



## **TESIS DOCTORAL**

*Carga de enfermedad de la neumonía,  
una enfermedad inmunoprevenible*

Autora:

**Loreto Arias Fernández**

Directores:

**Ángel Gil de Miguel**

**Ruth Gil Prieto**

Programa de Doctorado en Epidemiología y Salud Pública

Escuela Internacional de Doctorado

Madrid, 2022

# *Carga de enfermedad de la neumonía, una enfermedad inmunoprevenible*

Tesis doctoral que presenta Loreto Arias Fernández para aspirar al Grado de Doctora.

Madrid, 2022.

Directores de la tesis:

## **Doctor Ángel Gil De Miguel**

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública y director del Departamento de Especialidades Médicas y Salud Pública de la Universidad Rey Juan Carlos.

[angel.gil@urjc.es](mailto:angel.gil@urjc.es)

## **Doctora Ruth Gil Prieto**

Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública y directora del Máster Universitario en Medicina Tropical y Cooperación al Desarrollo de la Universidad Rey Juan Carlos.

[ruth.gil@urjc.es](mailto:ruth.gil@urjc.es)

El Dr. **Ángel Gil De Miguel**, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Director del Departamento de Especialidades Médicas y Salud Pública y coordinador del Grupo de Investigación de Alto Rendimiento e Innovación en Epidemiología Clínica y Comunitaria de la Universidad Rey Juan Carlos; y la **Dra. Ruth Gil Prieto**, Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública y directora del Máster Universitario en Medicina Tropical y Cooperación al Desarrollo de la Universidad Rey Juan Carlos.

**CERTIFICAN:**

Que la tesis doctoral titulada **«Carga de enfermedad de la neumonía, una enfermedad inmunoprevenible»**, ha sido realizada bajo nuestra dirección por D<sup>a</sup>. Loreto Arias Fernández y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, se firma el presente certificado en Madrid a 22 de febrero del año 2022.

Dr. Ángel Gil De Miguel

Dra. Ruth Gil Prieto

***A Dios, mi marido Miguel y mis hijos Jaime y Samuel***

***Lo mejor de mi vida***

## **Agradecimientos:**

Quiero agradecer lo primero a mis directores de la tesis por haberme apoyado y ayudado en este proyecto que hoy finalizamos.

Por supuesto, y sobre todos, agradecer a mi marido Miguel el apoyo y compañía que me ha dado y me sigue dando cada segundo de nuestra vida. Esto también es suyo.

A mis hijos Jaime y Samuel que son el regalo más grande y que me han hecho esforzarme cada día por ellos y para ellos.

A mis padres, hermanos, padrinos, suegros, cuñados, a nuestra gran familia con la que compartir este proyecto ha sido una alegría.

Por último, y no menos importante, a Dios, que me ha concedido la fortaleza y constancia que cada día le pedía.

# ÍNDICE

# Índice

1. LISTADO DE ABREVIATURAS .....	8
2. LISTADO DE FIGURAS.....	9
3. RESUMEN.....	10
3.1. Introducción .....	11
3.2. Resultados .....	12
3.3. Conclusiones.....	13
4. INTRODUCCIÓN .....	14
4.1. Neumonía y diabetes.....	24
4.2. Neumonía y enfermedades cardiovasculares .....	27
4.3. Neumonía y gripe .....	35
4.4. Objetivo .....	41
5. ARTÍCULOS ORIGINALES .....	42
5.1. Artículo original 1: Differences between diabetic and nondiabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain .....	43
5.2. Artículo original 2: Incidence, mortality, and lethality of hospitalizations for community-acquired pneumonia with comorbid cardiovascular disease in Spain (1997-2015).....	51
5.3. Artículo original 3: Burden of pneumonia in patients with viral and bacterial coinfection in Spain during six consecutive influenza seasons, from 2009-10 to 2014-15.....	60
6. DISCUSIÓN .....	66
6.1. Neumonía y diabetes.....	87
6.2. Neumonía y ECV .....	88
6.3. Neumonía y gripe .....	89
6.4. Fortalezas y limitaciones .....	75
7. CONCLUSIONES .....	77
8. BIBLIOGRAFÍA .....	80

## 1. LISTADO DE ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud.

NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

CIE-9-MC: clasificación internacional de enfermedades en su 9ª edición de modificación clínica.

CMBD: conjunto mínimo básico de datos.

VNP23: vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente.

VNC13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.

BIFAP: base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria.

AP: atención primaria.

ECV: enfermedad cardiovascular.

TH: tasa de hospitalización.

TM: tasa de mortalidad.

TL: tasa de letalidad.

CVB: coinfección vírica y bacteriana.

FDA: food and drug administration (EEUU).



## 2. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para la clasificación de las neumonías .....	16
Figura 2. Distribución de los diferentes estilos de vida y comorbilidades en pacientes con NAC en AP .....	22

## 3. RESUMEN

### **3. Resumen**

#### **3.1. Introducción:**

La neumonía es una enfermedad grave inmunoprevenible. Las enfermedades relacionadas con las infecciones de las vías respiratorias inferiores siguen siendo la enfermedad transmisible más mortal del mundo. En España, las enfermedades del tracto respiratorio fueron la tercera causa de muerte en el año 2018. La probabilidad de hospitalización en pacientes que padecen una NAC con comorbilidad de base como patología metabólica, cardíaca o respiratoria, es 73 veces mayor que en pacientes sin comorbilidad. Una de esas patologías metabólicas es la diabetes. Está descrito que en el período 2004 al 2013 las hospitalizaciones por NAC aumentaron significativamente en los pacientes con diabetes con tasas mayores comparado con los no diabéticos. Siguiendo con las comorbilidades asociadas al riesgo de hospitalización en pacientes con NAC, nos centramos ahora en la patología cardíaca. Las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular(1), en concreto, en España las enfermedades del sistema circulatorio ocuparon en 2016 la principal causa de muerte. Los pacientes con neumonía neumocócica tienen riesgo aumentado de tener un evento cardíaco. Por último, una de las patologías respiratorias asociadas a la neumonía es la gripe. Está descrito que las personas que padecen una neumonía asociada a la gripe tienen mayor riesgo de coinfección bacteriana por neumonía neumocócica. Además, la neumonía bacteriana es también una complicación severa de la gripe.

El objetivo de esta tesis es estudiar el impacto de la neumonía sobre tres comorbilidades asociadas en la literatura: diabetes, enfermedad cardiovascular y gripe.

Esta tesis se ha realizado mediante el compendio de la publicación de tres artículos originales en revistas de impacto.

### 3.2. Resultados:

Un total de 51185 pacientes, mayores de 18 años, presentaron un primer episodio de NAC en AP entre 2009 y 2013, de ellos un 15.65% tuvieron diabetes como comorbilidad. Los pacientes no diabéticos eran más jóvenes (76.1 vs. 60.1; p-valor:  $<10^{-152}$ ) y tuvieron menos comorbilidades, significativamente, comparado con los no diabéticos. Un total de 86.1% de los pacientes diabéticos con CAP tuvieron  $\geq 60$  años y muchas de las comorbilidades estudiadas fueron más prevalentes en este grupo etario.

