntuación 1, 9,2% para la puntuación 2, 14,5% para la puntuación 3 y 40% para la puntuación ≥ 4 ; se aconseja el ingreso hospitalario cuando el valor de la puntuación es igual o superior a 1, sobre todo si existen otros factores de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar de la neumonía. Además, en el mismo estudio se valida una simplificación de la escala, excluyendo el valor de la urea para su aplicación en el ámbito de la asistencia primaria. Es el denominado CRB65, con un rango de puntuación entre 0-4, y cuya probabilidad de muerte para cada valor es el siguiente: puntuación 0 mortalidad 1,2%, puntuación 1-2: 8,15% y puntuación 3-4: 31% (Lim et al 2003).

Sin embargo, dado que con la información actualmente disponible ninguna escala pronóstica presenta unos valores predictivos incuestionables para definir el riesgo de muerte, en la decisión de ingreso hospitalario debe prevalecer el juicio clínico y la individualización ante cada paciente (Alfageme et al 2005).

En general, se considera que la escala de Fine es más útil para detectar enfermos de bajo riesgo de mortalidad, y la CURB65 para los de riesgo más elevado.

Las últimas recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America establecen una estrategia en 3 pasos para decidir el lugar de atención al paciente con NAC (Mandell et al 2007). En el primer paso se valora la existencia de alguna condición que comprometa la seguridad de la atención domiciliaria, como la insuficiencia respiratoria, problemas sociales o psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol, e incapacidad de tratamiento oral. En segundo lugar,



tras descartar los anteriores supuestos, se calcula la clase de riesgo de Fine. El último paso hace referencia al juicio clínico para individualizar la aplicación de la clase de riesgo de Fine.

En la actualidad, existen otras opciones de atención al paciente con NAC que se deben valorar, como hospitalización domiciliaria, hospitales de día o admisión en un servicio de observación, respecto a los cuales no hay estudios específicos.

Tratamiento de la NAC

El tratamiento antimicrobiano de un paciente con NAC se establece de forma empírica, tras valorar la gravedad del cuadro, su etiología más probable y la prevalencia de los microorganismos más frecuentes en nuestra área (Alfageme et al 2005).

La antibioterapia ha de iniciarse tempranamente, antes de que transcurran 4 horas desde el diagnóstico de NAC, lo que reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria. Una vez instaurado el tratamiento antimicrobiano hay que hacer una reevaluación clínica a las 24-48 horas.

En nuestro país se mantienen unos niveles de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina entre 35 y 50 %, y las resistencias de alto nivel han disminuido (Aspa et al 2004, Baquero et al 1999), siendo estos porcentajes de resistencias todavía menores si tenemos en cuenta los nuevos puntos de corte para resistencia a penicilina establecidos a inicios de 2008 (Clinical and Laboratory Standards Institute 2008). La presencia de determinados factores hace sospechar la posible existencia de neumococos con sensibilidad disminuida a betalactámicos: pacientes mayores de 65 años, con enfermedad pulmonar crónica, alcohólicos, inmunodeprimidos, con múltiples enfermedades asociadas, en contacto con niños en guarderías, que han recibido tratamiento con betalactámicos en los últimos 3 meses o que han estado ingresados en el hospital.

La resistencia a macrólidos se sitúa en nuestro país en torno al 25-40 %, sobre todo de alto nivel, afecta a todos los macrólidos y es insensible al incremento de dosis (Aspa et al 2004; Baquero et al 1999).

En los pacientes que sufren cuadros leves de NAC y que pueden ser tratados ambulatoriamente, el tratamiento antimicrobiano debe dirigirse fundamentalmente a tratar el

neumococo. Dada la existencia de cepas de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina y a los macrólidos, y la necesidad de cubrir en muchos casos microorganismos atípicos (pacientes jóvenes, en determinadas situaciones epidémicas o con clínica altamente sugestiva), se recomienda el tratamiento de los enfermos de este grupo con telitromicina oral, 800 mg/día, o bien con algunas de las nuevas fluoroquinolonas, como levofloxacino oral, 500 mg/día, o moxifloxacino oral, 400 mg/día. Otra posibilidad es el uso de amoxicilina oral a dosis altas (al menos 1 g/8 horas), que son efectivas contra la mayoría de las cepas neumocócicas con sensibilidad disminuida a betalactámicos, acompañada de un macrólido: azitromicina oral, 500 mg/día, o claritromicina oral, 500 mg/12 horas. Dada la elevada tasa de resistencias de los neumococos frente a los macrólidos en nuestro país, y el mecanismo predominante, no se considera aconsejable la monoterapia con macrólidos. En el subgrupo de pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria pero que tienen enfermedades crónicas asociadas u otros factores de riesgo de etiología no habitual (*H. influenzae*, enterobacterias), el tratamiento de elección sería una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino o moxifloxacino) en monoterapia por vía oral. Como alternativa podría emplearse amoxicilina-ácido clavulánico, siempre teniendo en cuenta su falta de actividad frente a los microorganismos atípicos (Alfageme et al 2005).

En los pacientes con NAC ingresados en planta hospitalaria se ha de tratar el *S. pneumoniae* por ser el más frecuente, pero ha de tenerse presente el mayor riesgo de etiología de NAC por neumococo resistente o bacilos gramnegativos entéricos, así como de patógenos atípicos, incluida *L. pneumophila*. Hay que considerar también que una vez instaurado el tratamiento hay que hacer una reevaluación clínica a las 24-48 horas.

Las NAC que requieren ingreso en UCI se deben tratar con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) a dosis altas, asociada a un macrólido o a una fluoroquinolona antineumocócica.

Debe considerarse que las medidas generales ante una NAC incluyen una correcta hidratación, analgésicos, antitérmicos y medidas de soporte, como oxigenoterapia, ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria grave, y reposición de líquidos y/o aminos presoras para mantener la tensión arterial adecuada. En caso de fracaso respiratorio agudo



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

en pacientes con EPOC que sufren NAC grave, se debe intentar inicialmente la ventilación mecánica no invasiva. En caso de fracaso respiratorio en pacientes que no sufren EPOC con NAC grave, se puede iniciar la ventilación mecánica no invasiva, con estrecha atención a la evolución del paciente.

La aceleración del paso del tratamiento inicial parenteral a la vía oral (terapia secuencial) es muy importante para intentar reducir la estancia media hospitalaria y el coste económico, sin comprometer la seguridad de los pacientes. Cuando está indicado, la duración mínima del tratamiento antibiótico empírico parenteral debe ser de 2 a 4 días, tiempo requerido para alcanzar la estabilización de la NAC en la mayoría de los casos (Halm et al 1998; Menéndez et al 2004; Siegel et al 1996). El alta hospitalaria se podría dar a las 24 horas de alcanzar la estabilidad clínica.

La duración del tratamiento antibiótico es difícil de establecer. Habitualmente, las NAC se tratan durante 10 a 14 días, aunque se está intentando aplicar unas pautas más cortas (5 a 7 días) con los nuevos antibióticos de vida media más larga, para intentar conseguir unos resultados clínicos y bacteriológicos similares con menor consumo de fármacos, favoreciendo una mejor cumplimentación y posibilitando la disminución de resistencias (Dunbar et al 2003; Plouffe et al 2000). En general, la duración del tratamiento también vendrá condicionada por la gravedad del cuadro, la existencia de enfermedades basales, la presencia de bacteriemia, la evolución y el agente etiológico responsable; no será inferior a 14 días en las NAC debidas a *L. pneumophila*, *S. aureus* o *P. aeruginosa*, y puede llegar a las 4 semanas en los casos con cavitación pulmonar con sospecha de infección por anaerobios (Siegel et al 1996). En todos los pacientes con NAC habría que seguir una serie de medidas generales, como hacer reposo y beber abundantes líquidos para mantener una correcta hidratación, así como administrar antitérmicos para disminuir la fiebre y analgésicos ante la presencia de dolor torácico. En pacientes con NAC grave habría que emplear medidas de soporte, como oxigenoterapia (su objetivo es mantener una saturación arterial de oxígeno $\geq 90\%$ o presión arterial de oxígeno >60 mmHg), ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria aguda grave, junto con reposición de líquidos y/o aminos presoras para mantener la tensión arterial adecuada.

Prevención de las NAC

La prevención de la NAC se puede efectuar mediante la lucha contra los patógenos que la causan, cuyo prototipo sería la vacunación específica contra el neumococo, o bien intentando suprimir las condiciones de riesgo que favorecen la presentación de NAC, mediante la vacunación antigripal y la lucha contra el tabaquismo.

La cesación del hábito tabáquico es una importante medida que puede disminuir sustancialmente el riesgo de NAC. El tabaquismo es el principal factor de riesgo de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en personas jóvenes (Nuorti et al 2000); además, aumenta el riesgo de NAC y la incidencia y gravedad de las neumonías debidas a varicela y *L. pneumophila* (Fernández et al 2002; Harger et al 2002). El cese del hábito tabáquico disminuye a la mitad el riesgo de presentar NAC en los 5 años subsiguientes al abandono del consumo.

La vacuna antigripal ha demostrado ser efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad viral, tanto en ancianos como en jóvenes. Su eficacia depende de la similitud entre la secuencia viral y la de la vacuna administrada (Fedson et al 1993; Nichol et al 1994), y puede llegar a prevenir la enfermedad en el 70-90% de las personas sanas menores de 65 años. En sujetos mayores o con enfermedades crónicas debilitantes la eficacia es menor, pero puede atenuar la enfermedad producida por el virus de la influenza, provocando menos infecciones del tracto respiratorio inferior y disminuyendo la morbimortalidad asociada a la infección gripal. Diversos estudios y meta-análisis han evidenciado que la vacuna antigripal se asocia con una reducción de las hospitalizaciones por neumonía (Vu et al 2002; Puig-Barberá 2005).

La actual vacuna antineumocócica para uso en adultos contiene los polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos causantes de aproximadamente el 85-90 % de las infecciones neumocócicas invasivas en los adultos. Aunque su eficacia es controvertida (Puig-Barberá et al 2002; Moberley et al 2008; Huss et al 2009), la vacuna es corrientemente recomendada para personas de alto riesgo y/o edad avanzada. Básicamente, las recomendaciones de vacunación antineumocócica se centran en personas de edad avanzada, adultos con condiciones médicas de riesgo (enfermedad pulmonar o cardíaca crónica,



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, asplenia) y pacientes inmunodeprimidos (infección por virus de la inmunodeficiencia humana, inmunodeficiencias congénitas, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, y tratamiento inmunosupresor).

II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

La NAC es una enfermedad frecuente que genera un importante consumo de recursos y provoca una apreciable morbilidad, especialmente entre las personas mayores. Mientras que en la población general la incidencia de hospitalización por neumonía es aproximadamente de 1 caso por 1.000 habitantes/año, en los ancianos esta tasa llega a ser más de 10 veces superior. Sin embargo, a pesar de la reconocida importancia de la NAC en la población anciana, la información sobre su epidemiología en este grupo de edad es bastante limitada y, generalmente, poco representativa puesto que la mayoría de los datos epidemiológicos han sido obtenidos de estudios basados en series hospitalarias.

En España, pocos estudios de base poblacional han analizado la epidemiología de la NAC, abordando tanto los casos hospitalizados como los tratados ambulatoriamente. En dos estudios poblacionales realizados en Palma de Mallorca (Santos de Unamuno et al 1998) y Mataró-Maresme (Almirall et al 2000) durante la década de los noventa, las tasas de incidencia global de NAC entre el subgrupo de personas mayores de 65 años fueron de 23 y 56 casos totales de NAC (incluyendo hospitalizadas y ambulatorias) por 10.000 personas/año respectivamente; reportándose unos índices globales de hospitalización (considerando todas las edades) del 38% en Palma de Mallorca durante 1992-94 y del 61% en Mataró-Maresme durante 1994-95. Durante 1999-2001, en la comarca del Bajo Vinalopó (Alicante), se han encontrado incidencias de 24 casos totales de NAC por 10.000 en personas de 65-74 años y 53 por 10.000 en personas mayores de 75 años, siendo el 73,2% de los casos hospitalizados y el 26,8% tratado ambulatoriamente (Gutiérrez et al 2006). Estos datos muestran unas incidencias muy inferiores a las encontradas en otros países desarrollados de nuestro entorno y, por tanto, es totalmente necesario validar de forma prospectiva y mediante estudios de base poblacional, cual es la verdadera incidencia de NAC en nuestro país.

El mayor énfasis efectuado en los últimos años para la implementación de algunas medidas preventivas (tales como las campañas de vacunación antigripal y de lucha contra el tabaquismo) que pudieran incidir en una reducción de la frecuencia de NAC, así como la introducción de la vacunación antineumocócica sistemática con la vacuna polisacárida 23-valente para todas las personas mayores de 65 años de nuestro país hacen totalmente



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

justificado e imprescindible la realización de estudios epidemiológicos de base poblacional que permitan evaluar de forma precisa la efectividad en la práctica de estas intervenciones.

Por último, la reciente introducción de la vacuna heptavalente conjugada en los niños (la cual ha mostrado efectos indirectos vía inmunidad de grupo reduciendo la incidencia de enfermedad neumocócica en adultos) (Whitney 2005; Lexau et al 2006) hace también imprescindible el hecho de poder disponer de datos actualizados sobre la epidemiología de la NAC con el fin de poder evaluar en el futuro el posible efecto indirecto de esta intervención en nuestro ámbito.

III. OBJETIVOS



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Objetivo general:

Estudiar la epidemiología de la NAC en una cohorte de pacientes mayores de 65 años el área de Tarragona-Valls durante el período 2002-2005.

Objetivos específicos:

1. Conocer la incidencia de la NAC en la cohorte estudiada.
2. Determinar la mortalidad a corto plazo (30 días) por NAC en función de las características clínico-epidemiológicas de la neumonía.
3. Describir y analizar las características demográficas, agentes etiológicos y manifestaciones clínicas de la NAC en el anciano.
4. Analizar el pronóstico de la NAC en el anciano en función de diferentes características como la edad, sexo, presencia de comorbilidad, lugar de atención y puntuación obtenida en diferentes escalas de severidad.
5. Analizar la magnitud de los posibles factores preventivos o de riesgo implicados en la aparición de NAC.



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

IV. METODOLOGÍA



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Diseño.

Estudio de cohortes prospectivo, de base poblacional y de carácter multicéntrico.

Emplazamiento.

Ocho Áreas Básicas de Salud (Bonavista, Torreforta, Tàrraco, Sant Pere i Sant Pau, Sant Salvador, El Morell, Salou y Valls) del Servicio de Atención Primaria de Tarragona-Valls, y sus 3 hospitales de referencia (Hospital Joan XXIII, Hospital Santa Tecla de Tarragona y Pius Hospital de Valls).

Participantes.

Cohorte prospectiva que incluyó un total de 11.240 personas mayores de 65 años (todas las personas nacidas antes del 1 de enero de 1938 adscritas a alguna de las 8 ABS participantes).

Período de estudio.

Todos los miembros de la cohorte fueron seguidos desde el inicio del estudio (01/01/2002) hasta la aparición de algún evento, hasta la muerte o hasta la finalización del estudio (30/04/2005).

Mediciones principales.

Durante los 40 meses de seguimiento se realizó un seguimiento activo de los miembros de la cohorte, con reclutamiento de todos los casos de NAC radiográficamente confirmados (ambulatorios y/o hospitalizados) ocurridos en algún miembro de la cohorte durante el período de estudio. Previamente al inicio del estudio se realizó una revisión exhaustiva de las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria (HCAP) para la tipificación de factores sociodemográficos, clínicos y presencia de comorbilidad de los miembros de la cohorte al inicio del estudio.



Las fuentes de datos primarias para la identificación inicial de los posibles episodios de NAC fueron las revisiones exhaustivas de los registros de diagnósticos reinformados de las ABS, registros de altas del hospital de referencia y registro de altas del servicio de urgencias. Complementariamente se usaron los registros de cultivos microbiológicos de los laboratorios hospitalarios de referencia para confirmar la tipificación etiológica de los episodios de NAC.

Todos los casos inicialmente identificados como posibles NAC fueron posteriormente validados mediante la revisión de la historia clínica hospitalaria y de atención primaria del paciente, y en todos los casos se requirió la confirmación radiológica para ser finalmente incluidos en el estudio como episodio validado de NAC.

Variables principales.

En todos los casos se consideró la edad y sexo del paciente, así como la presencia o no de factores de riesgo asociados a mayor susceptibilidad para padecer una NAC (diabetes mellitus, inmunodepresión, cardiopatía, EPOC, tabaquismo, enolismo y esplenectomía).

Para la tipificación etiológica de las NAC se realizaron los siguientes estudios etiológicos en función del lugar de diagnóstico y tratamiento de las NAC y en función de lo que fue solicitado por el médico que atendió al paciente en cada caso: hemocultivo, cultivo de esputo, serología seriada de atípicas y/o antigenuria de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Como medida de severidad de las NAC se analizó la necesidad de ingreso en UCI y el índice letalidad, así como una escala ordinal de severidad (escala "Fine" o Pneumonia Severity Index) (Fine et al 1997). Se consideró como muerte por NAC a todos los casos en que se produjo el fallecimiento dentro de los 30 primeros días tras el diagnóstico de la neumonía.

Análisis estadístico.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo con cálculo de las diferentes proporciones y medias observadas con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%. Para la comparación de variables categóricas se usaron la prueba de chi cuadrado y el

test exacto de Fisher, mientras que el test "t" de Student y el análisis de la varianza fueron usados para comparar variables cuantitativas.

Las incidencias para cada evento de estudio fueron calculadas en personas/año, considerando que el denominador fue simplemente la suma de personas/tiempo contribuidos por cada miembro de la cohorte durante el período de estudio. La asociación de los posibles factores de riesgo y/o protectores para la aparición de NAC se estudió mediante análisis multivariante por Regresión de Cox para variables que varían en el tiempo, calculándose "hazards ratios" como estimación del riesgo de sufrir una NAC al final del período de estudio en función de la presencia de cada uno de los posibles factores de riesgo o protectores analizados. Se consideró como nivel de significación estadística valores $p < 0.05$ (bilateral). El análisis estadístico se realizó mediante Stata/SE versión 9.1 (Stata Corp.)



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

V. RESULTADOS



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano



Publicaciones generadas:

1. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arija V, Maxenchs M, Grive M, Martín E, Pinyol JL; EVAN-65 Study Group. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008; 8:222. PubMed PMID: 18582392. **Impact Factor:** 2.029. 2º cuartil.

2. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009; 103:309-16. PubMed PMID: 18804355. **Impact Factor:** 2.338. 2º Cuartil.

3. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Ansa X, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, de Diego C, Raga X, Gómez F, Valdivieso E, Fuentes C, Palacios L; EVAN Study Group. Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study. *Vaccine*. 2008; 26:1955-62. PubMed PMID: 18343541. **Impact Factor:** 3.298. 1º cuartil.

2008 Journal Citation Report Science Edition:

Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	JCR Data 					Eigenfactor™ Metrics 	
	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	2008 Items	Cited Half-life	Eigenfactor _M ^T Score	Article Influence _M ^T Score
<u>BMC PUBLIC HEALTH</u>	2.029	2.256	0.217	420	2.6	0.01540	0.759
<u>RESP MED</u>	2.338	2.404	0.402	246	5.1	0.01761	0.664
<u>VACCINE</u>	3.298	3.189	0.655	905	4.6	0.06965	0.820



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

ARTÍCULOS PUBLICADOS



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano: Estudio EVAN-65.

Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arijá V, Maxenchs M, Grive M, Martín E, Pinyol JL; EVAN-65 Study Group. **The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study.** *BMC Public Health.* 2008; 8:222.

Resumen.

La NAC es generalmente considerada una causa importante de morbi-mortalidad en la población anciana. Sin embargo los datos de base poblacional publicados son muy escasos y su verdadera dimensión no está esclarecida. En este estudio de base poblacional se describe la incidencia y mortalidad por NAC entre la población mayor de 65 años del área de Tarragona-Valls durante el período 2002-2005.

Se realizó un estudio de cohortes de base poblacional que incluyó a todas las personas no institucionalizadas mayores de 65 años adscritas a 8 Áreas Básicas de Salud del Servicio de Atención Primaria de Tarragona-Valls del Institut Català de la Salut (N=11240 personas), seguidas de forma prospectiva desde el 1 de enero de 2002 hasta el 30 de abril de 2005. Los eventos principales analizados fueron *neumonía adquirida en la comunidad por todas las causas* (ambulatoria y hospitalizada) y *mortalidad durante los 30 días posteriores al diagnóstico*. Todos los casos fueron radiográficamente confirmados y validados mediante la revisión de la historia clínica.

Globalmente, la tasa de incidencia de NAC fue de 14 casos por mil personas/año (IC 95%: 12,7-15,3). La incidencia aumentó dramáticamente con la edad (9,9 en personas de 65-74 años vs 29,4 en personas \geq 85 años); y fue casi el doble en hombres que en mujeres (19,3 vs 10,1). La tasa de hospitalización fue de 75,1%, con una estancia hospitalaria media de 10,4 días. Globalmente, la tasa de mortalidad a los 30 días fue de 13% (15% en los casos hospitalizados y 2% en los casos ambulatorios).



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Como conclusión principal puede afirmarse que la NAC es un problema de salud frecuente en personas ancianas de nuestro ámbito. Nuestras tasas de incidencia son similares a las descritas en el Norte de Europa y en América, pero duplican las tasas descritas en otras regiones del Sur de Europa.

Research article

Open Access

The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 Study

Olga Ochoa-Gondar*¹, Angel Vila-Córcoles¹, Cinta de Diego¹, Victoria Arija², Monica Maxenchs¹, Montserrat Grive¹, Enrique Martin¹, Josep L Pinyol² and EVAN-65 Study Group³

Address: ¹Primary Care Service of Tarragona-Valls, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spain, ²Department of Public Health, Primary Care Service Camp de Tarragona, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spain and ³The EVAN-65 Study Group

Email: Olga Ochoa-Gondar* - olgaochoagondar@wanadoo.es; Angel Vila-Córcoles - avila.tarte.ics@gencat.net; Cinta de Diego - cintaddc@tinet.org; Victoria Arija - varija.tarte.ics@gencat.net; Monica Maxenchs - mmaxenchs.tarte.ics@gencat.net; Montserrat Grive - mgrive.tarte.ics@gencat.net; Enrique Martin - mmartin.tarte.ics@gencat.net; Josep L Pinyol - jllpinyol.tarte.ics@gencat.net; EVAN-65 Study Group - jfort.tarte.ics@gencat.net

* Corresponding author

Published: 27 June 2008

Received: 10 November 2007

BMC Public Health 2008, 8:222 doi:10.1186/1471-2458-8-222

Accepted: 27 June 2008

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/222>

© 2008 Ochoa-Gondar et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) is generally considered a major cause of morbidity and mortality in the elderly. However, population-based data are very limited and its overall burden is unclear. This study assessed incidence and mortality from CAP among Spanish community-dwelling elderly.