Los pacientes ingresados  $\geq 60$  años por NAC con comorbilidad de ECV fueron 99346 entre 1997 y 2015. La TH anual global fue de 55.27 (IC 95%: 54.92-55.61) hospitalizaciones por 100000 habitantes. La TM anual global fue de 32.71 (IC 95%: 32.16-33.26) muertes por 100000 habitantes. La TL anual global fue de 13.81% (IC 95%: 13.60-14.02), con la mayor tasa en los mayores de 85 años (19.53%).

Un total de 1933 pacientes  $\geq 60$  años fueron hospitalizados con diagnóstico de NAC y gripe durante las estaciones de 2009-10 a 2014-15. La gripe fue diagnóstico principal en el 64.4% de los pacientes y la NAC en el 15.8%. La TH anual global fue de 2.99 por 100000 habitantes (IC95%: 2.86-3.13). La TM anual global fue de 0.48 muertes por 100000 habitantes (IC95%: 0.43-0.54). La TL anual global fue de 16.14% (IC95%: 14.50-17.78).

### 3.3. Conclusiones:

Las personas diagnosticadas de diabetes tuvieron más factores de riesgo asociados que aquellos sin diabetes que padecieron una NAC; la NAC en pacientes con comorbilidad cardiovascular continúa siendo una causa de hospitalización importante en España, especialmente en personas mayores de 65 años; la tasa de hospitalización anual media de NAC y gripe más alta en mayores de 60 años correspondió a la temporada 2013 – 2014, y tanto la tasa de mortalidad anual media como la de letalidad intrahospitalaria fueron superiores en el grupo de edad mayor de 85 años.

## 4. INTRODUCCIÓN

#### 4. Introducción

La neumonía es una enfermedad grave inmunoprevenible, que produce la inflamación de los pulmones. Produce patología a cualquier edad; su incidencia y gravedad son más importantes en los dos extremos de la vida. En adultos, las manifestaciones clínicas más frecuentes son la neumonía no bacteriémica, la bacteriémica y la meningitis. Se ha publicado que la ratio entre neumonía no bacteriémica y neumonía bacteriémica es de 3:1 aproximadamente(2). El ser humano es el único reservorio. El neumococo coloniza la nasofaringe y desde este emplazamiento puede producir distintas patologías. Se transmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias. La edad aumenta la incidencia y la gravedad del cuadro(3). La OMS estimó en 2005 que la enfermedad neumocócica en todos los grupos de edad era la responsable de 1,6 millones de muertes en el mundo(2).

El diagnóstico de la NAC se establece por los datos derivados de una buena historia clínica y los exámenes físico y radiológico. En base a esto se puede hacer una clasificación de la neumonía siguiendo por ejemplo el algoritmo presentado en la **figura 1**, siempre empezando y teniendo como inicio un examen radiológico donde se presenta la imagen de infiltrado característica de la neumonía (**imágenes 1 y 2**).



Imagen 1. Infiltrado alveolar(4)



Imagen 2. Infiltrado intersticial bilateral(4)

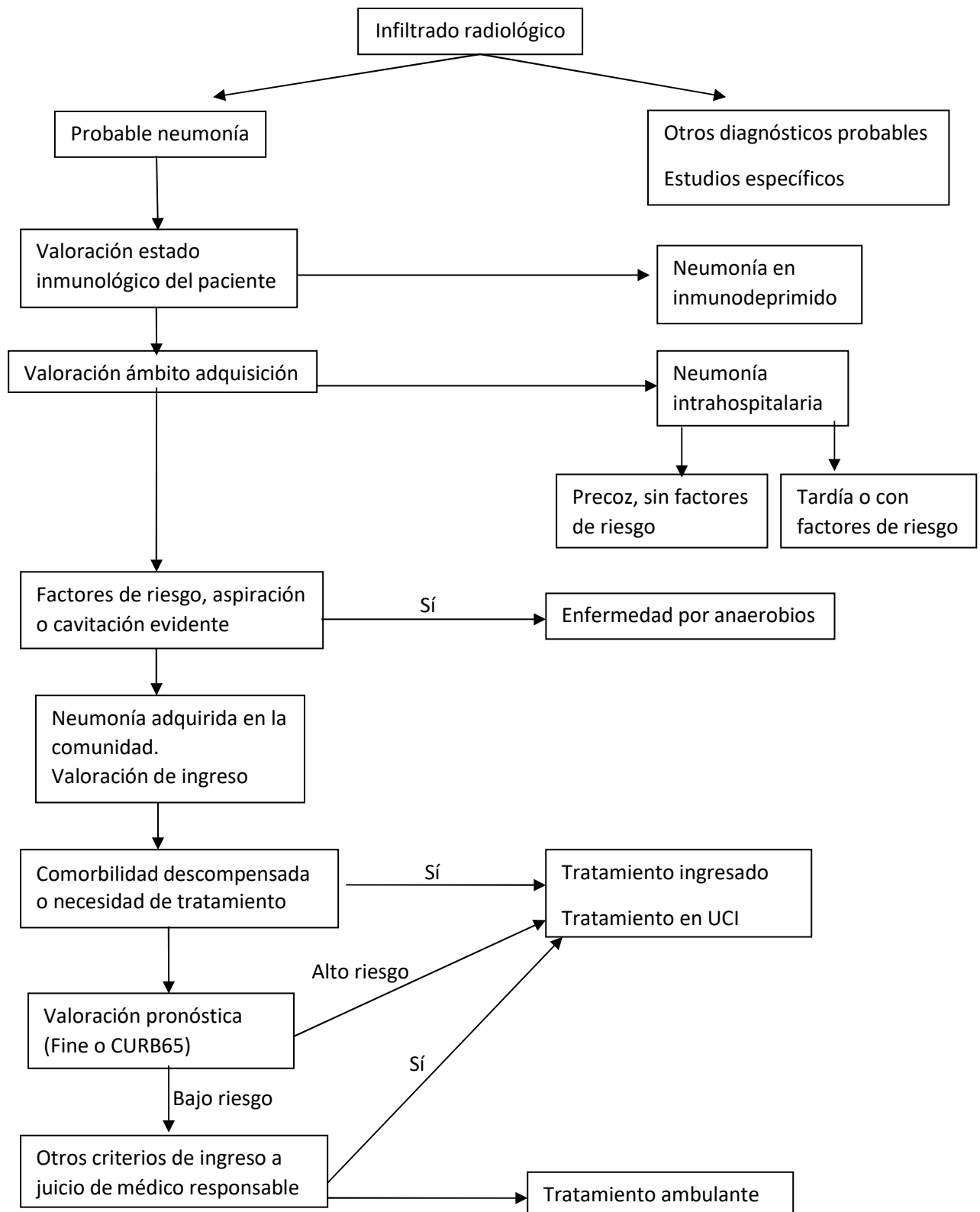


Figura 1. Algoritmo para la clasificación de las neumonías(5)



Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, “la sintomatología de la NAC es inespecífica y su diagnóstico se basa en un conjunto de signos y síntomas relacionadas con una infección de vías respiratorias bajas y afectación del estado general, incluyendo fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar. En los ancianos, no es infrecuente la ausencia de fiebre y la aparición de confusión y empeoramiento de enfermedades subyacentes. En general no existe ninguna característica, signo clínico, o combinación de ellos, que permita deducir una determinada etiología o diferenciar la NAC de otras infecciones de vías aéreas bajas con suficiente fiabilidad. Sin embargo, la infección por *S. pneumoniae* es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades subyacentes o con un comienzo súbito, fiebre alta y dolor torácico de características pleuríticas. Del mismo modo, las bacteriemias en las NAC neumocócicas se producen con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino, consumidores de alcohol, pacientes con diabetes mellitus, EPOC y en aquellos que presentan tos no productiva”(6).