Methods: Prospective cohort study that included 11,240 individuals aged 65 years or older, who were followed from January 2002 until April 2005. Primary endpoints were all-cause CAP (hospitalised and outpatient) and 30-day mortality after the diagnosis. All cases were radiographically proved and validated by checking clinical records.

Results: Incidence rate of overall CAP was 14 cases per 1,000 person-year (95% confidence interval: 12.7 to 15.3). Incidence increased dramatically by age (9.9 in people 65–74 years vs 29.4 in people 85 years or older), and it was almost double in men than in women (19.3 vs 10.1). Hospitalisation rate was 75.1%, with a mean length-stay of 10.4 days. Overall 30-days case-fatality rate was 13% (15% in hospitalised and 2% in outpatient cases).

Conclusion: CAP remains as a major health problem in older adults. Incidence rates in this study are comparable with rates described in Northern Europe and America, but they largely doubled prior rates reported in other Southern European regions.

Background

Community-acquired pneumonia (CAP) is a relatively frequent infectious illness which causes important morbidity worldwide [1,2] The reported incidence rates of

radiographically confirmed CAP in different populations have varied between 1.3 and 11.6 cases per 1,000 inhabitant-year, [3-12] with the highest rates in older adults [13-15].

Nowadays, CAP cases in older adults increase as a consequence of an overall increase in the elderly population (persons aged 65 years or older) [16]. In developed countries, almost one half of the total hospitalisations for pneumonia occur in patients over 65 years and pneumonia is a leading cause of death among this age group [17-21]. However, despite the recognised importance of CAP in the elderly, information on the epidemiology of CAP in this age group is limited and the true burden of the disease is not well known, considering that incidence and mortality rates in elderly populations have largely varied in different studies.

Incidence rates varying between 2–40 cases per 1,000 elderly person-year and case-fatality rates between 7–35% have been reported for elderly patients in Europe and North America during the last two decades [3-5,7-15,20-23]. However, most prior studies were conducted among general adult populations and included only a limited number of elderly individuals,[3,7,18,10-12] many studies focused on hospitalised patients,[4,9,15,20-23] and few studies focused on the possible contribution of outpatient cases [14,24-26]. To our knowledge, only two population-based studies specifically focused on older adults, including hospitalised and outpatient cases of CAP, have been published [13,14].

In this study, we have assessed the overall burden of CAP (hospitalised and outpatient cases) in a population-based cohort of Spanish community-dwelling elderly individuals followed between 2002 and 2005. In prior reports we assessed the effectiveness of the pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and death in this same cohort [27,28].

Methods

Design, setting and study population

We conducted a population-based prospective cohort study including all community-dwelling individuals 65 years or older assigned to 8 Primary Health Care Centres (PHCC) in the region of Tarragona, a mixed residential-industrial urban region on the Mediterranean coast in Catalonia, Spain. Cohort members were followed from when the study started (January 1, 2002) until the occurrence of the first event, the enrolment from the PHCC ceased, death, or until the end of the study (April 30, 2005). Mean temperatures in the study area for summer and winter seasons through the study period were 23.2°C (73.8°F) and 9.8°C (49.6°F), respectively.

In the Spanish Health Care System, the same as in the study area, all persons are assigned to a PHCC, where the General Practitioner files relevant medical details on patients during primary care visits, and there are different reference Hospitals according to geographical and demo-

graphic data. When the study started, the Health District of Tarragona had 12 PHCCs with an overall assigned population of 134,232 all-age inhabitants. The selection of the 8 participating PHCCs was not randomised and they were chosen taking into account the existence of electronic clinical registries working since 1998 or before. The other 4 PHCCs in the Health District were not included because they had only computerised clinical records more recently. The study cohort included all community-dwelling individuals assigned to the eight participating PHCCs, who were 65 years or older at the start of the study (an amount of 11,240 individuals with a mean age of 74.6 [SD: 7.5] years-old at baseline). The main characteristics of the study population are extensively described elsewhere [27,28]. The study was approved by the ethical committee of the Catalan Health Institute and was conducted in accordance with the general principles for observational studies set out by this institution.

Sources of data

All participating PHCCs had an institutional database with registries of administrative data, medical conditions and diagnoses associated with outpatient visits coded according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical modification (ICD-9). This institutional database and the primary care clinical records of each cohort member were respectively used to identify and validate cases of outpatient CAP which occurred among cohort members during the survey. An active surveillance program on CAP was established before the study period and primary care physicians were asked to register all cases of CAP radiographically confirmed in their patients.

The hospital discharge diagnoses database and the clinical medical records of the three participating reference hospitals (Joan XXIII, Santa Tecla, and Pius Hospital) were used to identify hospitalisation for CAP in cohort members during the study period.

Outcome measure and definitions

Primary endpoints were CAP and death from CAP. Pneumonia was defined when a new radiological infiltrate was identified with one major criteria (cough, expectoration, and fever) or two minor criteria (dyspnea, pleuritic pain, altered mental status, pulmonary consolidation on auscultation, and leukocytosis) [22]. Death from pneumonia was considered when the patient died (in-hospital or not) within the first 30 days after the diagnosis [29,30].

Hospitalisations for CAP were identified on the basis of the first-listed code in the Hospital discharge database (ICD-9 codes for pneumonia: 480 to 487.0), whereas outpatient CAPs were primary care or emergency visits with an ICD-9 code registered for pneumonia in the PHCCs

databases. All the cases of CAP (hospitalised and outpatient) were radiographically confirmed and validated by checking clinical records.

Given that PHCCs and Hospital medical records of case patients were reviewed several weeks after the diagnosis of CAP, the physician reviewer verified that x-ray findings improved with treatment and excluded the possibility that the episode was not a readmission (defined as a re-hospitalisation within 30 days after inpatient treatment of CAP) or a nosocomial pneumonia (defined as a pneumonia acquired after hospital admission at any time) [31,32].

Statistical analysis

Incidence rates of CAP were calculated as person-year, considering that in the denominator the total person-time for the study period was simply the sum of the person-time contributed to each individual during the study period. Case-fatality rates were calculated by dividing the number of cases of deaths from CAP by the absolute number of CAP cases in each age- and sex- specific stratum. Event rates were based on the first episode of CAP occurring during the study period and they do not include multiple events per person. Confidence intervals (CI) were used to compare incidence and mortality rates between the different categories and population groups. Chi-squared and Fisher's tests were used to calculate p-values in the comparison of proportions, whereas Student's test and one-way analysis of variance were used to compare continuous variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The analyses were performed using Stata/SE version 9.1 (Stata Corp.).

Results

The 11,240 cohort members were observed for a total of 33,905 person-year. Overall, 43.5% of the subjects were male, 55.2% were aged 65–74 years and 10.5% were aged 85 years or older at baseline. Of the 11,240 cohort members, 1,497 (13.3%) died during the 40-month study period and 315 (2.8%) were lost patients during follow-up. Table 1 shows study population and person-time followed according to sex and age-groups.

A total of 380 cohort members who had a presumptive episode of hospitalisation for CAP were identified on the basis of the hospital discharge databases. Information on 369 (97%) of these events was available for clinical record review, of which 355 were validated as CAP cases and 14 were excluded (nosocomial pneumonia or other diagnoses). Furthermore, a total of 132 individuals with an episode of presumptive outpatient pneumonia were identified according to ICD-9 pneumonia codes from emergency or ambulatory visits, but only 118 cases (89%) were included as radiologically-confirmed outpatient CAP after review of the clinical records. This means that annual incidence rates (per 1,000 elderly person-year) was 13.95 for overall CAP (95% CI: 12.72 to 15.31), whereas incidences were 10.47 for hospitalised CAP (95% CI: 9.42 to 11.61) and 3.48 for outpatient CAP (95% CI: 2.88 to 4.17).

Incidence rates of overall CAP increased significantly by age groups (9.9 in 65–74 years, 16.9 in 75–84 years and 29.4 in people 85 years or more; $p < 0.001$) and were almost two-fold higher in males than in females (19.3 vs 10.1; $p = 0.001$).

Table 2 shows incidence rates of hospitalised and outpatient CAP, according to sex and age groups. The incidence rate was consistently higher among men than among women, across all age groups and for both hospitalised and outpatient CAP, although the difference was not always statistically significant for outpatient CAP.

Overall, 75.1% of CAP episodes were hospitalised and 24.9% were managed as outpatients. Percentages of CAP cases requiring hospitalisation were 74.3% among patients 65–74 years, 77.7% in 75–84 years and 70.4% in 85 years or older ($p = 0.429$).

The mean days of hospitalisation was 10.4 days (SD: 8.02). We observed that the mean length-stay was slightly higher in men than in women (10.8 vs 9.8; $p = 0.241$). According to age groups, the means of length-stay were 11 days in people 65–74 years, 10.3 days in people 75–84 years, and 9.2 days in people 85 years or older ($p = 0.332$).

Table 1: Study population and person-year followed according sex and age groups^a.

Age group	Number of persons (No. of person-year followed)		
	Male	Female	Overall
65–74 yrs	2897 (9016)	3308 (10573)	6205 (19589)
75–84 yrs	1578 (4533)	2281 (6887)	3859 (11420)
85 yrs or more	417 (1001)	759 (1895)	1176 (2896)
Overall age groups	4892 (14550)	6348 (19355)	11240 (33905)

^aAge was considered when study started on January 1, 2002.

Table 2: Incidence Rates (IR) of community-acquired pneumonia (CAP), by age group and sex, during the study period.

Sex	Male		Female		P-value ^c
	No. CAP	IR ^a (95% CI) ^b	No. CAP	IR ^a (95% CI) ^b	
65-74 yrs					
Hospitalised CAP	100	11.09 (9.04-13.47)	45	4.26 (3.11-5.69)	0.000
Outpatient CAP	27	2.99 (1.98-4.35)	23	2.18 (1.38-3.26)	0.257
All CAP	127	14.09 (11.76-16.73)	68	6.43 (5.00-8.14)	0.000
75-84 yrs					0.000
Hospitalised	90	19.85 (16.00-24.34)	60	8.71 (6.66-11.19)	0.030
Outpatient	24	5.29 (3.40-7.86)	19	2.76 (1.56-4.30)	0.000
All CAP	114	25.15 (20.80-30.13)	79	11.47 (9.10-14.27)	
85 yrs or more					
Hospitalised	29	28.97 (19.50-41.32)	31	16.36 (11.15-23.13)	0.234
Outpatient	10	9.99 (4.80-18.30)	15	7.92 (4.44-13.02)	0.575
All CAP	39	38.96 (27.86-52.85)	46	24.27 (17.83-32.23)	0.026
Overall age groups					
Hospitalised	219	15.05 (13.14-17.16)	136	7.03 (5.90-8.30)	0.000
Outpatient	61	4.19 (3.21-5.38)	57	2.94 (2.23-3.81)	0.054
All CAP	280	19.24 (17.08-21.60)	193	9.97 (8.62-11.47)	0.000

^aIncidence Rates are estimated for 1,000 person-year.

^bCI denotes confidence interval

^cP-values were calculated using Chi-squared test.

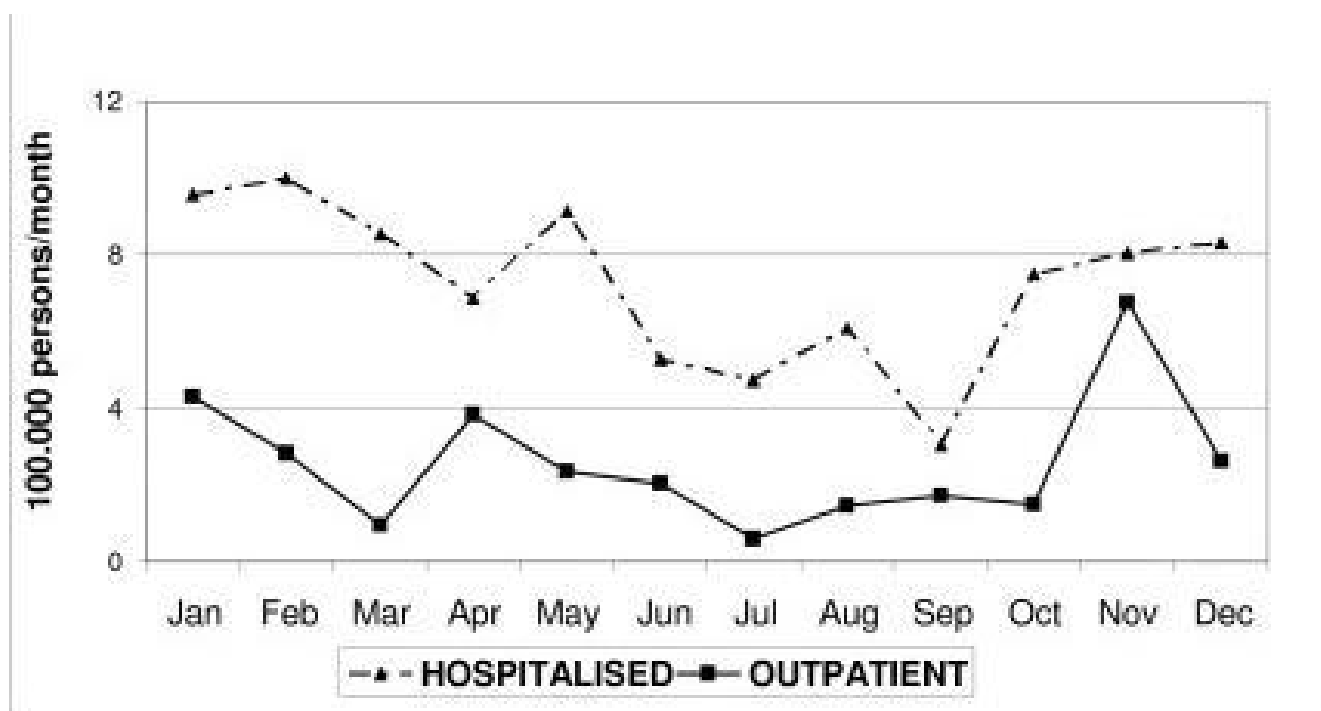


Figure 1
 Incidence of CAP in elderly people, according to monthly distribution of hospitalised and outpatient cases, in the region of Tarragona (Spain) between January 2002 and April 2005.

Twenty (5.6%) of 355 hospitalised CAP were admitted in the Intensive Care Unit (ICU), with a mean stay of 10.6 days (SD: 9.9).

The mean incidence of CAP was more than two-fold higher in winter than in summer (9.1 vs 4.1 cases per 100,000 persons-week, respectively). Figure 1 shows the monthly distribution of incidence rates for both hospitalised and outpatient CAP during the study period [see Additional file 1].

As for 30-days mortality after the diagnosis, there were 60 deaths from CAP (two deaths among CAP cases managed as outpatient, three deaths of patients in Emergency Unit before hospitalisation, and 55 deaths among hospitalised patients). This means that the annual mortality rate from CAP was 177 per 100,000 elderly persons-year (95% CI: 135 to 228). Overall, 30-days case-fatality rate was 12.7%. Mortality was only 2% for CAP cases managed as outpatient, whereas it reached 15% for CAP requiring hospitalisation (40% for patients admitted in the ICU). Case-fatality rate did not differ significantly between sex (13.9% in male vs 10.9% in female, $p = 0.328$), but increased dramatically with increasing age (7.2% in people 65–74 years, 13.5% in people 75–84 years and 23.5% in people 85 years or older; $p = 0.002$). Table 3 shows the different CAP case-fatality rates according to sex and age strata.

Discussion

In the present study, we have assessed population-based incidences and 30-days mortality of CAP among people 65 years or older in a well defined geographic area on the Mediterranean Coast of Spain during a consecutive 40-month study period. To our knowledge, this is the first contemporary study to assess rates of both hospitalised and outpatient CAP specifically focused on community-dwelling elderly people in a European country.

We have found that the incidence of CAP in our population (14 episodes per 1,000 elderly person-year) is more

than three-folds higher than incidences previously reported in other Mediterranean regions[8,10-12] and it is more similar to CAP incidences reported in Northern Europe or North America for elderly population groups [7,9,14,15].

In Europe, in those population-based studies that evaluated the incidence of CAP in the general adult population, the reported incidence rates of CAP among the subgroup of people aged 65 years or older varied widely from 2 cases per 1,000 elderly person-year in Spanish individuals[10] to 24 cases per 1,000 reported among Finnish elderly people [7]. In three different regions along the Spanish Mediterranean Coast, the reported incidences of overall CAP have ranged from 1.2 to 1.8 cases per 1,000 all-age adult population (2.3 to 3.8 cases per 1,000 among people 65 years or older) [8,10,11] Incidence rates of 1.7 and 3.3 episodes of CAP per 1,000 person-year have been recently reported among Italian all-age adults and elderly individuals, respectively [12].

If we compare our results with those recently reported by Jackson et al[14] in a population-based cohort study that evaluated the incidence of CAP among 46,237 elderly individuals in Washington State between 1998–2001, we can observe similar incidence rates of CAP requiring hospitalisation (10.5 per 1,000 in this study vs 11.5 per 1,000 in the Jackson's report). In contrast, the incidence of outpatient CAP was largely higher in USA elderly than in the present study (16.8 vs 3.5 cases per 1,000 person-year), which probably reflects differences in the definition criteria and management of outpatient CAP in both studies. In the present study (excluding three CAP cases who died in the emergency room before their possible hospitalisation), 15.5% of hospitalised CAP and 1.7% of outpatient CAP died within 30 days after the diagnosis, while in Jackson's report these percentages were 12.5% and 0.4% respectively. Overall, 4% of all the deaths in the cohort during the study period occurred within 30 days after a CAP diagnosis in this study versus 3.6% in Jackson's report.

Table 3: Overall 30-days mortality from community-acquired pneumonia (CAP) in elderly subjects, according to age and sex strata.

Sex	Mortality within 30-days after diagnosis of community-acquired pneumonia					P-value ^b
	Male		Female			
Age groups	No. of events Deaths/ CAPs	Case-fatality % (95% CI) ^a	No. of events Deaths/ CAPs	Case-fatality % (95% CI) ^a		
65–74 yrs	11/127	8.7 (4.4–14.5)	3/68	4.4 (0.9–12.4)	0.386	
75–84 yrs	19/114	16.7 (10.3–24.8)	7/79	8.9 (3.6–17.4)	0.118	
85 yrs or more	9/39	23.1 (11.1–39.3)	11/46	23.9 (12.6–38.8)	0.927	
Overall people	39/280	13.9 (10.1–18.5)	21/193	10.9 (6.9–16.2)	0.328	

^aCI denotes confidence interval

^bP-values were calculated, where appropriate, by Chi-squared or Fisher's tests.

In this study, incidence of CAP increased dramatically with ageing, achieving the highest rate in people aged 85 years or more, where 29 cases per 1,000 person-year were observed. According to sex and age strata, very elderly men are at the greatest risk considering that one episode of CAP can be expected every year for every 25 men aged 85 years or older. Similar trends in the incidence rates stratified by age have been reported in most prior epidemiological studies, considering that the frequent association between increasing age and presence of underlying diseases accounts for an increased morbid-mortality due to CAP in the oldest adults [17,18,21]. It must also be noted that in this study the 30-days case-fatality rate was three fold higher among patients 85 years or older than in patients 65–74 years, which supports the important specific role of age as a predictor of 30-days mortality among patients with CAP, as the pneumonia severity score reflects [29].

In the present study, the high rate of hospital admission may be explained by the characteristics of the study cohort (mean age: 75 years) and the characteristics of the "Tarragona region" where the study was conducted, particularly in relation to the easy accessibility to the reference hospital so that many patients sought medical care directly from the emergency service of the hospital rather than visiting a primary care physician. Interestingly, although the proportion of hospitalised cases was high in the present study, the incidence rate of CAP requiring hospitalisation resembles the rates reported in population-based studies conducted in the USA, where figures between 10.1 and 11.5 per 1,000 elderly person-year have been reported [9,14].

Conclusion

Our study has several strengths. Study design was population-based, outcome measures and definitions were based on defined criteria in classical studies and meta-analysis[30] and all cases of CAP were radiographically confirmed and validated by clinical record review. However, considering that case finding was primarily restricted to hospitalisations or outpatient visits recorded with an ICD-9 code 480–487 and chest-radiograph was needed to validate each case, one limitation of this study could be the possible under-identification of CAP events. This possible problem is likely to be more important for CAP treated on an outpatient basis than in hospitalised cases. For outpatient CAP, although our study design allowed for the inclusion of all cases of pneumonia diagnosed by primary care physicians in the study area, it is possible that some patients with mild symptoms were missed because they were not referred to the hospital or the emergency unit for evaluation, because a chest radiograph was not ordered, or because pneumonia diagnosis code was not recorded in the primary care clinical record. A second limitation of this study lies in the fact that, although it includes all com-

munity dwelling elderly persons assigned to 8 different PHCCs, overall study population includes only persons living in a single geographic area, and it may not be possible to extrapolate the findings to the Spanish population as a whole.

In the next few years, population-based studies focused on the incidence and epidemiology of CAP are needed to investigate the true burden of CAP at the beginning of the third millennium in different settings and study populations. Specifically, considering elderly people, the burden of CAP is highest in these subjects and the effects of currently implemented preventive measures such as smoking cessation or pneumococcal vaccination (largely focused in this high-risk group) should be evaluated on the basis of actual surveillance and incidence data.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

This study was supported by a grants from the "Fondo de Investigación Sanitaria" of the Spanish Health Ministry (expedients FIS PI-021117 and PI-050231) and Jordi Gol i Gurina Foundation.

Authors' contributions

OO-G and AV-C designed the study, assessed outcomes, and wrote and edited the paper; AV-C coordinated the study; CdeD, MM, MG and EM obtained the data; VA and JLP did the statistical analysis.

Appendix

The following persons are EVAN-65 Study Group members:

A. Vila-Córcoles, X. Ansa, N. Saún, A. Gómez, J. Fort, M. Piqueras, J. Grifoll, JL. Pinyol, J. Bladé, D. Montanyes, J. Daniel (Primary Care Service of Tarragona-Valls); N. Sarrá, JM. Roca, M. Grivé, R. Antón (Primary Care Center of Bonavista-La Canonja); J. Boj, B. Rull, CM. Fuentes, E. Satué, MJ. Solís, MC. de Diego, B. Fernández, V. Silvestre, MA. Puig, X. Bria (Primary Care Center of Torreforta-La Granja); I. Noguera, O. Ochoa-Gondar, M. Herreros, F. Grifoll (Primary Care Center of Sant Pere i Sant Pau); C. Llor, F. Bobé, M. Maxenchs, M Perez-Bauer (Primary Care Center of Tarraco); J. Balsells, E. Martín, L. Clotas, A. Serano (Primary Care Center of Sant Salvador); L. Palacios, F. Gallego, C. Ferrández, E. Salsench (Primary Care Center of Salou); F. Ester, S. Montserrat, G. Cando (Primary Care Center of Morell); M. Alvarez, I. Hospital, I. Guinea, MM. Juarez, C. Bayona, D. Llovet (Primary Care Center of Valls); A. Vilanova, F. Gómez-Bertomeu, JM. Santamaria, A. García-Fuertes (Hospital Joan XXIII, Tarragona); X. Raga, X. Clivillé, J Bitria, MC. Daufí (Hospital Santa Tecla, Tarragona); T. Benet, JM Villó (Pius Hospital, Valls).

Additional material

Additional file 1

Click here for file
[<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2458-8-222-S1.doc>]

Acknowledgements

The authors would like to thank to all Health professionals of SAP Tarragona-Valls, Joan XXIII Hospital, Santa Tecla Hospital and Pius Hospital de Valls for their collaboration in this study.

The authors also thank Timothy Bowring for their help in the production of this paper.

This study was supported by a Grants from the "Fondo de Investigación Sanitaria" of the Spanish Health Ministry (expedients FIS PI-021117 and PI-050231) and Jordi Gol Foundation.

References

1. Bartlett JG, Mundy LM: **Community-acquired pneumonia.** *N Engl J Med* 1995, **24**:1618-1624.
2. Mandell LA, Bartlett JG, Dowel SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C: **Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults.** *Clin Infect Dis* 2003, **37**:1405-33.
3. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG: **Prospective study of aetiology and outcome of community in the community.** *Lancet* 1987, **2**:671-4.
4. Marrie TJ, Durant H, Yates L: **Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study.** *Rev Infect Dis* 1989, **11**:586-599.
5. Ortvqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leitonon M: **Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization.** *Eur Respir J* 1990, **3**:1105-1113.
6. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH: **Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community.** *Lancet* 1993, **341**:511-514.
7. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al.: **Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland.** *Am J Epidemiol* 1993, **137**:977-88.
8. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al.: **Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study.** *Eur Respir J* 2000, **15**:757-63.
9. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al.: **Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(15):1709-18.
10. Santos de Unamuno C, Llorente San Martin MA, Carandell Jager E, et al.: **Site of care provision, etiology and treatment of community-acquired pneumonia in Palma de Mallorca [in Spanish].** *Med Clin (Barc)* 1998, **110**:290-4.
11. Gutierrez F, Masia M, Mirete C, et al.: **The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens.** *J Infect* 2006, **53**:166-74.
12. Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, et al.: **Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy.** *Respir Med* 2006, **100**(1):46-55.
13. Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ: **Community-acquired lower respiratory tract infection in the elderly: a community-based study of incidence and outcome.** *J Am Board Fam Pract* 1995, **8**(5):347-56.
14. Jackson M, Neuzille K, Thompson W, et al.: **The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study.** *Clin Infect Dis* 2004, **39**:1642-50.
15. Fry A, Shay D, Holman R, Curns A, Anderson L: **Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1998-2002.** *JAMA* 2005, **294**:2712-19.
16. Centers for Disease Control and Prevention: **Trends in aging United States and worldwide.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003, **52**:101-4.
17. Feldman C: **Pneumonia in the elderly.** *Clin Chest Med* 1999, **20**:563-573.
18. Marrie TJ: **Community-acquired pneumonia in the elderly.** *Clin Infect Dis* 2000, **31**:1066-78.
19. Loeb M: **Pneumonia in older persons.** *Clin Infect Dis* 2003, **37**:1335-9.
20. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde Zwirble WT: **Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex- related patterns of care and outcome in the United States.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**:766-72.
21. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, et al.: **Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcomes.** *Medicine (Baltimore)* 2003, **82**:159-69.
22. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al.: **Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study.** *Eur Respir J* 2003, **21**(2):294-302.
23. Markowitz JS, Pashko S, Gutterman EM, Linde-Zwirble WT, Newbold R: **Death rates among patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a reexamination with data from three states.** *Am J Public Health* 1996, **86**(8):1152-4.
24. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN: **Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course.** *Am J Med* 1996, **101**:508-15.
25. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al.: **Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study.** *Medicine (Baltimore)* 2001, **80**:75-87.
26. Marrie TJ, Huang JQ: **Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study.** *Can Respir J* 2005, **12**(3):139-42.
27. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gomez A: **Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects.** *Eur Respir J* 2005, **26**(6):1086-91.
28. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al.: **Protective Effects of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in the Elderly Population: The EVAN-65 Study.** *Clin Infect Dis* 2006, **43**:860-8.
29. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al.: **A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia.** *N Engl J Med* 1997, **336**:243-50.
30. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al.: **Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis.** *JAMA* 1996, **275**:134-41.
31. Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ: **Causes and Risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia.** *Clin Infect Dis* 2008, **46**:550-6.
32. Ewig S, Bauer T, Torres A: **The pulmonary physician in critical care: Nosocomial pneumonia.** *Thorax* 2008, **57**:366-71.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/222/prepub>



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos de edad avanzada: estudio de base poblacional.

Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. **Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study.** *Respir Med.* 2009; 103:309-16.

Resumen.

Este estudio analizó la epidemiología, forma de presentación, características clínicas, lugar de tratamiento, etiología y factores de riesgo de la NAC en la población mayor de 65 años del área de Tarragona.

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó un total de 11.240 personas mayores de 65 años adscritas a 8 Áreas Básicas de Salud (ABS) de Tarragona-Valls. Se reclutaron todos los casos de NAC ocurridos en la cohorte de estudio entre enero de 2002 y abril de 2005. Todos los casos incluidos fueron radiográficamente confirmados y validados mediante revisión de historia clínica.

La incidencia anual global de NAC fue de 14 casos por mil personas/año (10,5 para neumonías hospitalizadas y 3,5 para neumonías ambulatorias). La incidencia fue al menos tres veces más alta en los pacientes inmunocomprometidos (30,9 ‰) respecto a los pacientes inmunocompetentes (11,6 ‰). Las máximas incidencias fueron observadas en los pacientes con EPOC y en pacientes con corticoterapia crónica (46,5 y 40,1 casos por mil personas/año, respectivamente). La tasa de mortalidad a los 30 días fue de 12,7 (2% en los casos ambulatorios y 15% en los hospitalizados). De entre los 358 pacientes en los que se realizó estudio diagnóstico se identificó en 131 casos el agente patógeno (en 121 casos un agente único y 10 casos de flora mixta). El *S. pneumoniae* fue el patógeno más frecuente (49%), seguido de *P. aeruginosa* (15%), *C. pneumoniae* (9%) y *H. influenzae* (6%). La sintomatología más frecuente fueron los síntomas respiratorios y la fiebre. La mortalidad se correlacionó directamente con la puntuación de la escala Fine de severidad. En el análisis multivariante, las variables más fuertemente asociadas con el incremento de riesgo de neumonía fueron



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

hospitalización previa por neumonía en los dos años previos y la presencia de enfermedad pulmonar crónica. La recepción de la vacuna antineumocócica se asoció con un significativo menor riesgo de hospitalización por NAC entre la cohorte estudiada.

Como conclusión principal puede afirmarse que la NAC sigue siendo una importante causa de morbimortalidad en personas ancianas. *S. pneumoniae* es el causante de aproximadamente la mitad de los casos en los que se identifica un microorganismo. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la condición clínica que se asocia con un mayor riesgo de padecer NAC mientras que haber recibido la vacunación antineumocócica se asocia con un significativo menor riesgo de NAC entre la población general mayor de 65 años.

Author's personal copy

Respiratory Medicine (2009) 103, 309–316

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study

Angel Vila-Corcoles ^{a,*}, Olga Ochoa-Gondar ^a, Teresa Rodriguez-Blanco ^b,
Xavier Raga-Luria ^c, Frederic Gomez-Bertomeu ^d, EPIVAC Study Group ^a

^a Primary Care Service of Tarragona-Valls, Institut Català de la Salut, Prat de la Riba 39, Tarragona 43001, Spain

^b Department of Statistics and Epidemiology, IDIAP Jordi Gol, Barcelona, Spain

^c Department of Microbiology, Hospital Santa Tecla, Tarragona, Spain

^d Department of Microbiology, Hospital Joan XXIII, Tarragona, Spain

Received 29 May 2008; accepted 8 August 2008

Available online 18 September 2008

KEYWORDS

Incidence;
Aetiology;
Clinical characteristics;
Community-acquired pneumonia;
Risk factors;
Elderly

Summary

Objective: This study assessed incidence, aetiology, clinical outcomes and risk factors for community-acquired pneumonia (CAP) in older adults.

Methods: This was a population-based cohort study that included 11,241 community-dwelling individuals aged 65 years or more, who were followed between 2002 and 2005 in the region of Tarragona, Spain. Primary endpoints were all-cause CAP (hospitalised and outpatient) and 30-day mortality after the diagnosis. All cases were radiographically proved and validated by checking clinical records.

Results: Incidence rate of overall CAP was 14 cases per 1000 person-years (10.5 and 3.5 for hospitalised and outpatient cases, respectively). Incidence was almost three-fold higher among immunocompromised patients (30.9 per 1000) than among immunocompetent subjects (11.6 per 1000). Maximum incidences were observed among patients with chronic lung disease and long-term corticosteroid therapy (46.5 and 40.1 cases per 1000 person-years, respectively). Overall 30-day case-fatality rate was 12.7% (2% in cases managed as outpatient and 15% in hospitalised patients). Among 358 patients with an aetiological work-up, a total of 142 pathogens were found (single pathogen in 121 cases and mixed pathogens in 10 cases). *Streptococcus pneumoniae* was the most common pathogen (49%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (15%), *Chlamydia pneumoniae* (9%) and *Haemophilus influenzae* (6%). In multivariable analysis, the variables most strongly associated with increasing risk of CAP were history of hospitalisation for CAP in the previous 2 years and presence of any chronic lung disease.

Conclusions: CAP remains a major cause of morbidity and mortality in older adults. Incidence rates in this study largely doubled prior rates reported in Southern European regions.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: +34 977 240666; fax: +34 977 226411.

E-mail address: avila.tarte.ics@gencat.cat (A. Vila-Corcoles).

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) remains an important cause of morbidity and mortality, especially in older adults and patients at-risk.¹⁻³ Nowadays, CAP cases in older adults increase as a consequence of an overall increase in the elderly population (persons aged 65 years or older).⁴ In developed countries, almost one half of the total hospitalisations for pneumonia occurs in patients over 65 years and pneumonia is a leading cause of death among this age group.^{2,3,5-7}

However, despite the recognised importance of CAP in the elderly, information on its epidemiology in this age group is limited. Most epidemiological data has been obtained from studies on CAP patients admitted in hospitals,⁵⁻¹¹ and few studies focusing on the possible contribution of outpatient cases have been reported.¹²⁻¹⁵ Controversy about the epidemiology of CAP still exists and more epidemiological studies are needed.

In this study, we have assessed incidence, aetiology and clinical characteristics of CAP (hospitalised and outpatient cases) in a large cohort of 11,241 Spanish community-dwelling elderly individuals followed during a consecutive 40-month study period. This work is a part of the EVAN-65 Study, whose results evaluating pneumococcal vaccine effectiveness in elderly people have already been published.¹⁶

Methods

Design, setting and study population

This was a population-based cohort study focused on elderly people assigned to eight Primary Health Care Centres (PHCC) in the region of Tarragona, a mixed residential-industrial urban region on the Mediterranean coast of Catalonia, Spain.

The study cohort included all community-dwelling individuals assigned to the eight participating PHCCs, who were 65 years or older at the start of the study (an amount of 11,241 individuals with a mean age of 74.6 [SD:7.5] years-old at baseline). The study was approved by the ethical committee of the Catalan Health Institute and was conducted in accordance with the general principles for observational studies set out by the institution.

Cohort members were followed from when the study started (January 1, 2002) until the occurrence of the first event, the enrolment from the PHCC ceased, death, or until the end of the study (April 30, 2005). Mean temperatures in the study area for summer and winter seasons throughout the study period were 23.2 °C (73.8 °F) and 9.8 °C (49.6 °F), respectively.

Sources of data

All participating PHCCs had a computerised clinical record system (working since 1999 or before) with registries of administrative data, medical conditions and diagnoses associated with outpatient visits coded according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical modification (ICD-9). This electronic clinical record system was used to identify underlying conditions in cohort

members and validate cases of outpatient CAP occurred during the survey. Additionally, the hospital discharge diagnoses database and the clinical medical records of the three participating reference hospitals in the study area (Joan XXIII, Santa Tecla, and Pius Hospital) were used to identify and validate hospitalisations for CAP in cohort members during the study period.

Outcome measure and definitions

Primary endpoints were CAP and death from CAP. Pneumonia was defined when a new radiological infiltrate was identified with one of major criteria (cough, expectoration or fever) or two of minor criteria (dyspnoea, pleuritic pain, altered mental status, pulmonary consolidation on auscultation and leukocytosis). Death from pneumonia (case-fatality) was considered when the patient died (in-hospital or not) within the first 30 days after the diagnosis.^{17,18}

Hospitalisations for CAP were identified on the basis of first-listed code in the hospitals discharge databases (ICD-9: 480-487). Outpatient CAP was a primary care or emergency visit with an ICD-9 code registered for pneumonia in the PHCCs databases. All pneumonia cases (hospitalised and outpatient) were radiographically confirmed and validated by checking clinical records with the use of a standardised data collection instrument (which included sociodemographical, clinical, exploratory, analytical and radiographical data at the time of diagnosis). Pneumonia Severity Index (PSI) was calculated according to criteria described in classical meta-analysis.¹⁷

Since the beginning of the study, conventional diagnostic work-ups to identify different microorganisms causing pneumonia included blood cultures, sputum cultures and serological testing of paired serum samples obtained at an interval of 3-8 weeks. Additionally, *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella* urinary antigen tests could be used from May 2003. The aetiological diagnostic procedures used and the treatment administered depended on the attending physician. Similarly, patients were hospitalised or managed as outpatient according to the agreement of the patient of their family and the recommendation of the attending physician.

Covariates

Baseline covariates were age, sex, number of outpatient visits in previous 2 years, history of hospitalisation for pneumonia in previous 2 years, history of pneumococcal vaccination, receipt of influenza vaccine in prior autumn, smoking (current smoker or not smoker), chronic lung disease (chronic bronchitis, emphysema or asthma), chronic heart disease (congestive heart failure or coronary artery disease), diabetes mellitus, cancer (solid organ or haematological neoplasia), chronic nephropathy (nephrotic syndrome, renal failure, dialysis or transplantation), chronic liver disease (cirrhosis or alcoholic hepatitis), and long-term corticosteroid therapy.

Statistical analysis

Incidence rates of CAP were calculated as person-years, considering that in the denominator the total persons-time

for the study period was simply the sum of the person-time contributed to each individual during the study period. Event rates were based on the first episode of CAP occurring during the study period and they do not include multiple events per person. Chi-squared and Fisher's tests were used to calculate *p*-values in the comparison of categorical variables, whereas Student's *t* test and one-way analysis of variance were used to compare continuous variables.

Multivariable Cox regression analysis with time-varying covariates was used to calculate hazards ratio (HR) and estimate the association between baseline conditions and the time to first outcome during the study period. We checked for confounders, interactions and multicollinearity among the independent variables. The final model was adjusted by all significant variables, as well as confounders and other baseline covariates judged of clinical importance. We assessed the proportional hazards assumptions adding the covariate by time interactions to the model and plot the scaled and smoothed Schoenfeld residuals.¹⁹ Statistical significance was set at *p* < 0.05. The analyses were performed using Stata/SE version 9.1 (Stata Corp.).

Results

Incidence rates

The 11,241 cohort members were observed for a total of 33,905 person-years. Overall, 43.5% of the subjects were male, 55.2% were 65–74 years old, 34.3% were 75–84 years old and 10.5% were aged 85 years or older at the beginning of the study. At baseline, the most prevalent co-morbidities were diabetes mellitus (23.6%), chronic heart disease (11.9%) and chronic lung disease (11.5%).

During the 40-month study period, a total of 512 individuals with a first episode of presumptive CAP (380 hospitalised and 132 outpatient) were initially identified according to ICD-9 codes, but only 473 cases (355 hospitalised and 118 outpatient) were finally included as radiologically-confirmed CAP after clinical record review. Incidence rate was 14 cases per 1000 person-years (10.5 and 3.5 for hospitalised and outpatient cases, respectively).

Mean incidences of CAP were 11.6 per 1000 among immunocompetent subjects and 30.9 per 1000 among immunocompromised patients. Maximum incidences were observed among patients with chronic lung disease and long-term corticosteroid therapy (46.5 and 40.1 cases per 1000 person-years, respectively). Table 1 shows time follow-up, absolute number of CAP cases, and overall incidence rates according to age, sex and main underlying conditions.

Microorganisms identified

An aetiological study was carried out in 358 (75.7%) of the total 473 CAP cases (see footnote a of Table 2). Of the 358 patients with any aetiological evaluation, 131 (36.6%) had an identifiable (definitive or probable) aetiology. A total of 142 pathogens were identified: a single pathogen in 121 patients, two pathogens in 9 patients and three pathogens in one patient. *Streptococcus pneumoniae* was the most

common pathogen and accounted for 70 cases (49.3%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* in 22 (15.5%), *Chlamydia pneumoniae* in 13 (9.2%) and *Haemophilus influenzae* in 8 (5.6%). Table 2 shows the distribution of the total 142 microorganisms identified and diagnostic methods used for their diagnosis.

Clinical characteristics

Seventy-five percent of CAP episodes were hospitalised and 25% were managed as outpatients. Percentages of CAP cases requiring hospitalisation did not significantly differ according to sex or age subgroups. The mean days of hospitalisation was 10.4 days (SD: 8.02). We did not observe significant differences in the mean length-stay according to sex or age groups. Twenty (5.6%) of 355 hospitalised CAP patients were admitted to the intensive care unit (ICU), with a mean stay of 10.6 days (SD: 9.9).

Of the total 473 CAP cases, 30 (6.3%) had pleural effusion, and 12 (2.5%) had multilobar pneumonia. Overall, cough was observed in 322 cases (68.1%), fever in 330 (69.8%), dyspnoea in 255 (53.9%), expectoration in 275 (58.1%), pleural pain in 224 (47.4%), and crepitations in 395 (83.5%). An acute altered mental state was observed in 67 patients (14.2%). The association of cough, expectoration and pleural pain was registered in 135 cases (28.5%).

Table 3 shows results on clinical, exploratory and analytical data used to estimate PSI. Overall, 73 (15.4%) patients were assigned to PSI class I–II, 160 (33.8%) were class III, 171 (36.2%) were class IV, and 69 (14.6%) were class V.

Considering 30-day mortality after the diagnosis, there were 60 deaths from CAP (9 cases due to pneumococcus, 13 due to other microorganisms and 38 caused by unknown aetiology). Two deaths occurred among CAP cases managed as outpatient, three deaths of patients in emergency unit before hospitalisation, and 55 deaths among hospitalised patients. This meant that the overall 30-day case-fatality rate reached 12.7% (2% for CAP cases managed as outpatient and 15% for CAP requiring hospitalisation). Of the 20 CAP admitted to the ICU, case-fatality rate was 40% (3 cases due to pneumococcus, 3 due to other pathogens, and 2 caused by unidentified microorganism). No 30-day case-fatality was observed in PSI class I–II, 11 (6.9%) in PSI class III, 28 (16.4%) in PSI class IV, and 21 (30.4%) in PSI class V.

Risk factors

In multivariable analysis, the variables most strongly associated with increasing risk of CAP were history of hospitalisation for CAP in previous 2 years (HR: 3.81; 95% confidence interval [CI]: 2.64–5.51) and presence of chronic lung disease (HR: 2.91; 95% CI: 2.35–3.61). Age, male sex, chronic heart disease, liver disease, cancer and corticosteroid therapy were also independently associated with increased risk of CAP. Prior pneumococcal vaccination was significantly associated with lower risk for CAP (HR: 0.79; 95% CI: 0.64–0.98). Table 4 shows multivariable Cox regression analysis assessing the association between the different baseline conditions and risk of CAP in the study population.

Table 1 Study population, time followed, absolute number of events, and incidence rates of CAP according to age, sex and underlying conditions among elderly people in Tarragona, Spain (January 1, 2002 to April 30, 2005).

	Study population		No. of CAP cases		Overall CAP incidence	
	N	Person-years	Hospitalised ^a	Outpatient ^b	IR ^c	95% CI ^d
Age group						
65–74 years	6205	19589	145	50	10.0	8.6–11.4
75–84 years	3859	11420	150	43	16.9	14.6–19.4
85 years or more	1176	2896	60	25	29.4	23.5–36.2
Sex						
Male	4892	14550	219	61	19.2	17.1–21.6
Female	6348	19355	136	57	10.0	8.6–11.5
Underlying conditions						
Chronic lung disease	1298	3674	137	34	46.5	40.0–53.9
Chronic heart disease	1340	3884	77	22	25.5	20.8–30.9
Diabetes mellitus	2650	8014	93	27	15.0	12.4–17.9
Smoking	930	2804	47	11	20.7	15.8–26.7
Cancer	304	821	18	6	29.2	18.8–43.2
Chronic liver disease	215	607	16	3	31.3	19.0–48.5
Chronic renal disease	410	1177	24	8	27.2	18.7–38.1
Corticosteroid therapy ^e	692	1996	61	19	40.1	31.9–49.6
Immunological status^f						
Immunocompetents	9794	29760	256	89	11.6	10.4–12.9
Immunocompromised	1446	4145	99	29	30.9	25.8–36.6
Overall total	11240	33905	355	118	14.0	12.7–15.3

^a A total of 380 cohort members who had a presumptive episode of hospitalisation for CAP were identified on the basis of the hospital discharge databases; information on 369 of these events was available for clinical record review, of which 355 were finally validated as hospitalised CAP cases and 14 were excluded (nosocomial pneumonia or other diagnoses).

^b A total of 132 individuals with an episode of presumptive outpatient pneumonia were identified according to ICD-9 pneumonia codes from emergency or ambulatory visits, but only 118 cases were included as radiologically-confirmed outpatient CAP after review of the clinical records.

^c IR denotes incidence rate of overall CAP (including hospitalised and outpatient cases), and it is calculated per 1000 person-years.

^d CI denotes confidence interval.

^e Corticosteroid therapy was considered when the patient had received long-term (more than 14 days during 6 months prior study) corticosteroid therapy (20 mg/day of prednisone or equivalent) for respiratory-related diseases or another immunosuppressive medication for other illness.