El patrón oro para el diagnóstico de la neumonía es la presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax del paciente. Es lo que nos lleva a establecer el diagnóstico, localización, extensión, posibles complicaciones y poder predecir su evolución entre otras cosas, pero no nos da información sobre el microorganismo causal. Para poder determinarlo, está indicada la realización de hemocultivos, cultivo del líquido pleural, muestra de orina y de esputo(6). Cuando existe etiología definida en la NAC, el microorganismo aislado con más frecuencia es *S. pneumoniae* (20 a 60%)(7).

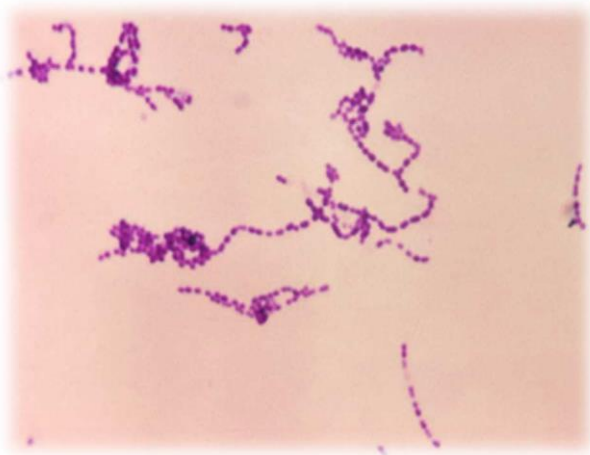


Imagen 3. *S. pneumoniae* al microscopio(8)



Imagen 4. *S. pneumoniae* cultivado en agar sangre(9)

En España, el sistema de diagnóstico estatal es la CIE-9-MC. La CIE-9-MC es una clasificación internacional de enfermedades en su 9.ª revisión de modificación clínica realizada en enero de 2014. Se basa en la versión oficial de la 9.ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) de la OMS, diseñada para clasificar los datos sobre morbilidad y mortalidad recogidos con fines estadísticos. En el año 1989 el Ministerio de Sanidad publicó la primera edición en castellano. Es la clasificación de referencia utilizada para la codificación de los diferentes datos clínicos recogidos en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD). En relación a esto, el Comité Técnico del CMBD y la Unidad Técnica de la CIE-9-MC, en funcionamiento ambos desde 1992, constituyen los órganos técnicos de referencia para el Sistema Nacional de Salud. Por otra parte, también el uso de la CIE-9-MC como sistema de clasificación para el análisis de la morbilidad ha trascendido el ámbito hospitalario, estando ya implantada para la codificación de problemas de salud en atención primaria en varias comunidades autónomas(10).

El descubrimiento de la bacteria del neumococo ocurrió en 1881 cuando el microbiólogo francés, Louis Pasteur, y el microbiólogo americano, George Sternberg, cada uno

determinaron independientemente bacterias lanceoladas en saliva. A finales del siglo XIX, Christian Gram utilizó *Streptococo Pneumoniae* para establecer su técnica de tinción de la pared celular, que ahora se conoce como tinción de Gram e identificó la bacteria como grampositiva. Estudios adicionales realizados a principios del siglo XX revelaron cómo la estructura física de la bacteria determinaba su interacción con el sistema inmunológico. La pared celular del *S. Pneumoniae* está encapsulada, lo que significa que está rodeada por una capa gruesa de polisacáridos lo que se asocia con una mayor patogenicidad. Durante finales del año 1800 y principios del 1900 la neumonía se convirtió en un problema serio de salud pública, fue durante este periodo cuando se identificaron muchos de los agentes infecciosos. En 1977 se desarrolló por primera vez una vacuna para proteger contra la neumonía bacteriana y se denominó vacuna antineumocócica de polisacáridos (VNP). Sin embargo, esta vacuna solo protegió contra un número limitado de serotipos estreptocócicos. En el año 2000, una segunda vacuna, la vacuna antineumocócica conjugada (VNC), ofreció protección contra muchos más serotipos, incluidas varias cepas resistentes a los antibióticos(11).

La neumonía es una enfermedad de declaración obligatoria en España, por lo que la vigilancia epidemiológica de los serotipos circulantes resulta clave para poder establecer políticas vacunales adecuadas con el fin de prevenir esta enfermedad.

En el estudio CAPA, el serotipo 3 fue el más frecuente para todas las causas de neumonía. Este serotipo estuvo asociado a un curso más grave de la enfermedad y a más complicaciones durante el ingreso. Entre los años 2016 y 2018 los serotipos 3 y 8 fueron los más prevalentes. El serotipo 8 coloniza en las personas jóvenes, siendo rara

su presentación en población pediátrica, lo que les hace reservorio de propagación entre la población adulta(12).

En el período 2009-2018, en adultos de 18 a 64 años y  $\geq 65$  años, se observa una disminución de casos de enfermedad neumocócica por serotipos incluidos en la VNC13 del 71% y 53% respectivamente, esto refleja que la introducción de la vacuna VNC13 en la población pediátrica redujo la enfermedad por los serotipos incluidos en la vacuna en la población adulta, pero no es suficiente la inmunidad de rebaño porque sigue habiendo una importante carga de enfermedad por serotipos incluidos en la vacuna, sobre todo por los serotipos 3 y 19A, siendo el serotipo 3 el más frecuente en adultos  $\geq 65$  años. Por esto, es necesaria la inmunización directa a los adultos(13).

Respecto a los serotipos no vacunales (no incluidos en ninguna de las dos vacunas disponibles), en población adulta de 18-64 años, no existe aumento apreciable pero sí que aumentan en adultos  $\geq 65$  años(13).

Las enfermedades relacionadas con las infecciones de las vías respiratorias inferiores siguen siendo la enfermedad transmisible más mortal del mundo(14). Según los últimos datos publicados por la OMS, las infecciones respiratorias del tracto inferior son la cuarta causa de muerte global en el mundo(15), y de ellas, en 2013, las neumonías neumocócicas, aquellas producidas por la bacteria *S. pneumoniae*, representaban más del 20%(16). Este patógeno es el que produce más hospitalizaciones en nuestro entorno(12). Pero, no sólo son causa importante de mortalidad, sino que las infecciones respiratorias de vías inferiores representan la tercera causa de años de vida perdidos ajustados por discapacidad(17).

*S. pneumoniae* es la mayor causa etiológica global de infecciones respiratorias de las vías

aéreas inferiores que causa más de 5 veces más años vividos con discapacidad que la gripe, que se sitúa en el segundo puesto(18).

Especialmente en las personas  $\geq 65$  años(19), donde además se produce un gasto sanitario mayor al tratar una NAC en ellos(20).