^f Immunocompromise was a composite variable defined by the presence of any of the following: cancer, immunodeficiency, renal disease, liver disease, or long-term corticosteroid therapy.

Discussion

CAP is generally considered a major cause of morbidity and mortality in older adults.^{2,3} However, because it is not a reportable illness and a considerable proportion of cases are managed as outpatient, information about its true epidemiology can only be obtained from community- or population-based studies.

In this community-based study, we have analysed the incidence and epidemiology of CAP among community-dwelling elderly people in a well-defined geographical area on the Mediterranean Coast of Spain between 2002 and 2005. To our knowledge, this is the first contemporary study that provides population-based assessment of incidence and risk factors for CAP specifically focused on elderly people in a European country.

The incidence rate of CAP observed in our population (14 cases per 1000 elderly person-years) is much higher than previously reported in Southern Europe,^{20–22} but it is, however, more similar with incidences reported for elderly persons in Northern Europe and America.^{5,9,12,23} In Europe, the reported incidence rates of CAP among the subgroup of

people aged 65 years or older varied widely from approximately 3 cases per 1000 elderly person-years in Spanish and Italian individuals^{10–22} to 24 cases per 1000 reported among Finnish elderly people.²³

There are several possible explanations for the different incidence rate of CAP found in the present study, compared to previous data from other European Mediterranean regions, including differences in the study design, study populations, geographical variations in frequency, and inclusion criteria of cases. Until now, the apparently low incidence of CAP in Southern Europe was often explained by climatic factors. However, mean temperatures that occurred during our study period were similar to temperatures described in prior studies in the Spanish Mediterranean regions,^{20,21} so this reason cannot explain the great difference in the reported incidences. The large differences in the reported incidences of CAP are probably not due to true epidemiological differences; more likely they basically reflect methodological differences between the studies.

In this study, hospitalisations for CAP were identified on the basis of first-listed hospital discharge database codes

Table 2 Microorganisms identified (n = 142) and diagnostic methods used in 131 elderly patients with CAP^a.

Microorganism ^b	N	%	Diagnostic methods ^{c,d}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70	49.3	10 H, 4 H A, 3 H BS, 1 H PF, 5 BS, 5 BS A, 42 A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	15.5	4 H; 1 H BS, 17 BS
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13	9.2	13 S
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	5.6	8 BS
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	4.9	2 H, 5 BS
<i>Legionella</i>	4	2.8	1 S, 3 A
<i>Serratia marcescens</i>	3	2.1	3 BS
<i>Moraxella catharralis</i>	3	2.1	3 BS
<i>Acinetobacter</i>	3	2.1	3 BS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1.4	1 H, 1 BS
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	0.7	1 BS
<i>Streptococcus salivaris</i>	1	0.7	1 H
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.7	1 BS
<i>Nocardia asteroides</i>	1	0.7	1 BS
<i>Peptococcus</i>	1	0.7	1 H
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0.7	1 BS
<i>Coxiella burnetii</i>	1	0.7	1 S

^a An aetiological study was carried out in 358 (75.7%) of the 473 CAP. In 355 hospitalised CAP patients, haemoculture was performed in 278 (78.3%), sputum culture in 189 (53.1%), and two paired serum serological testing for 98 patients (27.5%). In outpatient CAP, diagnostic work-up included only haemoculture for 3 patients (2.4%), sputum culture for 1 patient (0.8%), and serological tests for 2 patients (1.7%). Urinary antigen tests were obtained in 119 (25.2%) of all 473 CAP patients, of whom 97 were hospitalised.

^b An amount of 135 microorganisms were identified in hospitalised CAP, and six microorganisms were identified in outpatient CAP (one case of bacteremic pneumococcal pneumonia and five cases of nonbacteremic pneumococcal pneumonia with positive urinary antigen test).

^c Diagnostic methods were: haemoculture (H), pleural fluid culture (PF), bronchoaspirate or sputum culture (BS), serology (S), urinary antigen test (A).

^d Ten cases of CAP were caused by mixed microorganisms: three cases due to *Pneumococcus* (1 H A, 2 BS) and *Pseudomonas* (1 H, 2 BS); one due to *Pneumococcus* (A) and *Staphylococcus aureus* (BS); one due to *Pneumococcus* (A) and *Chlamydia pneumoniae* (S); one due to *Pseudomonas* (H) and *Staphylococcus aureus* (H); one due to *Pseudomonas* (BS) and *Acinetobacter* (BS); one due to *Peptococcus* (H) and *Nocardia* (BS); one due to *Serratia* (BS) and *Mycobacterium tuberculosis* (BS); and one due to *Chlamydia* (S) and *Haemophilus* (BS).

and all cases were radiographically proved and validated by checking clinical records, so an overestimation of incidence is unlikely. In addition, in the present study incidence rates were based on the first episode of CAP occurring during the study period and they do not include multiple events per person, so the total incidence was slightly underestimated considering that some high-risk persons could have suffered repeated episodes of CAP, which were not included in the analysis.

The high rate of hospital admission observed in this study may be explained by the characteristics of the study

Table 3 Clinical characteristics and Pneumonia Severity Index (PSI) observed among 473 elderly patients with community-acquired pneumonia.

	No. (%)	95% CI ^a
Underlying conditions		
Chronic lung disease	171 (36.2)	31.8–40.7
Diabetes mellitus	120 (25.4)	21.5–29.5
Chronic heart disease	99 (20.9)	17.4–24.9
Chronic liver disease	19 (4.0)	2.4–6.2
Cerebrovascular disease	24 (5.1)	3.3–7.5
Chronic renal disease	32 (6.8)	4.7–9.4
Cancer	24 (5.1)	3.3–7.5
Smoking	58 (12.3)	9.5–15.6
Corticosteroid therapy	80 (16.9)	13.7–20.6
Examination findings		
Altered mental status	67 (14.2)	11.2–17.6
Temperature <35 °C or ≥40 °C	16 (3.4)	1.9–5.4
Respiratory rate ≥30/min	36 (7.6)	5.4–10.4
Systolic blood pressure <90 mmHg	33 (7.0)	4.9–9.7
Pulse ≥125/min	23 (4.9)	3.1–7.2
Laboratory findings^b		
Arterial pH <7.35	46 (10.7)	8.0–14.1
Blood urea nitrogen ≥30 mg/dl	91 (21.3)	17.5–25.4
Sodium <130 mmol/l	10 (2.3)	1.1–4.3
Glucose ≥250 mg/dl	33 (7.7)	5.4–10.7
Haematocrit <30%	22 (5.1)	3.2–7.7
PO ₂ <60 mmHg	145 (33.9)	29.4–38.6
Radiographic findings		
Pleural effusion	30 (6.3)	4.3–8.9
Multilobar condensation	12 (2.5)	1.3–4.4
PSI class^c		
I–II	73 (15.4)	12.3–19.0
III	160 (33.8)	29.6–38.3
IV	171 (36.2)	31.8–40.7
V	69 (14.6)	11.5–18.1

^a CI denotes confidence interval.

^b Data were calculated from 428 subjects (excluding 45 outpatient CAP cases without laboratory data).

^c Pneumonia Severity Index (PSI): in 45 cases (all of them managed as outpatient) blood test had not been performed, and their final PSI score was calculated considering zero points for every unavailable analytic data.

cohort (people over 65 years) and the characteristics of the "Tarragona region" where the study was conducted, particularly in relation to easy accessibility to the reference hospital, so that many patients sought medical care directly from the emergency service of the hospital rather than visiting a primary care physician.

In this study, an aetiological diagnosis was achieved only in 37% of 358 patients with an aetiological work-up, and this was relatively low as compared with other studies which found a causative pathogen in 40–60% of CAP cases.^{6–11,20–22} However, most of these studies were hospital case series and they did not include outpatient CAP (where aetiological procedures are uncommon).

Table 4 Multivariable Cox regression analysis on risk factors for suffering CAP among the 11,241 study subjects according to the presence of baseline conditions^a.

	HR ^b	95% CI ^c	p-Value
Age			
65–74 years	1.00	—	—
75–84 years	1.61	1.32–1.97	<0.001
85 years or more	2.87	2.20–3.73	<0.001
Sex male	1.24	1.12–1.37	<0.001
History of hospitalisation for CAP in previous 2 years	3.81	2.64–5.51	<0.001
Chronic lung disease	2.91	2.35–3.61	<0.001
Chronic heart disease	1.46	1.16–1.84	0.001
Diabetes mellitus	1.04	0.85–1.29	0.686
Smoking	1.12	0.83–1.49	0.463
Chronic liver disease	1.82	1.14–2.89	0.012
Cancer	1.56	1.02–2.37	0.039
Chronic renal disease	1.31	0.91–1.88	0.154
Corticosteroid therapy	1.87	1.44–2.41	<0.001
History of anti-pneumococcal vaccination	0.79	0.64–0.98	0.032
Influenza vaccination in prior autumn	1.06	0.85–1.31	0.623

^a Model adjusted for age, sex, history of hospitalisation for CAP in previous 2 years, chronic lung disease, chronic heart disease, diabetes, smoking, cancer, chronic liver disease, chronic renal disease, corticosteroid therapy, history of prior pneumococcal vaccination (time-varying condition), receipt of influenza vaccine in prior autumn (time-varying condition, confounder with pneumococcal vaccine), and number of outpatient visits in previous 2 years (continuous).

^b HR denotes hazard ratios, and they are calculated for people who had the listed conditions as compared with those who had not the condition.

^c CI denotes confidence interval.

Generally, *Streptococcus pneumoniae* is the most frequent microorganism identified in all-age CAP cases, followed by atypical microorganisms (mainly *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*).^{1–3} In elderly patients, pneumococcus is also the most common aetiological agent, but there are discrepancies in different studies regarding the true incidence of *Pseudomonas aeruginosa* and Gram-negative bacilli.^{6,7,11,24–26} In this study, pneumococcus caused almost 50% of those CAP cases with identified aetiology, whereas *Pseudomonas aeruginosa* and *Chlamydia pneumoniae* were responsible for 15% and 9% of cases, respectively.

Some recent studies have reported high frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* causing CAP among older adults (especially COPD, immunocompromised and nursing-home patients).²⁶ In our study, 19 of 22 cases involving *Pseudomonas aeruginosa* occurred in COPD patients, and eight were among patients admitted in the ICU (five of them were cases with more than one identified microorganism). Our result fits with data reported by Marin et al. in a large case series including 4543 American older adults with pneumonia, where the occurrence of *Pseudomonas aeruginosa* was 17.1% in the community-acquired pneumonia cases and 25.3% in the health care-associated pneumonia cases.²⁶

We emphasise that microbiological investigations were not consistently applied to all patients in our study but

depended on the attending physician, so a possible bias linked to microbiological assessment cannot be completely excluded. In this way, two-paired serologies were performed only in 21% of overall CAP cases and this could explain why atypical microorganisms were not very frequent in this study.

Several studies have identified different viruses in 2–16% of patients with CAP.^{1,11,13,20} Its frequency depends on geographical variations and number of aetiological diagnostic tests used to research them.¹ In this observational study, no diagnostic tests for viruses were used and this was a limitation of this study.

Classically, the clinical presentation of CAP in older adults has been described as quite unspecific and subacute, with few respiratory symptoms, absence of fever in 40–50% of cases and a characteristic altered mental state in 20–40% of patients.^{2,3,24} Although this is the pre-recognised presentation, in the current study (likely related to the inclusion of outpatient CAP cases) respiratory symptoms and fever were found in most patients whereas a confused mental state was only found in 14% of patients.

Overall 30-day case-fatality rate was considerable (12.7%), but it appears in the low limit of case-fatality rates observed in older adults, where values ranging from 11% to 35% have been reported.^{1–3,11–13}

Regarding data sources, it is known that the quality of clinical databases is not always as good as desirable. If we consider indicators about quality of our database codifications, 92% of cases initially coded as CAP were later confirmed by checking clinical records. In addition, the registered prevalences of chronic diseases in the study population are in accordance with prevalences reported for Spanish elderly population,¹¹ which supports the validity of our methods.

The availability of electronic clinical record system for all participating PHCCs allowed us to define the presence of underlying conditions among the study population. Thus, we were able to assess the independent association of baseline characteristics with risk of CAP in multivariable analysis. As previously reported among adults, we found that chronic lung disease, chronic cardiopathy and immunosuppressive medication were independently associated with increased risk.^{27–30} In addition, similar to data reported in community-dwelling elderly individuals in the USA, we also found that the presence of severe chronic liver disease, cancer and previous hospitalisations for pneumonia were also risk factors for CAP among elderly persons.¹² As was already reported,¹⁶ prior pneumococcal vaccination was significantly associated with a low risk of CAP in the multivariable analysis.

Surprisingly, although incidence rates of CAP were 56% higher in smokers (20.7 cases per 1000) than in non-smokers (13.3 per 1000), smoking did not appear as a significant risk factor in the multivariable analysis. In the present authors' opinion, the relatively low proportion of smokers registered in the clinical records of our elderly population could be a possible explanation for this unexpected finding. Our data point to an independent risk of CAP associated with being male. Nevertheless, it is possible that the observed differences in adjusted risks could be the result of confounding factors unmeasured in our study population.

Our study has several strengths. Study design was population-based, outcome measures and definitions were based on defined criteria in classical meta-analyses,^{17,18} and all cases of CAP were radiographically confirmed and validated by clinical record review. However, considering that case findings were primarily restricted to hospitalisations or outpatient visits recorded with an ICD-9 code 480–487 and a chest radiograph was needed to validate each case, one limitation of this study could be the possible under-identification of CAP events. This possible problem is likely to be more important for CAP treated on an outpatient basis than in hospitalised cases. It is possible that some ambulatory patients with mild symptoms were missed because they were not referred to the hospital or emergency unit for evaluation, because a chest radiograph was not ordered, or because pneumonia diagnosis code was not recorded in the primary care clinical record. In this way, the proportion of outpatient cases without aetiological diagnostic procedures was very great and this was also a limitation of the study. Finally, it must be mentioned that although our study cohort includes all community-dwelling elderly persons assigned to eight different PHCCs, the overall study population includes only persons living in a single geographical area, and the findings may not be extrapolated to the Spanish population as a whole. On the other hand, given that the study population comprised community-dwelling individuals, our study cannot assess the issue of nursing home and health care-related pneumonia.

In the next years, population-based studies on the incidence and epidemiology of CAP in different settings and study populations will be needed (especially in high-risk groups such as elderly people) to clarify the true burden of the disease, to recognise changes in disease patterns, to assess preventive interventions and to allocate health care and research resources, which should be evaluated on the basis of actual surveillance and incidence data.

Conflict of interest statement

All the authors declare that they do not have conflicts of interests.

Funding

This study was supported by a grants from the "Fondo de Investigación Sanitaria" of the Spanish Health Ministry (expedients FIS PI-021117 and PI-050231) and Jordi Got i Gurina Foundation.

Acknowledgements

The authors would like to thank to all Health professionals of SAP Tarragona-Valls, Joan XXIII Hospital, Santa Tecla Hospital and Pius Hospital de Valls for their collaboration in this study. The authors also thank Timothy Bowring for their help in the production of this paper. A.V.-C. and O.O.-G. designed the study, assessed outcomes, and wrote and edited the paper; A.V.-C. coordinated the study; O.O.-G., X.R.-L. and F.G.-B. obtained the data; T.R.-B. did the statistical analysis.

References

1. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;24:1618–24.
2. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999;20: 563–73.
3. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:1066–78.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:101–4.
5. Fry A, Shay D, Holman R, Curns A, Anderson L. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1998–2002. *JAMA* 2005;294: 2712–9.
6. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:766–72.
7. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, Verdaguera V, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:159–69.
8. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586–99.
9. Ortvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leitonon M. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3:1105–13.
10. Marston BJ, Plouffe JF, File Jr TM, 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. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157(15): 1709–18.
11. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21(2):294–302.
12. Jackson M, Neuzille K, Thompson W, 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.
13. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508–15.
14. Bochud PY, Moser F, Erard P, Verdon F, Studer JP, Villard G, et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:75–87.
15. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J* 2005;12(3):139–42.
16. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, et al. Protective Effects of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in the Elderly Population: The EVAN-65 Study. *Clin Infect Dis* 2006;43: 860–8.
17. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weisfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134–41.
18. 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: 243–50.

19. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data*. New York: John Wiley & Sons; 1999. p. 159–80.
20. 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;15:757–63.
21. Gutiérrez F, Masia M, Mirete C, Soldán B, Rodríguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006;53(3):166–74.
22. Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, Falcone F, Cerveri I, Rossi A, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respir Med* 2006; 100(1):46–55.
23. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977–88.
24. Harper C, Newton P. Clinical aspects of pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:865–72.
25. Venkatesan P, Gladman J, Macfarlane JT, Barer D, Berman P, Kinneer W, et al. A hospital study of community-acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990;45:254–8.
26. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128(6):3854–62.
27. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999;13:349–55.
28. Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000;94:954–63.
29. Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Bartlett CL, McCracken JS, Wadsworth J, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94:422–7.
30. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313–20.

Efectividad de la vacuna antineumocócica en ancianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Ansa X, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, de Diego C, Raga X, Gómez F, Valdivieso E, Fuentes C, Palacios L; EVAN Study Group. **Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: results of the EVAN-65 study.** *Vaccine*. 2008; 26:1955-62.

Resumen.

En este artículo se evalúa la efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente para la prevención de NAC en una subcohorte compuesta por 1298 sujetos mayores de 65 años con enfermedades respiratorias crónicas (bronquitis, enfisema o asma), los cuales fueron seguidos entre 2002 y 2005.

La asociación entre la vacunación y el riesgo de NAC se evaluó mediante análisis multivariante mediante regresión de Cox, con cálculo de hazard ratios (HR) ajustados por edad, sexo y presencia de comorbilidad. La vacunación antineumocócica no alteró significativamente el riesgo global de la NAC (hazard ratio [HR]: 0,77; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,56-1,07) y la mortalidad a los 30 días de la NAC (HR: 0,87; IC 95%: 0,33 - 2,28). Sin embargo, se observó una reducción discretamente significativa del 30% en el riesgo de hospitalización por NAC de cualquier etiología entre los sujetos vacunados (HR: 0,70, IC 95%: 0,48-1,00; p = 0,052). La efectividad de la vacuna sobre el evento combinado neumonía neumocócica y neumonía por germen desconocido alcanzó el 34% (HR: 0,66, IC 95%:0,43-1,01;p=0,059).

Como conclusión, aunque los resultados sugieren moderados beneficios de la vacunación en estos pacientes, la evidencia sobre su efectividad clínica es limitada.



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

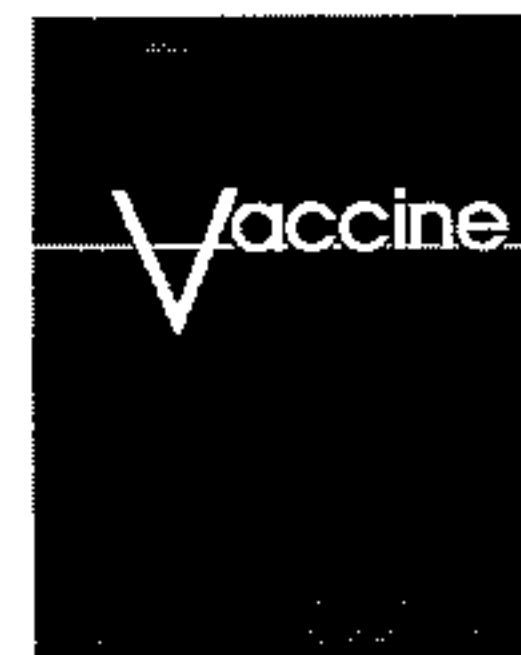


ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: Results of the EVAN-65 study[☆]

Olga Ochoa-Gondar^{a,*}, Angel Vila-Corcoles^a, Xavier Ansa^a, T. Rodriguez-Blanco^b, Elisabeth Salsench^a, Cinta de Diego^a, Xavier Raga^c, Frederic Gomez^d, Empar Valdivieso^b, Cruzma Fuentes^a, Laura Palacios^a,

Imma Hospital^a
EVAN Study Group¹

^a Research Unit, Primary Care Service of Tarragona-Valls, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spain

^b Department of Statistic and Epidemiology of IDIAP Jordi Gol i Gurina, Barcelona, Spain

^c Department of Laboratory and Microbiology, Santa Tecla Hospital, Tarragona, Spain

^d Department of Laboratory and Microbiology, Joan XXIII Hospital, Tarragona, Spain

Received 27 September 2007; received in revised form 26 January 2008; accepted 7 February 2008
Available online 27 February 2008

KEYWORDS

Pneumococcal polysaccharide vaccine;
Community-acquired pneumonia;
Pneumococcal pneumonia;
Mortality;
Elderly

Summary A prospective cohort study evaluating the clinical effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine was conducted among 1298 Spanish older adults with chronic respiratory diseases (bronchitis, emphysema or asthma) who were followed between 2002 and 2005. Main outcomes were all-cause community-acquired pneumonia (CAP) and 30 days mortality from CAP. The association between vaccination and the risk of each outcome was evaluated by multivariable Cox proportional-hazard models adjusted for age and comorbidity pneumococcal vaccination did not alter significantly the risk of overall CAP (hazard ratio [HR]: 0.77; 95% confidence interval [CI]: 0.56–1.07) and 30 days mortality from CAP (HR: 0.87; 95% CI: 0.33–2.28). However, a borderline significant reduction of 30% in the risk of all-cause hospitalisation for CAP was observed among vaccinated subjects (HR: 0.70; 95% CI: 0.48–1.00;

[☆] This study was supported by Grants from the "Fondo de Investigación Sanitaria" of the Spanish Health Ministry (expedients FIS PI-02117 and PI-050231).

* Corresponding author. Tel.: +34 97724066; fax: +34 977226411.

E-mail addresses: olgaochoagondar@wanadoo.es, avila.tarte.ics@gencat.net (O. Ochoa-Gondar).

¹ The EVAN Study Group investigators are listed in the appendix.

$p=0.052$). The effectiveness of the vaccine on the combined endpoint of pneumococcal and unknown organism infections reached 34% (HR: 0.66; 95% CI: 0.43–1.01; $p=0.059$).

Although our findings suggest moderate benefits from the vaccination, the evidence of clinical effectiveness appears limited.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Streptococcus pneumoniae, the most common cause of community-acquired pneumonia (CAP), remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. Despite appropriate antibiotic therapy and intensive care treatment, mortality rates due to pneumococcal infections remain considerable [1–4] especially in elderly and high-risk individuals [2,5]. The presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major risk factor for CAP [6,7], and smoking (the most common cause of COPD) has also been reported as an important risk factor to suffer invasive pneumococcal disease (IPD) [8,9].

The current 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) is recommended for the elderly and some at-risk groups including those with chronic respiratory diseases [1,10]. However, its effectiveness in preventing non-invasive pneumococcal infections and other clinically relevant medical outcomes remains unclear [11–15], especially for certain high-risk groups including those with chronic respiratory diseases [16–20].

To assess vaccine effectiveness, we conducted a prospective cohort study of 11,240 Spanish community-dwelling elderly followed between 2002 and 2005. The analysis on vaccine effectiveness in the general elderly covering all the study population has been published [21,22]. In this paper, we assessed the effectiveness of 23-valent PPV in preventing CAP (hospitalised and outpatient), 30 days mortality from CAP and all-cause death among the subgroup of 1298 cohort members with chronic respiratory disease.

Methods

Design, setting and study population

In Catalonia, Spain, a publicly funded program for pneumococcal vaccination in all elderly people began in October 1999. Since then, family physicians recommend pneumococcal vaccination for all the people 65 years or older (with or without risk factors) and a free 23-valent PPV is offered when elderly subjects came to the Primary Health Care Centers (PHCC) during the annual influenza vaccination campaigns or in any other visit throughout the rest of the year.

This prospective cohort study includes all community-dwelling individuals aged 65 years or older assigned to 8 PHCCs in the Health District of Tarragona, Catalonia, who had a diagnosis of chronic respiratory disease (chronic bronchitis, emphysema and asthma) registered in their clinical record when the study started on 1 January 2002 ($N=1298$ patients). All cohort members were followed from when the study started until enrolment from the PHCC ceased, the first occurrence of any outcome or until the end of the study (30 April 2005).

The study was approved by the Ethical Committee of the Catalan Health Institute (expedient FIS-021117) and was conducted in accordance with the general principles for observational studies.

Data sources

All participating PHCCs have an institutional database with registries of immunisations, laboratory tests, medication prescription, and diagnoses associated with hospitalisations, outpatient visits and chronic diseases coded according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9). This institutional database (working since 1998) and the computerised clinical records of each PHCCs were used to identify cohort members (ICD-9 codes: 491–496) and it was also used to identify whether the individual had received pneumococcal or influenza vaccinations, and the presence of co-morbidity. The hospital admission discharge databases and the medical records of the reference hospitals were also used to identify and validate primary outcomes.

Outcome measure and definitions

Primary endpoints were CAP (hospitalised and outpatient), death from CAP and death from any cause. Since the beginning of the study, conventional diagnostic workups to identify different microorganisms causing pneumonia included blood cultures, sputum cultures and paired serological testing. Additionally, *S. pneumoniae* urinary antigen tests (Binax-NOW) were carried out from 31 May 2003 as indicated by the attending physician.

Pneumonia was defined when a new radiological infiltrate was identified with one of major criteria (cough, expectoration or fever) or two of minor criteria (dyspnea, pleuritic pain, altered mental status, pulmonary consolidation on auscultation and leukocytosis). *Pneumococcal pneumonia* was defined as a patient with pneumonia from whom *S. pneumoniae* was identified by blood culture, sputum culture or urinary antigen. Death from pneumonia was considered when the patient died within the first 30 days after the diagnosis of pneumonia [23].

Hospitalisations for pneumonia were identified on the basis of ICD-9 hospital discharge codes for pneumococcal bacteremia (038.0, 038.2, 041.0, 041.2) and pneumonia (480–487.0). Laboratory records were also used to identify cases of pneumococcal infection not detected in ICD-9 hospital discharge codes. Outpatient pneumonias were primary care or emergency visit (not hospitalised) with an ICD-9 code registered for pneumonia in the PHCCs databases. All pneumonia cases (hospitalised and outpatient) were radiographically confirmed and validated by a review of the medical record with the use of a standardized data-collection instrument. CAP was considered if, on conclusion

of the medical record review, the physician reviewer verified this diagnosis and it was not a readmission, a nosocomial pneumonia or another diagnosis.

Covariates

Covariates were age, sex, history of hospitalisation for pneumonia, number of outpatient visits in prior 2 years, influenza vaccine status and presence of diabetes mellitus, chronic heart disease, chronic nephropathy, chronic liver disease, active neoplasia, hypertension, obesity, current smoking and corticosteroid therapy (corticosteroid therapy was considered when the patient had received long-term (more than 14 days during 6 months prior study) corticosteroid therapy (20 mg/day of prednisone) for respiratory-related diseases or another immunosuppressive medication for other illness). Pneumonia severity index (PSI) was calculated according to criteria in classical meta-analysis [24].

Statistical analysis

Absolute numbers, means and percentages were computed to describe the patient population. Categorical values were compared using a chi-squared or Fisher's test, and continuous variables were compared using the two-tailed Student's test. The incidence of each event was calculated as persons-year considering in the denominator the sum of person-time contributed to each individual during study period.

Multivariable Cox proportional hazards models, with time-varying covariables, were used to evaluate the association between the reception of pneumococcal vaccine and the time of the first outcome event during the study period. Repeated episodes were not included in the analysis. Pneumococcal and influenza vaccination status were time-varying conditions, whereas the other covariates were defined at study entry.

Multivariable Cox models began with all variables significant in the univariate analysis at the 25% level. The proportional hazards assumptions were assessed adding the covariate by log-time interactions to the model and plotting the scaled and smoothed Schoenfeld residuals obtained from the main effects model where possible [25]. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The analyses were performed using Stata/SE version 9.1 (Stata Corp.)

Results

The 1298 cohort members were observed for a total of 3676 person-year, of which 2278 (62%) person-year correspond with vaccinated subjects. In total, 701 subjects had received PPV before the study started (601 in prior 2 years and 98 in prior 3–5 years and 2 in prior 6–10 years). Of the 597 subjects who had not received 23 valent-PPV when the study started, 185 (31%) were vaccinated within the study period. These 185 subjects contributed to the analysis for a total of 544 person-year (267 person-year in the unvaccinated group and 277 person-year in the vaccinated group). The baseline characteristics of cohort members when study started are shown in Table 1.

During the study period, a first episode of CAP was observed in 171 subjects, of which 137 (80%) were hospitalised and 34 were managed as outpatients. Five of 137 hospitalised CAP (3.8%) required admission in intensive care unit. There was an incidence (per 1000 persons-year) of 46.6 for overall CAP (37.3 hospitalised and 9.3 outpatient).

An etiological study was carried out in 140 (81.9%) of the 171 CAP. In 137 hospitalised CAP, blood cultures in 112 (81.8%), sputum culture in 88 (64.2%) and two-paired serological test in 44 (32.1%). Urinary antigen tests were obtained in 51 (29.8%) of all 171 CAP patients, of whom 42 (82.4%) were hospitalised.

In the total of 137 hospitalised CAP, an etiological diagnosis was obtained in 61 cases: *S. pneumoniae* was identified in 20 cases (6 by blood culture, 3 by sputum culture, 11 by urinary antigen test) and other etiological agents were identified in 41 cases (16 were found to be due to *Pseudomona aeruginosa*, 7 to *Chlamydia pneumoniae*, 4 to *Haemophilus influenzae*, 4 to Gram negative bacilli, 3 to *Staphylococcus aureus*, 2 to other *Streptococcus*, 1 to *Coxiella burnetii*, 1 to *Legionella pneumophila*, and 3 to other or mixed micro-organisms). In outpatient CAP an etiological diagnosis only was obtained in two patients (both were non-bacteremic *P. pneumonia* with positive urinary antigen test).

We observed 107 episodes of CAP in vaccinated subjects and 64 in nonvaccinated subjects (unadjusted incidence per 1000 person-year: 47.0 vs. 45.8; $p = 0.881$). Hospitalisation rates were 77.6% (83/107) among vaccinated and 84.4% (54/64) among unvaccinated patients. The mean length of stay was lower among vaccinated patients, although the difference was not statistically significant: 10.6 (S.D.: 6.3) days versus 11.9 (S.D.: 10.8) days, $p = 0.386$. Overall CAP case-fatality rates were 13.1% in vaccinated and 12.5% in nonvaccinated subjects ($p = 0.912$).

During the study period there were 275 deaths, of which 22 occurred within 30 days after diagnosis of CAP (one bacteremic *P. pneumonia*, one nonbacteremic *P. pneumonia*, 12 pneumonias by other micro-organisms and six pneumonias by unknown etiology). In the total population, the incidence rate of 30 days mortality from CAP was 5.98 cases per 1000 person-year (6.14 in vaccinated vs. 5.72 in nonvaccinated; $p = 0.871$) whereas all-cause mortality rate was 74.81 cases per 1000 person-year (81.19 in vaccinated vs. 64.36 in nonvaccinated; $p = 0.059$).

Of the 171 CAP cases, 23 (13.5%) were assigned to PSI classes I and II, 65 (38%) were assigned to PSI class III, 58 (33.9%) were assigned to PSI IV, and 25 (14.6%) were assigned to PSI V. Overall, case-fatality rates were 0% in classes I and II, 9.2% in class III, 8.6% in class IV and 44% in class V. According pneumococcal vaccine status, the distribution of cases by PSI class did not differ significantly ($p = 0.322$) in vaccinated and unvaccinated subject. Of the 64 CAP cases among unvaccinated subjects, 12 (18.8%) were classes I and II, 22 (34.4%) were class III, 19 (29.7%) were class IV and 11 (17.2%) were class V. Of the 107 CAP cases among vaccinated subjects, 11 (10.3%) were classes I and II, 43 (40.2%) were class III, 39 (36.4%) were class IV and 14 (13.1%) were class V.

In the multivariable analysis, pneumococcal vaccination did not reduce significantly the risk of overall CAP (hazard ratio [HR]: 0.77; 95% confidence interval [CI]: 0.56–1.07),

Table 1 Base-line characteristics of 1298 cohort members according to their pneumococcal vaccination status before the study started

	No of persons (%)		P value ^a
	Unvaccinated before entry (N=597)	Vaccinated before entry (N=701)	
Age group ^b			
65–74 years	349 (58.4)	292 (41.6)	<0.001
75–84 years	198 (33.2)	311 (44.4)	
≥85 years	50 (8.4)	98 (14)	
Sex			
Male	448 (75.0)	512 (73.0)	0.412
Female	149 (25.0)	189 (27.0)	
Number of outpatient visits during previous 2 years ^c			
0–14	150 (25.1)	50 (7.1)	<0.001
15–29	209 (35.0)	193 (27.6)	
30 or more	238 (39.9)	458 (65.3)	
History of hospitalisation for pneumonia in previous 2 years	15 (2.5)	43 (6.1)	0.002
Influenza vaccination prior year ^d	256 (42.9)	580 (82.7)	<0.001
Medical conditions			
Chronic heart disease	106 (17.8)	153 (21.8)	0.067
Diabetes mellitus	140 (23.5)	187 (26.7)	0.182
Hypertension	289 (48.4)	383 (54.6)	0.025
Obesity	122 (20.4)	144 (20.5)	0.962
Current smokers	140 (23.5)	110 (15.7)	0.000
Chronic liver disease	19 (3.2)	23 (3.3)	0.920
Chronic nephropathy	30 (5.0)	40 (5.7)	0.588
Active neoplasia	19 (3.2)	26 (3.7)	0.605
Corticosteroid medication	87 (14.6)	176 (25.1)	<0.001
Immunocompromised status ^e	134 (22.4)	226 (32.2)	<0.001

^a p values were calculated with chi-square test.

^b The median age of study population at study start was 75 years (interquartile range: 70–80). The means age of the unvaccinated and vaccinated subjects were 74.2 years old (S.D.: 6.7) and 76.5 years old (S.D.: 6.9), respectively; $p < 0.001$.

^c The median of outpatient visits was 31 (interquartile range: 20–46). The means number of outpatient visits during previous 2 years were 29.4 (S.D.: 23.7) in unvaccinated and 41.0 (S.D.: 24.1) in vaccinated subjects; $p < 0.001$.

^d Influenza vaccine coverage reached 68% in Autumn 2002 (83% in PPV vaccinated and 39% in PPV unvaccinated), 75% in Autumn 2003 (88% in PPV vaccinated and 48% in PPV unvaccinated) and 74% in Autumn 2004 (85% in PPV vaccinated and 47% in PPV unvaccinated).

^e Immunocompromise was a composite variable defined by the presence of any one of the following: cancer (solid organ or haematological neoplasia), chronic severe nephropathy (nephrotic syndrome, renal failure, dialysis or transplantation), chronic severe liver disease (cirrhosis), anatomical or functional asplenia, AIDS, and long-term corticosteroid therapy (20 mg/day of prednisone) or another immunosuppressive medication.

but it was associated with an almost statistically significant reduction in the risk of hospitalisation for CAP (HR: 0.70; 95% CI: 0.48–1.00; $p = 0.052$). Vaccination did not alter significantly the risk of outpatient CAP (HR: 1.15; 95% CI: 0.48–2.72).

According to the etiology of hospitalised CAP, the 23-valent PPV was associated with a statistically significant reduction in the adjusted risk of CAP caused by unidentified pathogens (HR: 0.61; 95% CI: 0.38–0.99; $p = 0.048$) whereas the reduction in the risk of *P. pneumoniae* did not reach statistical significance (HR: 0.76; 95% CI: 0.30–1.90). If the combined endpoint of pneumococcal and unknown etiology is considered, the vaccine's effectiveness reached 34% (HR: 0.66; 95% CI: 0.43–1.01; $p = 0.059$). Vaccination did not alter significantly the risk of CAP caused by other micro-organisms (HR: 0.85; 95% CI: 0.44–1.64).

Vaccination did not alter significantly the adjusted risk of 30 days mortality from CAP (HR: 0.87; 95% CI: 0.33–2.28) or all-cause mortality (HR: 1.20; 95% CI: 0.91–1.59). Table 2 shows the different unadjusted and adjusted results on vaccine effectiveness in preventing hospitalisation for CAP, outpatient CAP, overall CAP, 30 days mortality from CAP and all-cause mortality.

Discussion

The effectiveness of PPV in preventing pneumonia is controversial, especially in elderly and high-risk individuals. In the present cohort study, focused on older adults with chronic respiratory illness, the reception of 23-valent PPV did not alter significantly the risk of outpatient CAP, overall CAP and

Table 2 Incidence and risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia (CAP), outpatient pneumonia and overall pneumonia in relation to pneumococcal-vaccination status in elderly patients with chronic respiratory diseases^a

Number of events	Hospitalisation for CAP ^b				Overall hospitalised CAP	Outpatient CAP ^c	Overall CAP	Death from CAP ^d	Death from all cause
	<i>Pneumococcal pneumonia</i> ^e	Other etiology ^f	Unknown etiology	Unknown etiology					
Unvaccinated	8	15	31	54	10	64	8	90	
Vaccinated	12	26	45	83	24	107	14	185	
Incidence (per 1000 persons-year) ^g									
Unvaccinated	5.72	10.72	22.17	38.62	7.15	45.77	5.72	64.36	
Vaccinated	5.26	11.41	19.75	36.43	10.53	46.96	6.14	81.19	
Unadjusted hazard ratio for all the subjects									
(95% CI)	0.93 (0.37–2.28)	1.06 (0.56–2.01)	0.88 (0.56–1.40)	0.94 (0.67–1.33)	1.45 (0.69–3.05)	1.02 (0.75–1.40)	1.07 (0.45–2.55)	1.26 (0.99–1.61)	
p-Value	0.872	0.848	0.613	0.739	0.317	0.881	0.871	0.059	
Age-adjusted hazard ratio for all the subjects									
(95% CI)	0.87 (0.35–2.17)	0.98 (0.51–1.87)	0.81 (0.51–1.29)	0.87 (0.61–1.23)	1.29 (0.61–2.72)	0.93 (0.68–1.28)	0.91 (0.35–2.37)	1.22 (0.92–1.62)	
p-Value	0.776	0.963	0.381	0.431	0.499	0.682	0.842	0.165	
Multivariable hazard ratio for all the subjects									
(95% CI)	0.76 (0.30–1.90)	0.85 (0.44–1.64)	0.61 (0.38–0.99)	0.70 (0.48–1.00)	1.15 (0.48–2.72)	0.77 (0.56–1.07)	0.87 (0.33–2.28)	1.20 (0.91–1.59)	
p-Value	0.559	0.635	0.048	0.052	0.746	0.123	0.783	0.202	

^a The hazard ratios are for vaccinated subjects as compared with nonvaccinated and were adjusted, where appropriate, for age, sex, number of outpatient visits in previous 2 years, history of hospitalisation for pneumonia in previous 2 years, chronic cardiopathy, diabetes mellitus, smoking, hypertension, obesity, immunocompetence and receipt or non receipt of influenza vaccine in prior year.

^b During the total study period, the hospital discharge database showed a total of 149 diagnoses of hospitalised pneumonia. We were able to review 144 clinical records (96%), of which 137 cases were validated (four cases were excluded due to patient readmission for the same episode of CAP and three were associated with nosocomially pneumonia).

^c Within the study period, 40 individuals were registered with a code of outpatient pneumonia, but only 34 cases (85%) were included as radiologically confirmed outpatient CAP after review of the clinical records.

^d Death from CAP was considered when the patient died within the first 30 days after the diagnosis of CAP.

^e Hospitalised *Pneumococcal pneumonia* included as bacteremic cases (four in vaccinated and two in nonvaccinated subjects) as non-bacteremic cases (eight in vaccinated and six in nonvaccinated subjects).

^f CAP caused by other etiology was considered if other microorganisms (not *S. pneumoniae*) were isolated from blood or sputum cultures or were detected by a paired serological testing.

^g The incidence of each event was calculated as persons-year, considering in the denominator the sum of the persons-time contributed for each individual in unvaccinated or vaccinated group during the follow-up.

30 days mortality from CAP. However, the results show a borderline significant protective effects of vaccination against CAP due to pneumococcus or unidentified microorganisms and overall hospitalisation for CAP.

Despite many studies of PPV effectiveness in different populations, only five studies focused on patients with chronic lung disease. In two earlier randomized-controlled trials (RCTs) published in 1987 evaluating a 14-valent PPV, Davis et al. [16] and Leech et al. [17] (among 102 and 189 patients, respectively) did not observe any efficacy of pneumococcal vaccination, but this negative results were attributed to the small number of patients included in the series and the low rate of pneumococcal bacteremia. In a retrospective cohort comparison study including 1898 elderly patients with an ICD-9 diagnosis of chronic lung disease, Nichol et al. [18] reported that pneumococcal vaccination reduced 47% hospitalisations and 29% deaths among vaccinated subjects. In an uncontrolled outcome modification study that included a short series of 65 patients with emphysema or bronchitis, Francen reported a reduction in the number of pneumonias 1 year after pneumococcal vaccination [19]. Recently, Alfageme et al. [20] have analysed the efficacy of 23-valent PPV in Spanish patients with spirometric diagnosis of COPD concluding that the efficacy of vaccination depends of the age and the severity of airflow obstruction.

If we compare our results with those reported in Alfageme's trial (a RCT among 596 COPD patients in essentially a similar population during the same time period) [20], we observe similar incidences of CAP (46.6 in this study vs. 47.6 in Alfageme's report), proportions of CAP managed as outpatient (20% vs. 17%), and case-fatality rates (12.9% vs. 13.5%). The incidence of *P. pneumoniae* was 5.98 per 1000 persons-year in this study (6 bacteremic cases and 16 non-bacteremic cases) versus 3.13 per 1000 in Alfageme's trial (0 bacteremic cases and 5 nonbacteremic cases) but the present study included urinary antigen test as a diagnostic procedure and study population was older than in the Alfageme's trial (mean age: 75 vs. 66 years old). Alfageme et al. have reported that the efficacy of PPV in preventing pneumonia caused by pneumococcus or unknown etiology was 76% in the group of COPD patients under 65 years, but they did not find an indication of vaccine efficacy in the group of COPD patients over 65 years. In contrast, in this study vaccination was associated with an almost significant 30% reduction in the adjusted risk of all-cause hospitalisation for CAP (risk reduction that reached 34% when the combined endpoint of CAP due to pneumococcal and unknown etiology was considered).

Definitive *P. pneumoniae* (positive blood culture) is the most specific outcome to evaluate pneumococcal vaccine effectiveness, but it has low sensitivity to detect the global effect of the vaccine because approximately 80% of Pneumococcal pneumonias happen without bacteremia [2,14]. In contrast, the conventional diagnosis of presumptive *P. pneumoniae* is non-specific because isolation of *S. pneumoniae* from sputum may represent colonization [2,14]. We used Binax-NOW urinary antigen as a diagnostic test to detect nonbacteremic cases, and 13 of 16 nonbacteremic Pneumococcal pneumonias were diagnosed by this test, which has shown acceptable sensitivity (60–70%) and high specificity (82–98%) even testing unconcentrated urine sam-

ples [26,27]. However, despite the relatively large size of study cohort and the long time follow-up, our study is still underpowered to evaluate vaccine effectiveness against *P. pneumoniae* given the low rate of this event.

The incidence of pneumonia increases with age and it is higher again among patients with chronic respiratory disease. However, although most of CAP cases among the general elderly people are due to pneumococcus, it must not be forgotten that perhaps the proportion of pneumonia due to *S. pneumoniae* changes in patients with chronic respiratory illness where *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus* causes a considerable proportion of pneumonia cases [28].

Recently, using an indirect analysis method, it has been reported that PPV confers lower protection in preventing nonbacteremic pneumonias and acute exacerbations of chronic bronchitis than in preventing bacteremic pneumonia [29]. However, this study not included healthy control subjects and the specific vaccine effectiveness against each specific outcome could not be calculated.

Several observational studies have reported better clinical outcomes (faster resolution of symptoms and lower length of hospital stay) in prior vaccinated patients hospitalised with pneumonia [30,31]. Our study do not exclude the possibility that vaccination truly decrease the length of hospital stay in vaccinated patients, considering that it included only 137 hospitalised CAP cases and it is underpowered to detect little differences in length stay among both groups.

Main limitations in this study were the non-randomized design and the lack of spirometric data. Considering the possible confounding by selection bias and healthy vaccine effect, in this study no healthier subjects were more likely to have received vaccination. Vaccinated subjects were older and had more co-morbidity than non-vaccinated subjects, so unadjusted analyses underestimated vaccine effectiveness. The significant differences between groups were controlled adjusting for the correspondents variables in the multivariable analysis. It must be noted that the results of the study tended to vary with the method of analyses. There was no apparent difference in the primary endpoints without adjusting for baseline characteristics whereas vaccine effectiveness tended to be greater after adjustments, which reflects the excess risk in those vaccinated subjects. However, as with all observational studies, the possible influence of residual confounding on the estimates of vaccine effectiveness cannot be completely excluded [32].