En España, las enfermedades del tracto respiratorio fueron la tercera causa de muerte en el año 2018. En concreto, la neumonía produjo 10.415 muertos(21). Globalmente, las muertes por neumonía supondrían el 2.4% de todas las muertes en España, un 1.9% más que el año anterior(22).

Dentro de todas las neumonías, la NAC es la más común (CIE-10: J12.0-J18.0). Alrededor del 40% de las personas que padecen una NAC requieren ingreso hospitalario(23). La probabilidad de hospitalización en pacientes que padecen una NAC con comorbilidad de base como patología metabólica, cardíaca o respiratoria, es 73 veces mayor que en pacientes sin comorbilidad(24). Como podemos ver en la **figura 2**, dos de las tres comorbilidades más frecuentes entre los pacientes con NAC atendidos en atención primaria (AP) son ECV y diabetes(25).

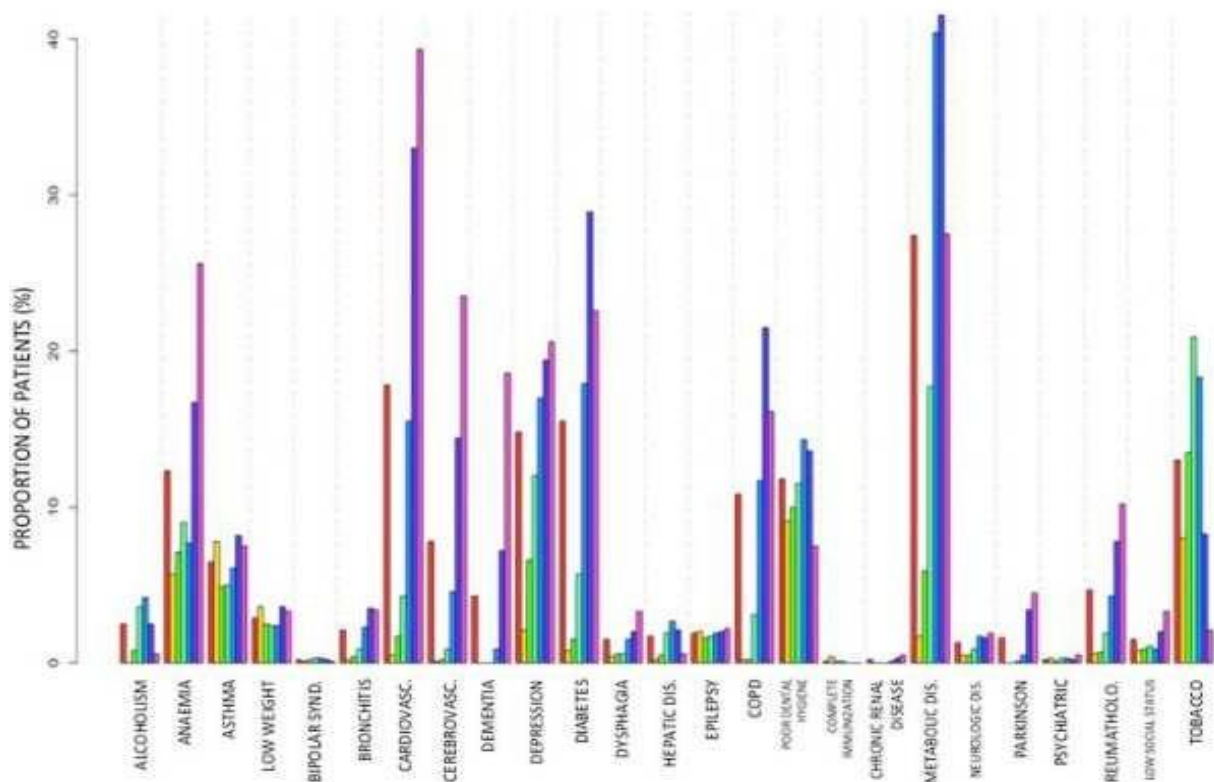


Figura 2. Distribución de los diferentes estilos de vida y comorbilidades en pacientes con NAC en AP(25).

En el ámbito de AP en España existe una falta de estudios centrados en la NAC en el ámbito de AP. El estudio CAPRIC reporta una incidencia de entre 1,2 y 3,5 casos por 1000 habitantes al año, y la tasa de hospitalización de los pacientes previamente tratados en su ambulatorio fue del 2,8%(26).

La carga económica mundial de la NAC es muy grande. La neumonía se posiciona como la octava afección hospitalaria más costosa de tratar, en concreto en EEUU la atención hospitalaria de estos pacientes representa del 80 al 95% de los costes totales(27).

En Europa se estimó que la neumonía costaba 10,1 billones de euros al año en 2003, de los cuáles 5,7 billones corresponden a los pacientes que han sido hospitalizados,

mientras que los pacientes ambulatorios tienen un coste de medio billón de euros. Los medicamentos y los costes indirectos por jornadas de trabajo perdidas completan la asignación de costes(28).

En España un análisis de los datos de alta hospitalaria en 2001 manifestó que el coste de la hospitalización por NAC fue de 114.8 millones de los cuales 66.8 millones de euros habían sido empleados en el tratamiento de personas mayores de 65 años(29).

En España, se describe que el coste medio del tratamiento de la NAC en paciente que han sido tratados ambulatoriamente es de 196 euros, mientras que el de los pacientes hospitalizados asciende hasta 1.553 euros por cada episodio y que los costes son más elevados en pacientes mayores de 65 años. Los resultados presentados se obtuvieron del Servicio Catalán de Salud en el año 1997 y fueron convertidos a euros para el año 2001 utilizando el índice de precios de consumo(30).

En el estudio prospectivo observacional de Reyes et al, realizado en un hospital terciario en España durante trece meses, el coste medio reflejado a través de la mediana fue de 1.683 euros, de los cuales 1.286 euros (857-1,714€) corresponden con los costes de hospitalización, el coste medio de los análisis de laboratorio es de 212 euros (171-272€), el tratamiento 187 euros (114-304€) y el coste medio de los procedimientos diagnósticos 58 euros (29-122€)(31).

#### **4.1. Neumonía y diabetes**

Una de esas patologías metabólicas es la diabetes(25), enfermedad que se controla primordialmente, en nuestro Sistema de Salud, desde Atención Primaria.

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina (diabetes tipo 1) o cuando el organismo no produce insulina suficiente o no utiliza eficazmente la insulina que produce (diabetes tipo 2). La insulina es la hormona encargada de regular la concentración de glucosa (azúcar) en la sangre.

Entre sus síntomas se incluyen la excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante, pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio.

#### **4.1.1. Historia de la diabetes**

Esta enfermedad está presente ya desde la Antigüedad, su descripción aparece en el Papiro de Ebers (1550 a.C.) y en los Vedas hindúes, quienes describen personas con “orina pegajosa y sabor a miel” (síntoma de exceso de azúcar excretado por la orina). En la Antigua Grecia, Apolonio de Menfis (250 a. C.) acuñó el término diabetes para definir a estos síntomas: necesidad de orinar frecuentemente, sed intensa y debilidad extrema. También Aulio Cornelio Celso (30-50 a. C.) sugirió como recomendación para lo que hoy conocemos como diabetes, dieta y ejercicio; términos que aún hoy son parte del tratamiento de esta enfermedad(32).