On other hand, this study has several strengths: outcome measures were based on defined criteria in classical meta-analysis [11,13]; the study was population-based and the study population (older adults with chronic bronchitis, emphysema and asthma) was largely representative of elderly people with chronic respiratory illness; all cases of CAP were radiographically proved and validated by checking clinical record and vaccination was evaluated by survival analysis methods to estimate vaccine effectiveness adjusted for important co-variables such as comorbidity and influenza vaccine status. Thus, it provides an adequate basis for assessing the potential benefit of the 23-valent PPV in the management of older patients with chronic respiratory diseases.

Considering that the study population included all community-dwelling individuals who had an ICD-9 code

diagnosis of chronic respiratory illness, we were not able to determine the degree of airflow obstruction in COPD patients because many cohort members did not have a recent spirometry registered in their clinical records. Consequently, the present study cannot evaluate vaccine effectiveness according to the severity of the disease. Information bias may have occurred if some comorbidity or vaccination was not recorded, but such misclassification would likely be random because exposure was recorded before the events occurred.

In the study area, the reported anti-pneumococcal vaccine coverage among older adults with chronic respiratory diseases varied from 48% in 2000 to 63% in 2003 [33].

Doubts about vaccine efficacy among clinicians and patients' beliefs about disease and vaccine are major barrier to improve vaccine coverages among target population [34].

To date, although several observational studies have shown benefit from the vaccination, there are scarce randomized controlled data to support the use of PPV in high-risk older individuals. In a meta-analysis focused on elderly people, Melegaro and Edmunds concluded that PPV provides 65% protection against invasive pneumococcal disease in the general elderly population, having a moderate 20% effect in the high risk elderly, but they also concluded that the vaccine could have little or null effect against pneumonia in these subjects [15].

If we consider COPD patients, the evidence to support the use of PPV is weak, especially for elderly patients. Although it is non-randomized, this study provides valuable unadjusted and adjusted data which point to benefits of vaccination not reported in previous underpowered trials. Our findings suggest a moderate benefit of vaccination in preventing CAP due to pneumococcus or unidentified pathogens and reducing the risk of hospitalisations for CAP. The former may well reflect a reduction in pneumococcal infections as these are very difficult to objectively diagnose. The latter would be an important benefit that is not excluded by this study.

We conclude that, while a more effective anti-pneumococcal vaccine is not available, the current 23-valent PPV should be used in older patients with chronic respiratory illness. A great burden of invasive pneumococcal disease and pneumonia falls upon this population group and patients can obtain a benefit from the vaccination even considering a low level of vaccine effectiveness. Nevertheless, the apparently weak response of older individuals suggests the need to identify methods of overcoming immune senescence in this population group [35,36], and greater emphasis of immunization of younger individuals may provide some indirect protection for older individuals via herd immunity [37].

Finally, it must be noted that all observational studies inherently provide a less reliable assessment of the impact of an intervention than provided by an RCT. We emphasize the importance of RCT data, and note the limited amount of such data regarding older persons with chronic lung diseases. In this way, although RCTs on the pneumococcal vaccine's efficacy focussed on antibody responses are important, they incompletely represent the aging immune response overall, and may not adequately reflect the potential impact of the vaccine on clinical outcomes of respiratory infections

in the elderly. Additional data from prospective randomized trials, large enough to accumulate sufficient statistical power to reasonably address vaccine efficacy clinically, is also needed.

Acknowledgments

The authors would like to thank to all family physicians and nurses of Primary Care Centers in Tarragona for their collaboration in this study. The authors also thank Timothy Bowring for their help in the production of this paper.

Conflicts of interest: All the authors and EVAN Study Group members: no conflicts of interests.

Contributors: A. Vila-Córcoles, O. Ochoa-Gondar, Elisabet Salsench, C. de Diego, C. Fuentes, L. Palacios and X. Ansa designed the study, assessed outcomes, and wrote and edited the paper. A. Vila-Córcoles coordinated the study. O. Ochoa-Gondar, E. Salsench, C. de Diego, X. Raga and F. Gómez obtained the data. T. Rodríguez and E. Valdivieso did statistical analyses.

Appendix A. Appendix

The following persons are EVAN-65 Study Group members:

A. Vila-Córcoles, X. Ansa, N. Saún, A. Gómez, J. Fort, M. Piqueras, J. Grifoll, J.L. Pinyol, J. Bladé, D. Montanyes, A. Gomez, I. Pascual, J. Daniel (Primary Care Service of Tarragona-Valls); N. Sarrá, J.M. Roca, M. Grivé, R. Antón (Primary Care Center of Bonavista-La Canonja); J. Boj, B. Rull, C. Fuentes, E. Satué, M.J. Solís, M.C. de Diego, B. Fernández, V. Silvestre, M.A. Puig (Primary Care Center of Torreforta-La Granja); I. Noguera, O. Ochoa-Gondar, M. Herberos, F. Grifoll (Primary Care Center of Sant Pere i Sant Pau); C. Llor, F. Bobé, M. Maxenchs, M. Perez-Bauer (Primary Care Center of Tarraco); J. Balsells, E. Martín, L. Clotas, A. Serrano (Primary Care Center of Sant Salvador); L. Palacios, F. Gallego, C. Ferrández, E. Salsench (Primary Care Center of Salou); F. Ester, G. Cando (Primary Care Center of Morell); M. Alvarez, I. Hospital, I. Guinea, M.M. Juarez, C. Bayona, D. Llovet (Primary Care Center of Valls); A. Vilanova, F. Gómez-Bertomeu, J.M. Santamaria, A. García-Fuertes (Hospital Joan XXIII, Tarragona); X. Raga, X. Clivillé, M.C. Daufí, J. Bitria (Hospital Santa Tecla, Tarragona); T. Benet, J.M. Villó (Pius Hospital, Valls).

References

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-8): 1–24.
- [2] Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 529–88.
- [3] Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis* 1998;26:590–5.
- [4] Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Carmona G, Martínez A, Torner N, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain): a hospital based study. *Vaccine* 2002;20:2989–94.

- [5] Ortqvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 2001;18:184–95.
- [6] Torres A, Dorca J, Zalacain 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;154:1456–61.
- [7] Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:1066–78.
- [8] Nuorti P, Butler J, Farley M, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. The active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342:681–9.
- [9] Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179–85.
- [10] Anon. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:177–83.
- [11] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666–77.
- [12] Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3:71–8.
- [13] Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000422.
- [14] Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004;22:927–46.
- [15] Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19:353–63.
- [16] Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987;92:204–12.
- [17] Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136:361–5.
- [18] 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;159:2437–42.
- [19] Franzen D. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination—a prospective study in patients with longstanding emphysema and/or bronchitis. *Eur J Med Res* 2000;5:537–40.
- [20] Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189–95.
- [21] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gomez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005;26(6):1086–91.
- [22] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, et al., EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: The EVAN-65 Study. *Clin Infect Dis* 2006;43:860–8.
- [23] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134–41.
- [24] 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;336:243–50.
- [25] Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. New York: John Wiley & Sons; 1999. pp. 159–80.
- [26] Gutierrez F, Masia M, Rodríguez JC, Ayelo A, Soldán B, Cebrián L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286–92.
- [27] Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of *P. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2004;38:222–6.
- [28] Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21:295–302.
- [29] Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodríguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic *P. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2006;43:1004–8.
- [30] Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1093–101.
- [31] Mykietiuk A, Carratala J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired *P. pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:457–62.
- [32] Fletcher R, Fletcher S. Clinical epidemiology. In: The essentials. 4th ed Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 141–43.
- [33] Vila-Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Bria Ferre X, Llor Vila C, Montanes Boncompte D. EVAN-65 project: evaluation of the effectiveness of pneumococcus vaccination in the elderly population over 65 [in Spanish]. *Aten Primaria* 2004;33(3):149–53.
- [34] Zimmerman RK, Santibanez TA, Fine MA, Janosky JE, Nowalk MP, Bardella IJ, et al. Barriers and facilitators of pneumococcal vaccination among the elderly. *Vaccine* 2003;21:1510–7.
- [35] Effros RB. Role of T lymphocyte replicative senescence in vaccine efficacy. *Vaccine* 2007;25(4):599–604.
- [36] Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN. VIT. AOX. geriatric network. *Arch Intern Med* 1999;159(7):748–54.
- [37] Musher DM. Pneumococcal vaccine-direct and indirect (“herd”) effects. *N Engl J Med* 2006;354(14):1522–4.

VI. DISCUSIÓN



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

La NAC está considerada como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en ancianos (Feldman 1999; Marrie 2000). Sin embargo, la información sobre su verdadera epidemiología sólo puede obtenerse a través de estudios comunitarios o poblacionales, ya que una proporción considerable de los casos se gestionan como ambulatorios y además no es una enfermedad de declaración obligatoria.

En el presente estudio de base comunitaria se ha analizado la incidencia y la epidemiología de las NAC entre las personas ancianas en una zona geográfica definida en la costa mediterránea de España entre 2002 y 2005. A destacar que se trata del primer estudio contemporáneo de base poblacional que evalúa la incidencia y los factores de riesgo de la NAC centrado específicamente en personas mayores en un país europeo.

Incidencia de NAC en el anciano.

La incidencia de la NAC en nuestra población (14 episodios por mil personas/año) triplica las incidencias anteriormente publicadas en otras regiones mediterráneas (Almirall et al 2000; Santos de Unamuno et al 1998; Gutiérrez et al 2006; Viegí et al 2006) y es similar a las incidencia del Norte Europa o América del Norte para grupos de población anciana (Jokinen et al 1993; Marston et al 1997; Jackson et al 2004; Fry et al 2005).

En Europa, en los estudios poblacionales que evaluaron la incidencia de la NAC en la población adulta, las tasas de incidencia de la NAC entre el subgrupo de las personas mayores de 65 años varió ampliamente entre 2 casos por mil personas/año en España (Santos de Unamuno et al 1998) a 24 casos por mil personas/año mayores publicados en Finlandia (Jokinen et al 1993). En tres regiones diferentes de la costa mediterránea española, se reportaron incidencias de NAC por cualquier causa que oscilaban entre 1,2 a 1,8 casos por mil en población adulta (2,3 a 3,8 casos por mil entre personas mayores de 65 años o más) (Almirall et al 2000; Santos de Unamuno et al 1998; Gutiérrez et al 2006). Recientemente se han publicado en Italia tasas de incidencia de NAC de 1,7 para población adulta y 3,3 para personas de edad avanzada (Viegí et al 2006).

Existen varias razones que podrían explicar las diferentes tasas de incidencia de NAC observadas en el presente estudio en comparación con los datos anteriores de otros países



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Europeos del Mediterráneo, tales como diferencias en el diseño del estudio, estudio poblacional, variaciones geográficas en la frecuencia y los criterios de inclusión de los casos. Hasta ahora, la aparente baja incidencia de NAC en el sur de Europa se explica a menudo por factores climáticos. Sin embargo, las temperaturas medias durante nuestro período de estudio fueron similares a las temperaturas descritas en estudios anteriores en el Mediterráneo español (Almirall et al 2000; Gutiérrez et al 2006), por lo que esta razón no puede explicar la gran diferencia en los estudios publicados. Las grandes diferencias en los casos observados de NAC no son probablemente debido a diferencias epidemiológicas, y es más probable que reflejen diferencias metodológicas entre los estudios.

Si se comparan los resultados observados en el presente estudio con los observados por Jackson et al (2004) en un estudio de cohortes de base poblacional que evaluó la incidencia de NAC en 46.237 personas mayores de 65 años en el estado de Washington entre 1998-2001, podemos observar similares tasas de incidencia de NAC que requiere hospitalización (10,5 por mil en nuestro estudio frente a 11,5 por mil en el estudio de Jackson). En contraste, la incidencia de NAC ambulatoria fue muy superior en los ancianos de EE.UU. en relación a los del presente estudio (16,8 frente a 3,5 casos por mil personas/año), lo que probablemente refleja las diferencias en los criterios de definición y la gestión de NAC ambulatoria en ambos estudios.

En el presente estudio (con exclusión de tres casos de NAC que fallecieron en el servicio de urgencias antes de su posible hospitalización), el 15,5% de las NAC hospitalizadas y el 1,7% de NAC ambulatorias murieron dentro de los 30 días después del diagnóstico, mientras que en el estudio de Jackson estos porcentajes fueron 12,5% y el 0,4% respectivamente. En general, el 4% de todas las muertes en la cohorte durante el período de estudio se produjeron dentro de los 30 días después del diagnóstico de NAC en nuestro estudio frente a 3,6% de Jackson.

La incidencia de NAC aumentó de manera considerable con la edad, alcanzando la tasa más elevada en las personas mayores de 85 años, en los cuales se observaron 29 casos por mil personas/año. Según el sexo y estratos de edad, los hombres de edad muy avanzada son los que tienen mayor riesgo considerando que se puede esperar un episodio de NAC

cada año por cada 25 varones mayores de 85 años. Se han reportado tendencias similares en las tasas de incidencia estratificadas por edad en la mayoría de los estudios epidemiológicos previos, teniendo en cuenta que la frecuente asociación entre la edad y la presencia de enfermedades subyacentes representa un aumento de morbi-mortalidad debida a NAC en los más ancianos (Feldman 1999; Marrie 2000; Fernández-Sabe et al 2003).

En el presente estudio, la alta tasa de ingreso hospitalario puede explicarse por las características de la cohorte de estudio (edad media de 75 años) y las características de la "Región de Tarragona ", donde el fácil acceso al hospital de referencia provoca que muchos pacientes soliciten la atención médica directamente en el servicio de urgencias del hospital en lugar de visitar un médico de atención primaria. Curiosamente, aunque la proporción de casos hospitalizados es alta en el presente estudio, la tasa de incidencia de NAC que requieren hospitalización se asemeja a los estudios poblacionales que se llevaron a cabo en los EE.UU., donde oscilan entre 10,1 y 11,5 por mil personas/año (Marston et al 1997; Jackson et al 2004).

Debe destacarse que, a pesar de la importancia de la NAC en la población anciana, la información sobre su epidemiología en este grupo de edad es limitada. La mayoría de los datos epidemiológicos han sido obtenidos de estudios con pacientes hospitalizados por neumonía (García Ordóñez et al 2001; Zalacaín et al 2003; Fernández-Sabe et al 2003; Mendoza et al 2004) y se han realizado pocos estudios focalizados en la posible contribución de los casos tratados ambulatoriamente. En concreto, en nuestro país, casi todos los estudios publicados abordando la epidemiología de la NAC han sido realizados en base hospitalaria y sólo alguno de ellos incluyó tanto casos hospitalizados como ambulatorios en sus estimaciones de incidencia de NAC (Santos de Unamuno et al 1998; Almirall et al 2000; Gutiérrez et al 2006).

Si consideramos la NAC tratada extrahospitalariamente, el presente estudio ha reportado una incidencia anual de aproximadamente 35 casos de NAC radiográficamente confirmada y tratada ambulatoriamente por cada 10.000 personas mayores de 65 años durante el período 2002-2005.



En España, ningún estudio epidemiológico de base poblacional se ha centrado específicamente en la NAC ambulatoria de los ancianos. En dos estudios poblacionales que evaluaron la incidencia de NAC en la población adulta de Palma de Mallorca (Santos de Unamuno et al 1998) y Mataró-Maresme (Almirall et al 2000) durante la década de los noventa, las tasas de incidencia global de NAC entre el subgrupo de personas mayores de 65 años fueron de 23 y 56 casos totales de NAC (incluyendo hospitalizadas y ambulatorias) por 10.000 personas/año respectivamente; observándose unos índices globales de hospitalización (considerando todas las edades) del 38% en Palma de Mallorca durante 1992-94 y del 61% en Mataró-Maresme durante 1994-95.

Más recientemente, en la comarca del Bajo Vinalopó (Alicante), Gutiérrez et al (2006) han publicado incidencias de 24 casos totales de NAC por 10.000 en personas de 65-74 años y 53 por 10.000 en personas mayores de 75 años durante 1999-2001, correspondiendo estas cifras a casos totales de NAC siendo el 73,2% de los casos hospitalizados y el 26,8% tratados ambulatoriamente.

Las bajas incidencias de NAC observadas en estos estudios españoles previos podrían ser reflejo de las características de las áreas de estudio, pero también podrían ser debidas a una infradetección de los casos de NAC no hospitalizada y una infraestimación de la verdadera incidencia total de NAC, teniendo en cuenta que todos ellos observan bajas incidencias en comparación con otros países europeos (MacFarlane et al 1993; Jokinen et al 1993; Álvarez-Sala 2001).

En el presente estudio, los casos de NAC fueron identificados en base a los códigos CIE-9 registrados como diagnóstico en las historias clínicas electrónicas de atención primaria y/o listados de altas hospitalarias y de los servicios de urgencia de referencia de la cohorte de estudio. Sin embargo, todos los casos fueron radiológicamente confirmados y validados mediante revisión de la historia clínica; por lo tanto, es improbable una sobreestimación de la incidencia.

En este estudio, las hospitalizaciones por NAC se identificaron en base al primer diagnóstico de la base de datos de alta hospitalaria; todos los casos tenían confirmación radiográfica y fueron validados mediante revisión de las historias clínicas, de modo que es

poco probable una sobreestimación de la incidencia. Además, en el presente estudio, las tasas de incidencia se basa en el primer episodio de la NAC que se produce durante el período de estudio y no incluyen múltiples eventos por persona, por lo que la incidencia total podría estar ligeramente subestimada teniendo en cuenta que algunas personas de alto riesgo podrían haber sufrido episodios repetidos de NAC que no se incluyeron en el análisis.

La alta tasa de ingreso hospitalario que se observó en este estudio se puede explicar por las características de la cohorte de estudio (personas mayores de 65 años) y las características de la región de Tarragona donde se realizó el estudio, en particular en relación con un fácil acceso al hospital de referencia, ya que muchos pacientes buscaron atención médica directamente en el servicio de urgencias del hospital en lugar de visitar a un médico de Atención Primaria.

En este estudio, el diagnóstico etiológico sólo se logró en el 37% de los 358 pacientes en los que se realizó estudio diagnóstico, y éste fue relativamente bajo en comparación con otros estudios que encontraron un agente patógeno causante en 40-60% de los casos de NAC (Kaplan et al 2002; Fernández-Sabe et al 2003; Marrie et al 1989; Ortvist et al 1990; Marston et al 1997; Zalacaín et al 2003; Almirall et al 2000; Gutiérrez et al 2006; Viegi et al 2006). Sin embargo, la mayoría de estos estudios fueron series de casos hospitalarias y no se incluyen pacientes ambulatorios con NAC (donde el estudio etiológico es poco frecuente).

La baja proporción de casos de NAC cuyo diagnóstico fue realizado y confirmado radiológicamente en los centros de atención primaria (45 diagnósticos realizados en atención primaria versus 73 diagnósticos realizados en urgencias hospitalarias) puede ser atribuida, en nuestra opinión, tanto a la gran accesibilidad existente en nuestra área para acceder a cualquiera de los 3 servicios de urgencias hospitalarios de referencia existentes en un perímetro de sólo 20 kilómetros como a las tradicionales deficiencias de accesibilidad para la pronta realización y recepción de las pruebas radiológicas desde los centros de atención primaria.

En la actualidad, las recomendaciones acerca del tratamiento de la NAC consideran la edad mayor de 65 años como un factor independiente predictor de severidad y por tanto como criterio de ingreso hospitalario (Mandell et al 2007; Alfageme et al 2005; Pachón et al 2009;



Fine et al 1997). Sin embargo, desde una perspectiva global, parece claro que la edad del paciente no debe ser un criterio decisivo en si mismo, sino que otros factores como la comorbilidad, los tratamientos concomitantes, el estado de nutrición y el entorno socio-familiar deben ser considerados como criterios mayores para decidir la conveniencia o no de tratamiento ambulatorio en los pacientes ancianos con NAC (García Ordóñez 2006; Mendoza et al 2004; Lim et al 2000; Cabré et al 2006, Clemente et al 2002) tal como pone también de manifiesto el muy bajo índice de mortalidad observado en nuestro estudio para las NAC tratadas ambulatoriamente.

Etiología de la NAC en el anciano.

En el presente estudio, el neumococo fue el causante de casi el 50% de los casos NAC con etiología identificada, mientras que *P. aeruginosa* y *C. pneumoniae* fueron responsables del 15% y el 9% de los casos, respectivamente.

En general, *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuentemente identificado en las NAC en todas las edades, seguido de microorganismos atípicos (*M. pneumoniae*, principalmente y *C. pneumoniae*) (Bartlett, Mundy 1995; Feldman 1999; Marrie 2000). En pacientes de edad avanzada, el neumococo también es el agente etiológico más común, pero existen discrepancias en diferentes estudios sobre la verdadera incidencia de la *P. aeruginosa* y bacilos Gram-negativos (Kaplan et al 2002; Fernández-Sabe et al 2003; Zalacaín et al 2003; Harper, Newton 1989; Venkatesan et al 1990; Koleff et al 2005).

Algunos estudios recientes han observado altas frecuencias de *P. aeruginosa* como agente etiológico de la NAC entre los adultos mayores especialmente en EPOC, inmunocomprometidos y pacientes que reciben atención domiciliaria (Koleff et al 2005). En el presente estudio, nueve de los 22 casos de *P. aeruginosa* se produjeron en pacientes con EPOC, y ocho en pacientes ingresados en UCI (cinco de ellos fueron casos con más de un microorganismo identificado). Estos resultados concuerda con los datos reportados por Marín et al. en una serie de 4543 pacientes americanos que incluía adultos mayores con neumonía, la incidencia de *P. aeruginosa* fue del 17,1% en la neumonía adquirida en la comunidad y 25,3% neumonía asociada a personas institucionalizadas (Koleff et al 2005).

Conviene destacar que las investigaciones microbiológicas no pudieron aplicarse a todos los pacientes en el presente estudio puesto que ello dependió del médico que atendió al paciente en cada caso, por lo que un posible sesgo vinculado a la evaluación microbiológica no puede ser completamente excluido. Así, dos serologías seriadas se realizaron sólo en el 21% del total de casos de NAC, y esto podría explicar por qué los microorganismos atípicos no fueron muy frecuentes en este estudio.

Diferentes estudios han identificado virus en como causantes de NAC. Sin embargo, en el presente estudio no se realizaron estudios microbiológicos para identificarlos y ello puede considerarse una limitación del estudio.

Manifestaciones clínicas de la NAC en el anciano.

Clásicamente, la presentación clínica de la NAC en las personas mayores ha sido descrita como muy inespecífica y subaguda, con pocos síntomas respiratorios, ausencia de fiebre en el 40-50% de los casos y un característico estado mental alterado en el 20-40% del los pacientes (Feldman 1999; Marrie 2000; Harper, Newton 1989).

Sin embargo, a pesar de que esta es la forma de presentación descrita típicamente para la NAC en el anciano, en el presente estudio (probablemente relacionado con la inclusión de cuadros leves tratados ambulatoriamente), los síntomas respiratorios y la fiebre se encontraron en la mayoría de los pacientes, mientras que la confusión mental sólo se encontró en el 14% de los pacientes.

Mortalidad de la NAC en el anciano.

En general, la tasa global de letalidad observada fue considerable (12,7%), pero aparece en el límite bajo de tasas de letalidad descritas para personas mayores con NAC, para los que se han publicado cifras de letalidad desde 11% a 35% (Bartlett, Mundy 1995; Marrie et al 1996; Feldman 1999; Marrie 2000; Zalacaín et al 2003; Jackson et al 2004). Cabe señalar que la tasa de letalidad fue tres veces mayor entre los pacientes mayores de 85 años que entre los pacientes de 65-74 años, lo que apoya el importante papel específico de la edad



como un predictor de mortalidad a los 30 días en los pacientes con NAC, tal y como reflejan las diferentes escalas de severidad para las neumonías (Fine et al 1997; Lim et al 2003).

Factores protectores y/o de riesgo para padecer NAC en el anciano.

La disponibilidad de historia clínica electrónica de atención primaria en todas las ABS participantes en el estudio permitió definir la presencia de comorbilidad y condiciones subyacentes entre la población estudiada. De este modo, el estudio ha sido capaz de evaluar la asociación entre la aparición de NAC y la presencia de características basales en la cohorte de estudio.

Así, tal y como ha sido observado en otros estudios (Almirall et al 1999; Farr et al 2000; Koivula et al 1994), en el análisis multivariante se encontró que la enfermedad pulmonar crónica, la cardiopatía crónica y tratamiento inmunosupresor se asociaron con un significativo aumento del riesgo de NAC. Además, también se encontró que la presencia de nefropatía severa, hepatopatía crónica severa o neoplasia activa también se asociaron con un aumento significativo del riesgo de padecer una NAC. El antecedente de hospitalización por NAC en los dos años previos al estudio estuvo también asociado con un significativo aumento del riesgo de padecer NAC en los tres años siguientes.

La vacunación antineumocócica se asoció significativamente con un menor riesgo de NAC en el análisis multivariante.

Sorprendentemente, aunque las tasas de incidencia de NAC fueron mayor en los fumadores (20,7 casos por 1000) que en los no fumadores (13,3 por 1000), el consumo de tabaco no apareció como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariable. Es posible que la proporción relativamente baja de fumadores registrada en las historias clínicas pueda explicar este inesperado resultado.

El análisis multivariante mostró un riesgo independiente de NAC asociado con el sexo varón. Sin embargo, es posible que las diferencias observadas en los riesgos ajustados pudiera ser el resultado de factores de confusión no medidos en la población estudiada.

Efectividad de la vacunación antineumocócica en la subpoblación de personas con enfermedades pulmonares crónicas.

Considerando que las personas de edad avanzada con enfermedad respiratoria crónica sufren la mayor incidencia de NAC, en el presente estudio de base poblacional se ha realizado un análisis del subgrupo de 1.298 miembros de la cohorte de estudio con diagnóstico de EPOC (bronquitis crónica, enfisema o asma) en los que se ha evaluado específicamente la efectividad clínica de la vacunación antineumocócica para prevenir NAC.

De hecho, la eficacia de la vacunación antineumocócica en la prevención de la neumonía es controvertida, especialmente en ancianos y personas de alto riesgo. En el presente estudio, la vacunación no alteró significativamente el riesgo de NAC ambulatoria, NAC en general ni de mortalidad a los 30 días de la NAC. Sin embargo, los resultados mostraron un efecto protector discretamente significativo de la vacunación en la NAC neumocócica o por microorganismos no identificados y en la hospitalización por NAC.

Hasta la actualidad, sólo cinco estudios evaluando la efectividad de la vacuna antineumocócica se centraron en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Dos ensayos clínicos publicados en 1987, incluyendo 102 y 189 pacientes respectivamente, no observaron ninguna eficacia de la vacunación antineumocócica, pero este resultado negativo se atribuyó al reducido número de pacientes incluidos en la serie y la baja tasa de bacteriemia neumocócica (Davis et al 1987; Leech et al 1987). En un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 1.898 pacientes ancianos con un diagnóstico de la CIE-9 de la enfermedad pulmonar crónica, Nichol et al (1999) informaron que la vacunación antineumocócica redujo un 47% las hospitalizaciones y el 29% de muertes entre los sujetos vacunados. En un estudio que incluyó una breve serie de 65 pacientes con enfisema o bronquitis, Franzen informó una reducción en el número de neumonías, un año después de la vacunación antineumocócica (Franzen 2000). Recientemente, Alfageme et al han analizado la eficacia de la vacunación antineumocócica en pacientes con diagnóstico espirométrico de EPOC, concluyendo que la eficacia de la vacunación depende de la edad y la severidad de la obstrucción al flujo aéreo (Alfageme et al 2006).



Si se comparan los resultados del presente estudio con los reportados por Alfageme et al, (ensayo clínico aleatorio que incluyó 596 pacientes con EPOC) se observan incidencias similares de NAC en ambos estudios (46,6 en este estudio frente a 47,6 en el estudio de Alfageme). Alfageme et al observaron una eficacia vacunal en la prevención de neumonía causada por neumococo o de etiología desconocida de 76% en el grupo de pacientes con EPOC menores de 65 años, pero no encontraron una indicación de la eficacia de la vacuna en el grupo de pacientes con EPOC mayores de 65 años. En contraste, en este estudio, la vacunación se asoció con una reducción casi significativa del 30% en el riesgo ajustado de hospitalización por NAC en la población EPOC estudiada.

Cabe señalar que los resultados del estudio tienden a variar en función del método de análisis utilizado. El análisis crudo inicial apenas mostró diferencias de riesgo de NAC entre vacunados y no vacunados, mientras que el análisis multivariante ajustado por diferentes covariables mostró un claro menor riesgo de NAC entre los vacunados, lo cual refleja el exceso de riesgo (mayor comorbilidad) entre los sujetos vacunados. Sin embargo, como ocurre con todos los estudios observacionales, no puede ser totalmente excluida la posible influencia de confusión residual en la estimación de la efectividad vacunal.

En definitiva, los resultados del presente estudio sugieren un moderado beneficio de la vacunación en la prevención de la NAC neumocócica y de etiología no identificada, lo cual reflejaría una reducción de la incidencia de infecciones neumocócicas no bacteriémicas (que representarían una buena parte de los casos de NAC de etiología no identificada).

Por ello, mientras una vacuna más eficaz no esté disponible, la actual vacuna antineumocócica debe ser recomendada para los pacientes mayores de 65 años con enfermedad pulmonar crónica. Aunque su efectividad puede ser baja, estos pacientes soportan una gran incidencia de NAC y, por tanto, pueden conseguir un beneficio de la vacunación.

En los próximos años serán necesarios estudios poblacionales sobre la incidencia y la epidemiología de la NAC en diferentes emplazamientos y subpoblaciones a riesgo con objeto de clarificar la verdadera carga de la enfermedad, reconocer cambios en el patrón epidemiológico, evaluar intervenciones preventivas como el cese del tabaquismo o la

vacunación antineumocócica, y asignar recursos, los cuales deberían ser evaluados en base a la vigilancia real y a datos precisos de incidencia.



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

VII. CONCLUSIONES



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

1. En la cohorte estudiada de 11.240 sujetos mayores de 65 años del área de Tarragona-Valls, la NAC tuvo una incidencia considerable (14 casos anuales por cada 1000 personas mayores de 65 años). De los casos de neumonía el 59,2% eran hombres, el 41,2% tenían entre 65-74 años, el 40,8% entre 75-84 años y el 18% tenían 85 ó mas años. La incidencia fue 2-3 veces superior a la observada hasta ahora en otros estudios en nuestro país y se aproxima mucho a las tasas observadas en otros países europeos y Norteamérica.

2. En el presente estudio, la NAC del anciano fue una enfermedad de alta gravedad, requiriendo hospitalización en el 75% de los casos y alcanzando una letalidad superior al 12% a pesar de la introducción de los nuevos fármacos antimicrobianos y la complejidad del tratamiento en UCI.

3. En cuanto a la etiología de la NAC en las personas mayores de 65 años, el neumococo es también el microorganismo causal más frecuente (representando aproximadamente la mitad de todos los microorganismos identificados). Sorprendentemente, *P. aeruginosa* fue el segundo microorganismo más frecuentemente aislado, aunque probablemente pudiera ser debido al elevado número de NAC ocurridas en pacientes EPOC (entre los cuales ya ha sido descrita una alta incidencia de infección por *P. aeruginosa*). Aunque con mucha menor frecuencia que el *S. pneumoniae*, los microorganismos atípicos ocupan también un papel etiológico importante en la NAC del anciano.

4. Como era de esperar, los síntomas respiratorios y la fiebre afecta son las manifestaciones clínicas más frecuentes, estando presentes en más del 50% de los pacientes. Sin embargo la confusión mental, descrita como típico síntoma en estudios de ámbito hospitalario, sólo se encontró en el 14% de los pacientes de nuestro estudio comunitario.



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

5. Los factores de riesgo más importantes de la NAC son la edad superior a 75 años, el antecedente de una hospitalización previa por neumonía y la presencia de EPOC. Tener EPOC aumenta por 3 el riesgo de padecer NAC, siendo esta patología el factor de riesgo de mayor magnitud (HR: 2,9).

6. La vacuna antineumocócica tuvo una efectividad del 34% en la prevención del NAC neumocócica y de etiología no identificada entre los pacientes EPOC mayores de 65 años (HR: 0,66).

III. BIBLIOGRAFÍA



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest*. 2003; 123:488-98.

Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías C, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-289.

Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, Merino M, Perez J, Lima J. Clinical efficacy of anti- pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-195.

Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case- control study. *Eur Respir J* 1999; 13: 349-55.

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: 757-63.

Álvarez Gutiérrez FJ, del Castillo Otero D, García Fernández A, Romero Romero B, del Rey Pérez JJ, Soto Campos G, et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución Clinicorradiológica. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 161-166

Álvarez-Sala JL, Serrano R. Neumonía en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 454-456.

Anon. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74:177-83.

Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk factors and prognosis. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1849-58.

Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacaín R, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: Clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:787-98.

Baquero F, García Rodríguez J, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results a multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:357-9.



Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 24: 1618-1624.

Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, Subías I, Herrero L, Redón J, Pascual J. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax*. 1991; 46:508-11.

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

Cabré M, Serra-Prat M, Bolívar I, Pallarés R y Grupo colaborador de Neumonía Adquirida en la Comunidad. Factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en ancianos de 85 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:206-210.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-8): 1-24.

Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 101-4.

Clemente MG, Budiño TG, Seco GA, Santiago M, Gutiérrez M, Romero P. Neumonía adquirida en la comunidad. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 67-71

Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI document M100-S18*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement.

Davis AL, Aranda CP, Schiffman G, Christianson LC. Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. A pilot study. *Chest* 1987; 92: 204-12.

Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD000422.

de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, Torres A. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004; 125:1343-51.

Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Carmona G, Martínez A, Torner N, Fuentes M. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain): a hospital based study. *Vaccine* 2002; 20: 2989-94.

Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:752-60.

Effros RB. Role of T lymphocyte replicative senescence in vaccine efficacy. *Vaccine* 2007; 25 (4): 599-604.

Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 2008; 57: 366-71.

Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz A, García M, Manonelles A, Rubio-Caballero M. Non severe community pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Int Med*. 2001; 161: 1866-72

Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000; 94: 954-63.

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

Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004; 22: 927-46.

Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 529-88.

Fedson DS, Wajda A, Nicol P, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA*. 1993; 270:1956-61.

Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999; 20: 563-573.

Fernández J, López P, Orozco D, Merino J. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21:729-35.

Fernández-Sabe N, Carratala J, Rosón B, Dorca J, Verdager R, Manresa F, Gudiol F. Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 159-69.



Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.

Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community- acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, A prediction rule to identify low- risk patients with community- acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.

Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093-101.

Fletcher R, Fletcher S. Clinical epidemiology. The essentials. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 141-3.

Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J.* 2001; 18:196-208.

Franzen D. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination – a prospective study in patients with longstanding emphysema and/ or bronchitis. *Eur J Med Res* 2000; 5: 537–40.

Fry A, Shay D, Holman R, Curns A, Anderson L. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1998-2002. *JAMA* 2005; 294: 2712-19.

García Ordóñez MA, García Jiménez JM, Páez F, Álvarez F, Poyato B, Franquelo M, et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20:14-9.

García Ordóñez MA. Neumonía en el anciano: un viejo desafío, nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc).* 2006; 127: 214-215.

Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecomte P, Preziosi P, Arnaud J, Manuguerra JC, Herchberg S. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a

randomized controlled trial. MIN. VIT. AOX. geriatric network. *Arch Intern Med* 1999; 159 (7): 748-54.

Gutiérrez F, Masia M, Mirete C, Soldán B, Rodríguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006; 53 (3): 166-74.

Gutiérrez F, Masia M, Rodríguez JC, Ayelo A, Soldán B, Cebrián L, Mirete C, Royo G, Hidalgo AM. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 286-92.

Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. *JAMA*. 1998; 279:1452-7.

Harger JH, Ernst JM, Thurnau GR, Moawad A, Momirova V, Landon MB, et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis*. 2002; 185:422-7.

Harper C, Newton P. Clinical aspects of pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 865-72.

Hasley PB, Albaum MN, Fuhrman CR, Britton CA, Marrie TJ, Singer DE, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med*. 1996; 156:2206-12.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time to Event Data. New York: John Wiley & Sons, 1999: 159-80.

Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Community-acquired lower respiratory tract infection in the elderly: a community-based study of incidence and outcome. *J Am Board Fam Pract* 1995; 8 (5): 347-56.

Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180:48-58.

Jackson M, Neuzille K, Thompson W, 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.



Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Causes and Risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:550-6.

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977- 88.

Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde Zwirble WT. Hospitalized community- acquired pneumonia in the elderly: age- and sex- related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 766-72.

Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999; 20:549-62.

Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96: 313-20.

Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128(6): 3854-62.

Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987; 136: 361-5.

Leroy O, Santré 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: 24-31.

Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005; 294:2043-51.

Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219-23.

Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI. Defining acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58:377-382.

Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2179–85.

Loeb M. Pneumonia in older persons. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1335-9.

MacFarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-514.

Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax*. 2004 May; 59(5):364-6.

Mandell LA, Bartlett JG, Dowel SF, File Jr TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community- acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG; Cambell GD, Dean NC, et al. Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-Acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-72.

Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 71-8.

Markowitz JS, Pashko S, Gutterman EM, Linde-Zwirble WT, Newbold R. Death rates among patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a reexamination with data from three states. *Am J Public Health* 1996; 86(8): 1152-4.

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

Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community- acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101: 508-15.

Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1066-78.

Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J* 2005; 12(3): 139-42.



Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157 (15): 1709-18.

Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 353-63.

Menéndez R, Córdoba J, de la Cuadra P, Cremades MJ, Lope Hontagas JL, Salavert M, et al. Value of the polymerase Caín reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1868-73.

Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras J, et al. Reaching stability in communityacquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1783-90.

Mendoza H, Tiberio G, Aizpuru F, Viñez O, Anderiz M. Neumonía en el anciano. Factores relacionados con la mortalidad durante el episodio y tras el alta hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: 332-6.

Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2003; 138:109-18.

Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000422.

Molinos L, Fernández R, Gullón JA, Rubinos G, Alonso MA, Escudero C, et al. Neumonía adquirida en la comunidad con tratamiento hospitalario. Interés de la clínica y exámenes complementarios en la predicción de la etiología. *Arch Bronconeumol*. 1997; 33: 230-5.

Monge V, González A. Hospital admissions for pneumonia in Spain. *Infection* 2001; 29: 3-6.

Murrie M, Hueto J. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad en el Área de Salud I de Navarra. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:50-2.

Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: A comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006, 43: 1004-8.

Musher DM. Pneumococcal vaccine-direct and indirect ("herd") effects. *N Engl J Med* 2006; 354 (14): 1522-4.

Mykietiuk A, Carratala J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 457-62.

Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*. 1996; 51:1010-6.

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994; 331:778-84.

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: 2437-42.

Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest*. 2007; 131:1205-15

Nuorti P, Butler J, Farley M, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF. The active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000; 342:681-9.

Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leitonon M. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990; 3: 1105-1113.

Ortqvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 2001; 18: 184-95.

Pachón J, Alcántara Bellón Jde D, Cordero Matía E, Camacho Espejo A, Lama Herrera C, Rivero Román A; por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) y la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC). Manejo clínico de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 63-73.

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: 590-5.



Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon PA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44:1796-802.

Puig-Barberà J, Belenguier Varea A, Goterris Pinto M, Brines Benlliure MJ. Efectividad de la vacuna frente al neumococo en el anciano. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria.* 2002; 30:269-81.

Puig-Barberà J. ¿Cómo y por qué medir la efectividad de la vacuna antigripal en los ancianos? *Med Clin (Barc).* 2005; 125:695-6.

Rello J, Quintana A, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest.* 1993; 103:232-5.

Rello J, Rodríguez R, Jubert P, Alvarez B, and the study group on severe community acquired pneumonia. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 723-8.

Rello J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2008; 12 Suppl 6:S2.

Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, De la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Crit Care Med.* 1996; 154: 450-5.

Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of community acquired pneumonia in patients hospitalised on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 158-65.

Rosón B, Fernández-Sabe N, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contribution of a Urinary Antigen Assay (Binax NOW) to the Early Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 222-6.

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

Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 397-405.

Santos de Unamuno C, Llorente San Martín MA, Carandell, Jager E, et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 290-4.

Semfyc. Guía terapéutica de Atención Primaria. Basada en la evidencia. 2ª edición. Semfyc ediciones; 2006. p. 88-89.

Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cadhin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest*. 1996; 110:965-71.

Sopena N, Sabriá M, Pedro-Botet ML, Manterola JM, Matas L, Domínguez J, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 852-8.

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; 114:312-8.

Torres A, Dorca J, Zalacain 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; 154:1456-61.

Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, Ris J, Gich I, Coma E, et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:1603-9.

Venkatesan P, Gladman J, Macfarlane JT, Barer D, Berman P, Kinnear W, et al. A hospital study of community-acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990; 45: 254-8.

Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, Falcone F, Cerveri I, Rossi A, et al. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respir Med* 2006; 100 (1): 46-55.

Vila-Córcoles A, Ochoa- Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C, EVAN Study Group. Protective Effects of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in the Elderly Population: The EVAN-65 Study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 860-8.



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gomez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1086-91.

Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*. 2002; 20:1831-6.

Whitney CG. Impact of conjugate pneumococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(8):729-30.

Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of aetiology and outcome of community pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 2: 671-4.

Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur respir J*.2002; 20 Suppl 36:20-7.

Zalacaín R, Talayero N, Achótegui V, Corral J, Barreña I, Sobradillo V. Neumonía adquirida en la comunidad. Fiabilidad de los criterios clínicos para decidir tratamiento ambulatorio. *Arch Bronconeumol*.1997; 33: 74-9.

Zalacaín R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003; 21: 295-302.

IX. ANEXOS



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

ANEXO 1. Cuestionario estandarizado de recogida de datos clínico-epidemiológicos de las NACs en la población de estudio.

Referencia: Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Bria Ferre X, Llor Vila C, Montañes Boncompte D; Grupo de Estudio EVAN-65. Proyecto EVAN-65: Evaluación de la efectividad de la vacunación antineumocócica en mayores de 65 años. *Aten Primaria*. 2004; 33:149-53.

CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS DE LAS NEUMONIA Cohort

ABS:.....Metge:Hospital
 ingres:.....

DADES DE FILIACIÓ (Font: HCAP)	
Nº HCAP:	Nom del pacient:
Tfno:	
Any naixement:	Sexe: Home <input type="checkbox"/> Dona <input type="checkbox"/>
Pacient institucionalitzat	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
VACUNA ANTIPNEUMOCÓCICA: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> Any vacunació:	
FACTORS DE RISC ASSOCIATS (Font: HCAP)	
Tractament continuat amb benzodicepines: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> Escriure nom-s de la-les benzodicepina-es:	
Diabetes mellitus:	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
Tractament amb ADO o Insulina:	no <input type="checkbox"/> si(ADO <input type="checkbox"/> si (Ins) <input type="checkbox"/>
MPOC:	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
Ús continuat de inhaladors (cambra o aerosol):	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
Oxigenoterapia domicil:	no <input type="checkbox"/> s <input type="checkbox"/> i <input type="checkbox"/>
HTA	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
Convivència amb animals:	no <input type="checkbox"/> si (aus) <input type="checkbox"/> si (mamífers) <input type="checkbox"/>
Convivència amb nens < 14 anys:	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>
Infecció respir 30 d. previs a quadre actual (consulta o no): no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Presca d'antibiotics (30 dies previs al inici del quadre actual): no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Cardiopatia (isquemica, valvulopatia, miocardiopatia): no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Insuficiencia Cardíaca Congestiva: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Tabaquisme (inclou exfumadors < 1 any): no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Enolisme (24 gr/dia dones o 40 gr/d homes): no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Immunodepressió: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Esplenectomia: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Neoplàsia activa: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Malaltia hepática activa (aguda o cronica) : no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
Insuficiencia renal: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	
AVC previ: no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>	



CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS DE LAS NACs (continuación)

DADES DE LA PNEUMONIA (486-43) (Font: HCAP i/o Full Urg HCHosp)			
Data diagnostic de la pneumònia (dia-mes-any): / /			
Lloc de diagnòstic: Domicil.li <input type="checkbox"/> ABS <input type="checkbox"/> Urgències hospít <input type="checkbox"/>			
Criteri diagnòstic: clinic <input type="checkbox"/> RX <input type="checkbox"/>			
Ingrès hospitalari: no <input type="checkbox"/> si (planta <input type="checkbox"/> si (UCI) <input type="checkbox"/>			
Nº dias ingreso UCI: Nº dias ingreso Planta: Nº total dias ingreso:			
Hemocultiu: no fet <input type="checkbox"/> negatiu <input type="checkbox"/> positiu <input type="checkbox"/> germen:			
Cultiu d'esput: no fet <input type="checkbox"/> negatiu <input type="checkbox"/> positiu <input type="checkbox"/> germen:			
EXPL FÍSICA MOMENT DIAGNÓSTIC (Font: HCAP i/o Full Urg HCHosp)			
Alteració de l'estat mental: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc <input type="checkbox"/>			
Tiratge: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc <input type="checkbox"/>			
Frequència respiratoria $\geq 30/\text{min}$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc <input type="checkbox"/>			
Pressió arterial sistòlica $< 90 \text{ mmHg}$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc <input type="checkbox"/>			
Temperatura $< 35^\circ\text{C}$ o $\geq 40^\circ\text{C}$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc <input type="checkbox"/>			
Frequència cardíaca $\geq 125/\text{min}$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc <input type="checkbox"/>			
TROBALLEES RX I DE LABORATORI: (Font: HCAP i/o HCHosp)			
Ph arterial < 7.35 : si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc anal <input type="checkbox"/>			
BUN $\geq 30 \text{ mg/dl}$ (11mmol/L): si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc anal <input type="checkbox"/>			
Sodio $< 130 \text{ mmol/L}$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc anal <input type="checkbox"/>			
Glucosa $\geq 250 \text{ mg/dl}$ (14mmol/L): si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc anal <input type="checkbox"/>			
Hematocrito $< 30\%$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc anal <input type="checkbox"/>			
PpO ₂ $< 60 \text{ mmHg}$: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc anal <input type="checkbox"/>			
Condensació RX: si (1 lobul) <input type="checkbox"/> si ($> 1 \text{ lob}$) <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc RX <input type="checkbox"/>			
Vessament pleural RX: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> nc RX <input type="checkbox"/>			
Nº leucocits: Neutrofilis:			
DADES DEL TRACTAMENT (Font: HCAP i/o HCHosp)			
AB inici: penicil <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> macrol <input type="checkbox"/> quinol <input type="checkbox"/> altre <input type="checkbox"/> (Escribir nombres:.....)			
Va requerir canvi de tractament (per mala evolució): no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/>			
AB final: penicil <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> macrol <input type="checkbox"/> quinol <input type="checkbox"/> altre <input type="checkbox"/> (Escribir nombres:.....)			