En griego, la palabra diabetes significa “pasada a través de” (a partir de Dia = “a través” y Betes = “pasar”) y se refiere a la eliminación excesiva de agua. En aquel momento, se atribuyó la diabetes a un problema en los riñones. Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de estas personas contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporarse la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de esta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos(33). Sin embargo, gracias a los avances en la investigación clínica y científica, se descubrió que esto no era así.



Thomas Sydenham (1624-1689), médico, especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tuviera que ser excretado en la orina.

Johann Conrad Brunner (anatomista suizo) publicó en 1683 que la extirpación del páncreas en el perro producía síntomas de diabetes(34).

Pasados unos 100 años, Mathew Dobson, médico inglés, hizo por primera vez estudios en grupos de pacientes. Después de tratar un grupo de pacientes, Dobson informó que tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió los síntomas de la diabetes. Unos años más tarde, Thomas Cawley publicó la primera autopsia practicada a un diabético en The London Medical Journal en 1788, y observó que tenía un páncreas atrófico y múltiples cálculos implantados en el tejido pancreático. Ésta es la primera referencia fundamentada que relacionan la diabetes y el páncreas.

Paralelamente, el doctor Claude Bernard (1848) descubre que los azúcares se transforman en glucosa pasando por el hígado, donde se convierten en glucógeno y pueden volver a convertirse en glucosa. Unos 20 años más tarde, Paul Langerhan, patólogo y analista alemán, descubre unos islotes en el páncreas con células que producen los fermentos digestivos. Otros 20 años hicieron falta para que Joseph Von Mering y Oscar Minkowsky, fisiólogos de la Universidad de Estrasburgo descubrieran la función de estos islotes y centran su investigación en una sustancia producida por ellos a la que llaman insulina o isletina pero sin obtener resultados.

Gracias a los experimentos en 1914 del doctor Allen se generan tratamientos efectivos basados en la dieta.

Un momento clave de la historia de la diabetes fue el descubrimiento de la función que realiza la hormona de la insulina en el organismo de una cachorra diabética. Este hecho fue realizado en 1921 por los canadienses Frederick G. Bantín y Charles H., pero hasta un año más tarde, no se realizó el ensayo en humanos cuando Leonard Thompson un joven de 14 años se convirtió en el primer paciente diabético tratado con insulina.

A partir de ese momento han sido numerosos los esfuerzos por conseguir sintetizar la hormona de la insulina y mejorarla para los pacientes diabéticos con diferentes formas y presentaciones dependiendo de las necesidades de cada uno(35).

Se distinguen hoy en día dos tipos de diabetes:

1. Diabetes tipo 1: se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. En 2017 había 9 millones de personas con diabetes de tipo 1, la mayoría de las cuales vivía en países de renta alta. Hoy por hoy aún se desconoce la causa de este tipo de diabetes y tampoco se sabe cómo prevenirla(36).
2. Diabetes tipo 2: se debe a una utilización ineficaz de la insulina por el organismo. Más de un 95% de las personas con diabetes presentan ésta, que está estrechamente relacionada con los estilos de vida. Su desarrollo se asocia directamente con la mala alimentación, sobrepeso, obesidad y vida sedentaria. Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad se da cada vez con más frecuencia en niños(36).

La diabetes es un importante problema de salud pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles seleccionadas por los dirigentes mundiales para intervenir con carácter prioritario. En las últimas décadas han aumentado sin pausa el número de casos y la prevalencia de la enfermedad(37).

Según la OMS, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta (normalizada por edades). Entre 2000 y 2016, la mortalidad prematura por diabetes creció en un 5%; y en 2019, la diabetes fue la novena causa más importante de muerte: según los cálculos, 1,5 millones de defunciones fueron consecuencia directa de esta afección(36).

Por otro lado, las enfermedades respiratorias más comunes en las personas con diabetes son la gripe y la neumonía neumocócica(38). Está descrito que en el período 2004 al 2013 las hospitalizaciones por NAC aumentaron significativamente en los pacientes con diabetes con tasas mayores comparado con los no diabéticos(39) . Una hospitalización por NAC en una persona diabética conlleva más días de estancia hospitalaria y tasas de mortalidad mayores que en una persona no diabética(40). La diabetes, aunque esté bien controlada, puede debilitar el sistema inmunitario de la persona y que le sea más difícil luchar contra una infección como es la NAC(41). Resulta fundamental conocer los factores de riesgo en pacientes con diabetes que padecen una NAC, para su detección desde la puerta de entrada de nuestro Sistema Sanitario y una mejor prevención de hospitalización en este grupo de riesgo.

## **4.2. Neumonía y enfermedades cardiovasculares**

Siguiendo con las comorbilidades asociadas al riesgo de hospitalización en pacientes con

NAC, nos centramos ahora en la patología cardiovascular.

El término enfermedad cardiovascular es muy amplio. Para este trabajo nos hemos basado en una clasificación ya utilizada por otros autores para tipificar cada una de las enfermedades crónicas a las que nos referimos cuando hablamos de enfermedad cardiovascular, que engloba los detallados en la tabla 1, clasificados según la CIE-9-CM(10).

Tabla 1. Definición usada para el término enfermedad cardiovascular usando la CIE 9-CM(42).

Fiebre reumática aguda (390-392)	390: Fiebre reumática sin mención de afectación cardiaca
	391: Fiebre reumática con afectación cardiaca (391.0 – 391.9)
	392: Corea reumática (392.0 – 392.9)
Enfermedad cardiaca reumática crónica (393-398)	393: Pericarditis reumática crónica
	394: Enfermedades de la válvula mitral (394.0 – 394.9)
	395: Enfermedades de la válvula aórtica (395.0 – 395.9)
	396: Enfermedades de las válvulas mitral y aórtica (396.0 – 396.9)
	397: Enfermedades de otras estructuras endocárdicas (397.0 – 397.9)
	398: Otra enfermedad cardiaca reumática (398.0 – 398.99)
Enfermedad hipertensiva	402: Cardiopatía hipertensiva (402.0 – 402.91)
	403: Enfermedad del riñón hipertensiva crónica (403.0 – 403.9)
	404: Enfermedad cardiaca y renal crónica hipertensiva (404.0 – 404.9)
Cardiopatía isquémica (410-414)	410: Infarto agudo de miocardio (410.0 – 410.9)
	411: Otras formas agudas y subagudas de cardiopatía isquémica (411.0 – 411.89)
	412: Infarto de miocardio, antiguo
	413: Angina de pecho (413.0 – 413.9)
	414: Otras formas de cardiopatía isquémica crónica (414.0 – 414.19)

Tabla 1. Definición usada para el término enfermedad cardiovascular usando la CIE 9-CM (continuación).

Enfermedades de la circulación pulmonar (415-417)	415: Enfermedad cardiaca pulmonar aguda (415.0 – 415.19)
	416: Enfermedad cardiopulmonar crónica (416.0 – 416.9)
	417: Otras enfermedades de la circulación pulmonar (417.0 – 417.9)
Otras formas de enfermedad cardiaca	420: Pericarditis aguda (420.0 – 420.99)
	421: Endocarditis aguda y subaguda (421.0 – 421.9)
	422: Miocarditis aguda (422.0 – 422.99)
	423: Otras enfermedades del pericardio (423.0 – 423.9)
	424: Otras enfermedades de endocardio (424.0 – 424.99)
	425: Miocardiopatía (425.0 – 425.9)
	428: Insuficiencia cardiaca (428.0 – 428.9)
Enfermedad cerebrovascular	429: Descripciones y complicaciones de enfermedad cardiaca mal definidas (429.0 – 429.9)
	430: Hemorragia subaracnoidea
	431: Hemorragia intracerebral
	432: Otra hemorragia intracraneal y hemorragia intracraneal no especificada (432.0 – 432.9)
	433: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales (433.0 – 433.9)
	434: Oclusión de las arterias cerebrales (434.0 – 434.9) 49
	436: Enfermedad cerebrovascular aguda mal definida
	437: Otra enfermedad cerebrovascular y enfermedad cerebrovascular mal definida (437.0 – 437.9)
Enfermedad de las arterias, arteriolas y capilares	438: Efectos tardíos de enfermedad cerebrovascular (438.0 – 438.9)
	440: Aterosclerosis (440.0 – 440.9)
	441: Aneurisma aórtico y disecante (441.0-441.9)
	444: Embolia y trombosis arteriales (444.0 – 444.9)
	446: Poliarteritis nodosa y enfermedades relacionadas (446.0 – 446.7)
447: Otros trastornos de las arterias y arteriolas (447.0 – 447.9)	

Según la OPS (Organización Panamericana de la Salud): “La enfermedad isquémica del corazón en general se refiere a las condiciones que implican el estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos, causada por daño al corazón o a los vasos sanguíneos por aterosclerosis. Una acumulación de placa grasosa que se espesa y endurece en las paredes arteriales, que puede inhibir el flujo de sangre por las arterias a órganos y tejidos y puede conducir a un ataque al corazón, dolor de pecho (angina) o derrame cerebral”(43).

#### **4.2.1. Historia de la cardiología, la hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular**

Los documentos que demuestran la fascinación por la espontaneidad del latido cardíaco y los intentos para comprenderla se reparten a lo largo de un extenso período: desde los comienzos de la era cristiana hasta principios del siglo XIX.

Durante toda la historia de la humanidad, el corazón que late rítmicamente dentro de nosotros ha constituido algo mágico, el gran enigma y misterio de la vida. Ya en la Mesopotamia del año 3000 a.C., en sus escritos, de lo que se trataba era del corazón, tanto en la prosperidad como en la adversidad. Unos 1000 años después, el héroe sumerio-babilónico Gilgamesh ofrece un corazón a los dioses cuando se encuentra en la situación más crítica y dramática de su vida.

Los antiguos egipcios embalsamaban un cuerpo muerto y el corazón era el único órgano interno que se reintroducía en el cuerpo, mientras que los aztecas de Mesoamérica le arrancaban el corazón a los vivos y lo ofrecían a los dioses mientras aún latía(44).

Muy ligado a las religiones, para los cristianos todo hecho trascendental encuentra un asiento en el órgano central del ser humano. Paralelamente, en la tradición del islam, el

corazón ha sido considerado un órgano sensorial, un tercer ojo, sensible a las emociones y que permite reconocer las tonalidades anímicas de las personas.

Andrea Cisalpino, un anatomista de la escuela de Padua, el primero en emplear el término circulación en 1571 para referirse al movimiento de la sangre dentro de un circuito anatómico.

Aunque hasta el renacimiento no se sospechase que la sangre es bombeada por el corazón al resto del cuerpo, esta idea ya existía en China 2.000 años antes de Cristo en el *Nei Ching*, canon clásico de medicina interna atribuido al Emperador Amarillo, Huang ti.

La observación científica de que existe un líquido que llamamos sangre y que este circula por arterias se debe a Galeno en el siglo II. La primera en descubrirse fue la que denominamos circulación menor, es decir, la que va del corazón derecho al corazón izquierdo pasando a través de los pulmones. Su descubrimiento fue realizado por el aragonés Miguel Servet. El médico inglés William Harvey (1578-1657) ha pasado a la historia como el descubridor de la circulación de la sangre, lo que se recoge en uno de los textos más importantes de la historia de la ciencia, *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*.

Marcelo Malpighi (1628-1694), valiéndose del microscopio, descubrió los capilares que unían las arterias pulmonares con las venas, los alvéolos pulmonares y estudió la piel y el hígado, en lo que atañe a la hipertensión, descrita mucho después, descubrió la unidad funcional del riñón.

Stephen Hales publicó en 1733 un libro llamado *Haemastics* sobre la mecánica de la circulación y describe en detalle el método que empleó para medir la presión arterial en animales, entre otras cosas, planteó que la frecuencia del pulso era más rápida en animales pequeños que en los grandes y que la presión arterial era proporcional al

tamaño del animal.

A principios del siglo XIX, Jean Marie Poiseuille (1799-1869), conocido por sus estudios del flujo de fluidos introdujo la unidad de medida de presión arterial en milímetros de mercurio (mmHg). Los esfigmomanómetros han ido evolucionando desde el primero, de mercurio y de resorte (**imagen 5**) creado por el médico austriaco Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch (1837-1905) hasta el que utilizamos en la actualidad, carente de mercurio que depende de pequeños fuelles y palancas (**imagen 6**)(45).

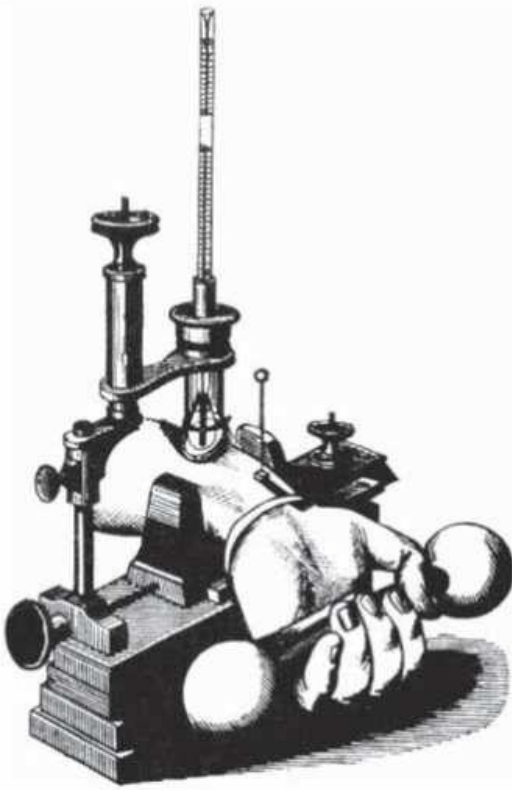


Imagen 5. Esfigmomanómetro de resorte de von Basch(45) Imagen 6. Esfigmomanómetro actual(45)

Carl Ludwig y Adolph Fick establecieron la función que desempeña el corazón en la circulación sanguínea, la relación existente entre el flujo sanguíneo y el intercambio gaseoso a través de los pulmones. Otto Frank, discípulo de Carl Ludwig, realizó grandes avances al desarrollar un concepto de bomba aplicable a un órgano constituido por



músculo. Ernest Starling, permitió relacionar la capacidad contráctil del corazón y su consumo de oxígeno con el llenado de las cámaras cardíacas.