EXITUS DEGUT A LA PNEUMONIA:	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
-------------------------------------	---

PUNTS SEVERITAT: FINE: CURB65: CRB65:

OBSERVACIONS(escriure resultats antibiograma,binax,etc):

ANEXO 2: Escalas de severidad de las NAC.

Escala PSI (Pneumonia Severity Index) ó “Fine score”: escala pronóstica y de severidad de las NAC para valoración hospitalaria.

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

Factores demográficos	
Hombre	Edad (en años)
Mujer	Edad (en años) – 10
Procedente de Residencia de ancianos	+10
Enfermedades coexistentes	
Enfermedad neoplásica*	+30
Enfermedad hepática**	+20
Enfermedad cerebrovascular***	+10
Insuficiencia cardíaca congestiva****	+10
Enfermedad renal*****	+10
Signos del examen físico	
Alteración del estado mental*****	+20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	+20
Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg	+20
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Frecuencia cardíaca ≥ 125 /min	+10
Parámetros analíticos y signos radiológicos	
PH arterial $< 7,35$	+30
BUN ≥ 30 mg /dL	+20
Sodio < 130 mmol/L	+20
Glucosa ≥ 250 mg/dL	+10
Hematocrito $< 30\%$	+10
PpO ₂ < 60 mm Hg	+10
Derrame pleural	+10
*Cualquier neoplasia excepto basal o escamoso de piel.	
**Cirrosis o hepatitis crónica	
***Incluye accidente isquémico transitorio	
****Disfunción ventricular sistólica o diastólica	
*****Enfermedad renal crónica o niveles elevados de urea o creatinina	
*****Desorientación personal, temporal o espacial no documentada.	

Fine I y II (<70 puntos): mortalidad esperada del 0,6% a los 30 días.

Fine III (71-90 puntos): mortalidad esperada del 0,9-2,8%.

Fine IV (91-130 puntos): mortalidad esperada del 8,2-9,3%.

Fine V (>130 puntos): mortalidad esperada del 27%-29,2%.



Escalas de severidad CURB-65 y CRB-65.

Referencia: Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58:377-382.

CURB-65:

CONFUSION*	1
UREA >7mmol/L	1
RESPIRATORY RATE \geq 30/min	1
BLOOD PRESSURE (SBP<90 mmHg or DBP<60 mmHg)	1
AGE \geq 65	1

*definido como "test mental score" de 8 o menos, o nueva desorientación en persona tiempo o espacio.

GRUPO 1 (0-1 puntos): riesgo de mortalidad a los 30 días bajo (1,5%): candidato a tratamiento domiciliario.

GRUPO 2 (2 puntos): riesgo de mortalidad a los 30 días intermedio (9,2%): tratamiento supervisado en hospital: ingreso de corta estancia u "hospitalización domiciliaria" (hospital supervised outpatient).

GRUPO 3 (3 o más puntos): riesgo de mortalidad alta (22%): manejo hospitalario como neumonía severa, si 4-5 puntos valorar UCI.

CRB-65 (a utilizar cuando no es posible valorar la urea):

GRUPO 1 (0 puntos): riesgo de mortalidad a los 30 días bajo (1,2%): candidato a tratamiento domiciliario.

GRUPO 2 (1-2 puntos): riesgo de mortalidad a los 30 días intermedio (8,5%): requiere valoración hospitalaria.

GRUPO 3 (3-4 puntos): riesgo de mortalidad alta (33%): derivación urgente a hospital

ANEXO 3. Recomendaciones para la vacunación antineumocócica en España (SEPAR 2005).

Referencia: Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías C, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005; 41:272-289.

1. Edad superior a 65 años.
2. Personas con edades comprendidas entre los 2 y los 65 años:
 - Enfermedad pulmonar o cardíaca crónica.
 - Diabetes mellitus.
 - Alcoholismo, enfermedad hepática crónica.
 - Asplenia funcional o anatómica.
3. Pacientes inmunodeprimidos mayores de 2 años:
 - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
 - Inmunodeficiencias congénitas.
 - Síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
 - Tratamiento inmunosupresor (incluido los trasplantados).



ANEXO 4. Composición y especificaciones de la vacuna Antineumocócica polisacárida 23 valente (Pneumo 23). Ficha técnica.

COMPOSICIÓN

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacáridos capsulares purificados de *Streptococcus pneumoniae*: 0.025 mg de cada uno de los 23 tipos siguientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, conteniendo 25 µg para cada serotipo.

Excipientes: Fenol (conservador), un máximo de 1.25 mg

Solución Tamponada: cloruro sódico, fosfato disódico, fosfato monosódico, agua para inyectables hasta 0,5 ml

FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Envase con una jeringa precargada de 0,5 ml de solución inyectable por vía intramuscular (i.m.) o subcutánea (s.c).

ACTIVIDAD

PNEUMO 23 es una vacuna preparada a partir de antígenos capsulares neumocócicos purificados. La inmunidad conferida aparece transcurridos de 10 a 15 días de la inmunización.

TITULAR Y FABRICANTE

Titular: **Aventis Pasteur MSD S.A.**

Edificio Cuzco IV, Paseo de la Castellana 141. 28046 Madrid

Fabricante: **Aventis Pasteur SA**

Campus Mérieux. 1541 Ave. Marcel Mérieux. 69280 Marcy l'Etoile, Lyon (Francia)

INDICACIONES

Esta vacuna está recomendada para la prevención de neumonías neumocócicas y de infecciones sistémicas neumocócicas producidas por los serotipos incluidos en la vacuna, en sujetos con alto riesgo, a partir de los 2 años de edad:

7. **Pacientes inmunocompetentes con enfermedad crónica** (por ejemplo enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, pérdida de fluido cerebroespinal).
8. **Pacientes inmunocomprometidos:** asplenia anatómica o funcional (incluyendo pacientes a esplenectomizar), anemia falciforme, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y trasplante de órganos.
9. **Pacientes con infección por VIH** asintomáticos o sintomáticos.

Debe señalarse que esta vacunación no está indicada en las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, particularmente la otitis media y la sinusitis.

CONTRAINDICACIONES

- Verdadera alergia a alguno de los componentes de la vacuna.

10. Contraindicaciones usuales a cualquier inmunización: la inmunización debe aplazarse en caso de fiebre, enfermedad aguda, o recidiva de enfermedad crónica, a no ser que exista un riesgo letal.
11. La inmunización no se recomienda a sujetos a los que se les administró la vacuna neumocócica durante los tres años anteriores, excepto en indicaciones específicas (ver Reinmunización en posología).

PRECAUCIONES

Los sujetos deberán reinmunizarse estrictamente de acuerdo con el apartado de posología. Se recomienda que la vacuna neumocócica se administre, como mínimo, dos semanas antes de una esplenectomía, del inicio de quimioterapia o de un tratamiento inmunosupresor.

INCOMPATIBILIDADES E INTERACCIONES

PNEUMO 23 puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, en diferentes lugares de inyección (particularmente con la vacuna de la gripe y con las vacunas utilizadas para la inmunización infantil rutinaria).



ADVERTENCIAS ESPECIALES

Embarazo y lactancia

La seguridad de PNEUMO 23 en mujeres embarazadas no se ha evaluado específicamente. No hay evidencia que sugiera que esta vacunación pueda tener efectos adversos en el desarrollo fetal. Sin embargo, las mujeres con alto riesgo de infección neumocócica deberían inmunizarse cuando no estén embarazadas.

PNEUMO 23 puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducción

No procede.

POSOLOGÍA

Inmunización primaria: una inyección de 0,5 ml.

Reinmunización: una inyección de 0,5 ml. Según la información actual, no es necesaria la reinmunización sistemática de todos los sujetos a los que previamente se les ha administrado la vacuna neumocócica. Sin embargo, está recomendada en sujetos con alto riesgo de infección neumocócica (por ejemplo personas con asplenia), a los que se les administró la vacuna neumocócica hace más de 5 años, o cuyo título de anticuerpos ha descendido bruscamente (por ejemplo síndrome nefrótico, insuficiencia renal o personas con trasplante de órganos). También se recomienda una reinmunización cada 3 ó 5 años a los niños menores de 10 años con síndrome nefrótico, asplenia o anemia falciforme.

INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DEL PREPARADO

Administración mediante inyección intramuscular preferentemente, aunque puede utilizarse la vía subcutánea.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de información Toxicológica. Teléfono (91) 562 04 20.

REACCIONES ADVERSAS

- Reacciones locales en el lugar de la inyección: en aproximadamente el 60% de los sujetos vacunados se produce dolor eritema, induración y edema. Estas reacciones normalmente son leves y transitorias.

Muy raramente se han descrito fenómenos similares al de Arthus. Son reversibles sin efectos posteriores y ocurren principalmente en personas con un porcentaje de anticuerpos neumocócicos inicial elevado.

- Reacciones sistémicas: en aproximadamente un 2% de pacientes se observa fiebre moderada y transitoria. Raramente se observa fiebre > 39° C.

Los episodios febriles ocurren principalmente justo después de la vacunación. Se resuelven por sí solos en 24 horas.

Excepcionalmente se han descrito otras reacciones generales sin una relación causal con PNEUMO 23 claramente establecida.

CONSERVACIÓN

Conservar en frigorífico entre + 2°C y + 8°C. No congelar.



ANEXO 5. Comunicaciones científicas derivadas del estudio y presentadas en Congresos biomédicos nacionales e internacionales

- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Montañes Boncompte D, Gómez Sorribes A, Grupo Estudio EVAN. ¿Tenemos en cuenta la presencia de factores de riesgo para prescribir la vacuna antineumocócica?. XXIII Congreso de la semFYC. Barcelona 2003.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Bobe Armant F, Grive Isern M, Grupo de Estudio EVAN. ¿Es efectiva la vacunación sistemática para prevenir la neumonía extrahospitalaria ?. XXIII Congreso de la semFYC. Barcelona 2003.
- Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Llor Vila C, Hospital Guardiola I, Ansa Echeverría X, EVAN Study group. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in patients aged 65 years or older. 4th International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal diseases. Helsinki 2004.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Ansa Echeverría X, Llor Vila C, Hospital Guardiola I, EVAN Study Group. Polysaccharide pneumococcal vaccine: clinic factors which have influence in the vaccination in the elderly. 4th International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal diseases. Helsinki 2004.
- Ochoa O, Carl Llor, Vila A, Hospital I, Rovira D, Evan Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in a Spanish urban area. WONCA Europe Regional Conference. Amsterdam 2004.
- Carl Llor, Vila A, Ochoa O, Hospital I, Rovira D, Evan Study Group. Polysaccharide pneumococcal vaccine: criteria associated with its prescription. WONCA Europe Regional Conference. Amsterdam 2004.

- Ochoa O, Vila A, Hospital I, Bobe F, Grive M, Llor C, Evan Study Group. Does global pneumococcal vaccination prevent from outpatient pneumonia ?. WONCA Europe Regional Conference. Amsterdam 2004.
- Gil Faure I, Salsench Serrano E, Higuera Caballero L, Fuentes Bellido C, Ochoa O, Grupo de Estudio EVAN: Epidemiología de las neumonías extrahospitalarias. 16º congreso de la Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitaria. Altea 2004.
- Ochoa Gondar O, Vila Corcoles A, Hospital I, Juarez M, Alvarez M, Fuentes C. Epidemiology of the community-acquired pneumonia in Spanish older adults. 15th ERS annual Congress. Copenhagen 2005. Eur Respir J 2005; 26 (suppl 49): 256.
- Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Ansa X, Gómez A, Pascual I. Analysis of the mortality by community-acquired pneumonia in the elderly. 15th ERS annual Congress. Copenhagen 2005. Eur Respir J 2005; 26 (suppl 49): 544-45.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Guinea I, Juarez M, Ester F, EVAN Study Group. Pneumococcal vaccine: clinical factors as facilitators or barriers to vaccination. 15th ERS annual Congress. Copenhagen 2005. Eur Respir J 2005; 26 (suppl 49): 545-46.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Guinea I, Hospital I, Palacios L, EVAN Study Group. Effectiveness of the pneumococcal vaccine in older adults living in the community: a prospective cohort study. 15th ERS annual Congress. Copenhagen 2005. Eur Respir J 2005; 26 (suppl 49): 143.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Ansa Echeverría X, García Fuertes A, EVAN Study Group. Efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida entre la población mayor de 65 años. XXV Congreso de la semFYC. Santiago de Compostela 2005.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Ansa Echeverría X, Gómez Bertomeu F, Clivillé Guasch X, Raga Lluria X. Incidente of invasive and non-invasive infections by



Streptococcus pneumoniae among elderly subjects. VII Congrés Català de Ciències de Laboratori Clínic. Tarragona 2006.

- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Ansa X, Saun N, Daniel J, EVAN Study Group. Effectiveness of 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine among immunocompromised older adults. 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisboa 2006. Int J Infect Dis 2006; 10 (1): S48.
- Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Bobe F, Balsells J, Alvarez M, EVAN-65 Study Group. Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia in the elderly: a 3 years prospective study in the region Tarragona-Valls (Spain). 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisboa 2006. . Int J Infect Dis 2006; 10 (1): S2.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Salsench E, Raga X, Vilanova A. Invasive Pneumococcal disease in Spanish elderly people in the Region of Tarragona-Valls. 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisboa 2006. Int J Infect Dis 2006; 10 (1): S2.
- Angel Vila Córcoles, Olga Ochoa Gondar, Cinta de Diego Cabanes, Alfredo García Fuentes, Cinta Daufí Subirats, Grup ESTUDI EVAN. Efectivitat de la vacunació antipneumocòcica en la població general major de 65 anys. XX Congrés d'Atenció Primària de la Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitària. Granollers 2006.
- Cinta de Diego Cabanes, Olga Ochoa Gondar, Angel Vila Córcoles, Neus Saún Casas, Waleska Badia Rafecas, Grup EVAN. Incidència de malaltia pneumocòcica en majors de 65 anys no institucionalitzats. XX Congrés d'Atenció Primària de la Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitària. Granollers 2006.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, De Diego Cabanes C, Gómez Bertomeu F, Raga Luria X, Grupo de estudio EVAN. Efectividad de la vacunación antineumocócica el la

población mayor de 65 años. XXVI Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Valencia 2006.

- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Raga X, Daufi C, EVAN-50 Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in general and high risk elderly population. 16th ERS Annual Congress. Munich 2006. Eur Respir J 2006; 28 (50): 456.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Ester F, Sarra N, Saún N, EVAN Study Group. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccination among subjects with chronic obstructive pulmonary disease. 16th ERS Annual Congress. Munich 2006. Eur Respir J 2006; 28 (50): 442.
- Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Ansa X, Saún N, Daniel J. Correlation between pneumonia severity index and mortality within 30 days after the diagnosis of community-acquired pneumonia. 16th ERS Annual Congress. Munich 2006. Eur Respir J 2006; 28 (50): 741
- Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Vilanova A, Bertomeu F, Santamaria M. Incidence of pneumococcal pneumonia in Catalanian elderly people living in the community. 16th ERS Annual Congress. Munich 2006. Eur Respir J 2006; 28 (50): 741.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Valdivieso López A, Palacios Llamazares L, Ansa Echeverria X, Grup EVAN. Epidemiologia de la pneumònia adquirida a la comunitat en les persones grans. XXI Congrés de la CAMFIC. Salou 2007.
- De Diego Cabanes C, Ochoa Gondar O, Salsench Serrano E, Fort Sabaté J, Rovira Veciana D, Grup EVAN. Es atípica la presentació clínica de la pneumònia ambulatoria en la gent gran?. XXI Congrés de la CAMFIC. Salou 2007.
- Vila Córcoles A, de Diego Cabanes C, Salsench Serrano E, Ochoa Gondar O, Arijalva V, Grupo de Estudio EPIVAC. Efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida en la prevención de neumonías no bacteriémicas: estudio de casos y



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

controles. XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Madrid 2008.

ANEXO 6. Becas y premios de investigación concedidos.

- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Llor Vila C, Hospital Guardiola I, Bria Ferre X, Montañes Boncompte D. Efectividad de la vacunacion antineumocócica en mayores de 65 años. Proyecto financiado con beca del fondo de investigaciones sanitarias (FIS) del Ministerio de Sanidad (expediente PI-021117).
- Ochoa Gondar O. "Epidemiologia de la neumonia adquirida en la comunidad: estudio poblacional sobre la incidencia, etiología, características clínicas y factores de riesgo entre la población mayor de 65 años" premiado con "*Ajut per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària*" de la Fundació Jordi Gol i Gurina (convocatoria 2005).
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Montañes Boncompte D, Gómez Sorribes A, Grupo Estudio EVAN. ¿Tenemos en cuenta la presencia de factores de riesgo para prescribir la vacuna antineumocócica?. Presentada como comunicación oral en XXIII Congreso de la semFYC. Barcelona 2003. Galardonada con el *premio PPAPS/semFYC-Almirall Prodesfarma*.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Bobe Armant F, Grive Isern M, Grupo de Estudio EVAN. ¿Es efectiva la vacunación sistemática para prevenir la neumonía extrahospitalaria?. Presentada como comunicación oral en XXIII Congreso de la semFYC. Barcelona 2003. Galardonada con el *3º premio a la mejor comunicación oral*.
- Olga Ochoa Gondar seleccionada entre los tres finalistas para "*Best Investigator Award*" por la comunicación "Does global pneumococcal vaccination prevent from community-acquired pneumonia?". WONCA Europe Regional Conference. Amsterdam 2004.



Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Ansa Echeverría X, García Fuertes A, EVAN Study Group. Efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida entre la población mayor de 65 años. Presentada como comunicación oral en XXV Congreso de la semFYC. Santiago de Compostela 2005. Galardonada con el *premio PPAPS/semFYC-Almirall Prodesfarma*.
- Angel Vila Córcoles, Olga Ochoa Gondar, Cinta de Diego Cabanes, Alfredo García Fuentes, Cinta Daufí Subirats, Grup ESTUDI EVAN. Efectivitat de la vacunació antipneumocòcica en la població general major de 65 anys. Presentada como comunicación oral en XX Congrés d'Atenció Primària de la Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitària. Granollers 2006. Galardonada con el *Premio a la mejor comunicación oral*.

ANEXO 7. Otras publicaciones de la doctoranda sobre el tema.

- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Llor C. Methodology of observational studies of pneumococcal polysaccharide vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4:71.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Hospital Guardiola I, Bria Ferré X, Llor Vila C, Montañés Boncompte D; Grupo de Estudio EVAN-65. Proyecto EVAN-65: evaluación de la efectividad de la vacuna antineumocócica en la población mayor de 65 años. *Aten Primaria*. 2004; 33:149-53.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Grifoll Llorens J, García Fuertes A. Neumonía en el anciano: mortalidad durante el ingreso y a medio plazo. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124:156-7.
- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J*. 2005; 26:1086-91.
- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ansa-Echeverría X, Gómez-Sorribes A, Espelt-Aluja P, Pascual-Morón I. Vacunación antigripal y mortalidad general en la población mayor de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:689-91.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Ansa Echeverría X, Bladé Creixenti J, Palacios Llamazares L, Fuentes Bellido CM. Cobertura y asociación con variables clínicas de la vacunación antineumocócica en la población mayor de 65 años de Tarragona-Valls. *Rev Esp Salud Publica*. 2005; 79:645-54.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O. Incidencia de neumonía neumocócica: el sesgo de la fuente de información. *Rev Esp Salud Publica*. 2005; 79:599-601.
- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C; EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal



polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:860-8.

- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N; EVAN Study Group. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalanian older adults: 4-years follow-up. *BMC Public Health*. 2006; 6:231.
- Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Salsench Serrano E, Hospital Guardiola I, Vilanova Navarro A, Raga Luria X; Grupo de Estudio EVAN-50. Estudio EVAN-50: efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida en la prevención de la infección neumocócica en las personas mayores de 50 años. *Aten Primaria*. 2006; 38:299-303.
- Vila-Córcoles A, Rodríguez T, de Diego C, Ochoa O, Valdivieso A, Salsench E, Ansa X, Badía W, Saún N; EPIVAC Study Group. Effect of influenza vaccine status on winter mortality in Spanish community-dwelling elderly people during 2002-2005 influenza periods. *Vaccine*. 2007; 25:6699-707.
- Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, Valdivieso A, Herreros I, Bobé F, Alvarez M, Juárez M, Guinea I, Ansa X, Saún N. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2008; 62:10-7.
- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009; 103:309-16.
- de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I, Bejarano F, Del Puy Muniain M, Fortin M, Canals M; EPIVAC Study Group. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J*. 2009; 30:209-16.

- Vila-Córcoles A, Salsench E, Rodríguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A, Hospital I, Gómez-Bertomeu F, Raga X. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine*. 2009; 27:1504-10.
- Vila-Córcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Gómez-Bertomeu F, Raga-Luria X, Cliville-Guasch X, Arijá V. Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2009; 9:36.
- Vila Córcoles A, Rodríguez Blanco T, Ochoa Gondar O, Salsench Serrano E, de Diego Cabanes C, Valdivieso López A; Grupo de Estudio EPIVAC. Incidencia y características clínicas de las neumonías tratadas ambulatoriamente en las personas mayores de 65 años en el área de Tarragona-Valls 2002-2005. *Rev Esp Salud Publica*. 2009; 83:321-9.