En 1948 el farmacólogo estadounidense Robert Ahlquist, estudiando el efecto de la adrenalina en el corazón, descubrió que existían dos tipos de receptores moleculares, a los que llamó alfa y beta, cuya estimulación se asociaba a modificaciones en la frecuencia y en el vigor de la contracción cardíaca.

Se observó que la contracción se origina en zonas concretas del corazón (Remak y Stannius) y que está modulada por la acción de determinados nervios (Ernest y Edward Weber, Albert von Bezold). Un hallazgo crucial, realizado por el médico inglés Michael Foster y sus discípulos en Cambridge (reino unido), fue que las fibras cardíacas transmitían la contracción de unas a otras, es decir, que eran fisiológicamente continuas.

En 1774, Giovanni Aldini manifestó haber resucitado a un niño con éxito mediante estimulación eléctrica intermitente en el pecho.

Con la invención del electrocardiograma, Einthoven sentó las bases para una nueva especialidad: la cardiología.

Albert Hyman fue el médico estadounidense que lograría llevar a la práctica los hallazgos anteriores, desarrollando en 1930 el primer marcapasos(46).

Nuevos conocimientos fisiopatológicos tuvieron como resultado la innovación en tecnología y farmacología. En la década de 1960-1970 aparecen por ejemplo las unidades coronarias, la monitorización del ECG y el desfibrilador, además el personal de enfermería adquiere independencia para reanimar y desfibrilar al paciente lo que reduce la mortalidad enormemente, la anticoagulación y los bloqueadores beta. En la de 1980-1990, surgen entre otras cosas: la trombolisis, el AAS, los IECAs, la angioplastia primaria, las estatinas, y la combinación AAS y clopidogrel. En los 2000 germinan nuevos

antiagregantes y mejores anticoagulantes, el código corazón, técnicas como la hipotermia y fármacos de nueva generación mejorados(47).

En relación a la historia de la enfermedad cerebrovascular, El ictus fue descrito y diagnosticado desde la antigüedad bajo la denominación de apoplejía. Del griego ἀποπληξία, fue descrito por Hipócrates de Cos (460-370 a. C.) como un ‘golpe súbito’. Las obras de Galeno de Pérgamo (129-201) contienen numerosas referencias a la apoplejía, incluyéndose descripciones de sus síntomas y signos(48).

Se considera a Thomas Willis (1621-1675) el verdadero fundador de la neurología como ciencia. Describe el polígono arterial en la base del cráneo que lleva su nombre.

Una importante contribución del siglo XIX al progreso de la medicina es la aportación de la nueva mentalidad “anatomo-clínica” neurológica gracias a la figura de J.M. Charcot (1825-1893), que fue el fundador de la neurología clínica clásica.

A inicios del siglo XX aparecen los primeros estudios que relacionan la hipertensión arterial con la aterosclerosis, y hacia los años treinta es cuando se demuestra la relación existente entre la hipertensión y el ictus. Pero no será hasta finales de los años cincuenta cuando se demuestra la eficacia del tratamiento hipotensor en la prevención de los trastornos circulatorios cerebrales(49).

Después de tantos siglos, toda la historia de la humanidad, las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular(1), en concreto, en España las enfermedades del sistema circulatorio ocuparon en 2016 la principal causa de muerte(50). La NAC puede exacerbar o causar complicaciones cardiovasculares(51), en concreto, los pacientes con neumonía neumocócica tienen riesgo aumentado de tener un evento cardíaco(52). Además se ha descrito como factor

de riesgo de NAC(53), por lo que conociendo el impacto de la NAC en personas con ECV en nuestro país podremos visibilizar y concienciar de una prevención activa de la NAC en este grupo de riesgo tan numeroso, especialmente en personas mayores de 60 años.

### **4.3. Neumonía y gripe**

Por último, una de las patologías respiratorias asociadas a la neumonía es la gripe (CIE-10: J10-J11). Está descrito que las personas que padecen una neumonía asociada a la gripe tienen mayor riesgo de coinfección bacteriana por neumonía neumocócica(54).

La gripe es una enfermedad infecciosa aguda, que afecta al aparato respiratorio y que se caracteriza por presentar fiebre, dolores musculares, dolor de garganta, dolor de cabeza y fatiga(55). La sintomatología en general suele ser leve y no precisa ingreso hospitalario, pero en algunos casos, puede conducir a neumonía u otras complicaciones, e incluso a la muerte.

Los virus de la gripe tipos A y B son los responsables de las epidemias en los seres humanos. El tipo A comprende diversos subtipos según la especificidad de los antígenos de dos glicoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). La gripe estacional es habitualmente causada por los virus de los subtipos A/H1N1 y A/H3N2 (en algunas temporadas también A/H2N2) y en menor medida por los virus tipo B (Victoria y Yamagata). El virus se une y penetra en las células del epitelio de las vías respiratorias altas y bajas mediante su glicoproteína, la hemaglutinina. Una vez en su interior se multiplica, lo que induce edema y necrosis del epitelio traqueal, bronquial y bronquiolar.

Los virus tipo A se caracterizan por su gran variabilidad antigénica, causando brotes anuales y determinando la necesidad de actualizar el componente de las vacunas(56).

Una pandemia de gripe ocurre cuando un nuevo subtipo o cepa del virus se desarrolla a partir del cambio antigénico y se propaga a nivel mundial. En el siglo XX ocurrieron tres pandemias, y todas ellas fueron ocasionadas por el cambio antigénico de cepas de la gripe A. En 2009, una pandemia menos mortal que las de los brotes del siglo XX fue resultado de una combinación única de cambios genéticos(57).

#### **4.3.1. Historia del virus de la gripe**

La pandemia más devastadora fue la llamada 'Gripe Española' que mató, entre 1918 y 1920, a más de 40 millones de personas en todo el mundo. Un siglo después aún no se sabe cuál fue el origen de esta epidemia que no entendía de fronteras ni de clases sociales.

Aunque algunos investigadores afirman que empezó en Francia en 1916 o en China en 1917, muchos estudios sitúan los primeros casos en la base militar de Fort Riley (EE.UU.) el 4 de marzo de 1918.

Ahora sabemos que fue causado por un brote del virus de la gripe A, del subtipo H1N1. A diferencia de otros virus que afectan básicamente a niños y ancianos, muchas de sus víctimas fueron jóvenes y adultos sanos entre 20 y 40 años, una franja de edad que probablemente no estuvo expuesta al virus durante su niñez y no contaba con inmunidad natural(58).

Fiebre elevada, dolor de oídos, cansancio corporal, diarreas y vómitos ocasionales eran los síntomas propios de esta enfermedad. La mayoría de las personas que fallecieron durante la pandemia sucumbieron a una neumonía bacteriana secundaria, ya que no había antibióticos disponibles.

Ya en esta pandemia se pudo objetivar como el neumococo constituía la causa más frecuente de sobreinfección bacteriana.

La neumonía bacteriana es también una complicación severa de la gripe(59). Se ha estudiado si la coinfección viral pudiera ser responsable en algunos casos no solo de una mayor susceptibilidad sino también de una mayor gravedad(59,60). De hecho, en una reciente estimación mundial de la mortalidad respiratoria asociada a la gripe estacional se informaba que la mortalidad respiratoria probablemente fuera más alta de lo estimado, entre 4.0 – 8.8 muertes anuales por 100,000 habitantes, lo que sugería una infravaloración de la carga de morbilidad, siendo las cifras de mortalidad significativamente más altas en pacientes mayores de 65 años(61).

El mecanismo de coinfección es complejo y no se entiende todavía en su totalidad. Las infecciones víricas respiratorias pueden incrementar a inmunopatología del huésped a través de la sobreproducción de citocinas inflamatorias, lo que prepara las vías respiratorias superiores y los pulmones para una infección bacteriana posterior(62,63).

La tasa de coinfección entre neumonía y gripe fluctúa entre un 2% en recién nacidos en EEUU y un 65% en inmunodeprimidos en Francia, variando en función del país de origen y del estado de gravedad de los pacientes. Además, si seleccionamos sólo a los estudios incluidos en este metaanálisis que cuya población fue exclusivamente los mayores de 18, la menor tasa fue en Australia de 5,9% en pacientes ingresados en la UCI(64). Esta condición de los pacientes es importante porque la coinfección supone un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con gripe en la UCI(65).

Aunque la neumonía bacteriana secundaria también se ha descrito para otros virus respiratorios, cuando esta coinfección se da con el virus de la gripe, la morbilidad y la mortalidad son más altas(66).

Pero cuál es el impacto en nuestro país de estas dos infecciones tan graves cuando se conjugan en una población vulnerable y en aumento en nuestro medio como son las personas mayores de 60 años. Estudiar esto nos puede ayudar a planificar con prioridad estrategias de prevención efectivas para minimizar riesgos y efectos nocivos frente a una coinfección neumonía-gripe.

Además de todo el coste personal, se le relaciona a esta enfermedad un coste económico elevado(67), por eso, la detección y estudio de la neumonía junto con estas comorbilidades es importante para poder llevar a cabo medidas preventivas activas y específicas, como es la vacunación antineumocócica que es la más costo efectiva.

Las vacunas actualmente disponibles en nuestro país son:

- Vacuna conjugada 13-valente (VCN13): protege contra 13 serotipos del *Streptococo pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, 23F). Fue introducida en España en 2010 para los niños sanos al principio no financiada hasta 2015-2016 que fue introducida en el calendario vacunal del niño sano a nivel estatal con una pauta de 2+1(68). No existe protección cruzada, por lo que su nivel de protección depende de los serotipos circulantes. Produce memoria inmunológica. La inmunidad se mantiene varios años. Tiene capacidad para erradicar la bacteria de la nasofaringe y produce efecto rebaño. La debilidad de

esta vacuna radica en que produce reemplazo de serotipos(3). En adultos, se aplica una sola dosis. En el caso de estar indicada una pauta secuencial con ambas vacunas se pondrá primero la ésta y en el periodo de ocho semanas a un año la VPN23. Si ha recibido con anterioridad una dosis de VPN23 se deja pasar al menos un año para iniciar la pauta secuencial.

- Vacuna polisacárida 23-valente (VPN23): protege contra 23 serotipos de polisacáridos neumocócicos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F)(69). No erradica la colonización nasofaríngea ni produce efecto rebaño. No produce memoria inmunológica. Induce el fenómeno de tolerancia inmune o hiporrespuesta con las revacunaciones, por lo que los refuerzos no son eficaces(3). Se recomienda una dosis única a cualquier persona de 65 años o más y mayores de 2 años inmunodeprimidos o inmunocompetentes con patología de base. No se recomienda la revacunación de forma rutinaria, salvo a personas con alto riesgo de infección neumocócica grave y vacunadas antes de los 65 años si han pasado más de cinco años de la anterior dosis(70).

En España, la pauta de vacunación antineumocócica varía entre comunidades autónomas, a excepción de la indicación para pacientes inmunodeprimidos(71). Hay algunas como Madrid, Andalucía y Murcia que ponen el corte de edad en los 60 años y otras como Castilla León, Castilla La Mancha, La Rioja, Islas Baleares, Asturias y Galicia que lo ponen en los 65 años; para los pacientes en grupos de riesgo Madrid, Galicia, Castilla León y Castilla La Mancha no ponen corte de edad mientras que en los pacientes crónicos Madrid pone el corte de edad en 15 años y Asturias en 18 años. Comunidades como Andalucía, La Rioja Islas Baleares, y Asturias han incluido a las personas

institucionalizadas, las dos primeras sin corte de edad y las otras dos han puesto el corte en 65 años y 64 años respectivamente. Éstos son sólo algunos ejemplos de la heterogeneidad de calendarios vacunales que existen actualmente en nuestro país(72).

Se han descrito barreras para la vacunación en el adulto como: oportunidades perdidas por parte de los profesionales, falta de conocimiento por parte de los profesionales y de la población general, desconfianza y rechazo por parte del paciente. El centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) recomienda que cada visita rutinaria al profesional de AP incluya una evaluación de las necesidades de vacunación, una recomendación y una oferta de vacunación(73). Para ello es importante que los profesionales sepamos comunicar de una forma segura y con recursos toda la información necesaria para que nuestros pacientes se puedan beneficiar de esta medida preventiva. La enfermera de AP es fundamental en este punto ya que puede aprovechar cualquier consulta rutinaria para hablar con sus pacientes, crear un clima de confianza y educar en vacunas.

Existen en nuestro país bases de datos poblacionales para su análisis estadístico y epidemiológico como son el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) y la base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria (BIFAP).

El CMBD es un conjunto de datos administrativos y clínicos de manera estandarizada por cada contacto asistencial que nos permite conocer la morbilidad atendida en los hospitales públicos y privados(74). Se aprobó en 1987 y su desarrollo y aprobación se llevó a cabo a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, siendo de obligado cumplimiento por las distintas comunidades autónomas desde 1992. Contiene



tres tipos de datos: demográficos (sexo, edad...), identificación del episodio actual (fecha de ingreso y alta, tipo de alta, fecha de intervención...) y datos clínicos (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimientos...).

La BIFAP es una base de datos informatizada de registros médicos de Atención Primaria para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, perteneciente a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), que es una agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad; y cuenta con la colaboración de Comunidades Autónomas y el apoyo de las principales sociedades científicas implicadas. La Misión de BIFAP es promover la Salud Pública mediante la creación y mantenimiento de una base de datos automatizada de ámbito nacional y base poblacional, a partir de la información facilitada por los médicos de familia y pediatras de atención primaria del Sistema Nacional de Salud, con el objetivo de realizar estudios farmacoepidemiológicos(75).

#### **4.4. Objetivo**

El objetivo de esta tesis es estudiar cómo se desarrolla la neumonía junto con tres comorbilidades asociadas en la literatura: diabetes, enfermedad cardiovascular y gripe; usando estos dos conjuntos de datos de base poblacional.

Esta tesis se ha realizado mediante el compendio de la publicación de tres artículos originales en revistas de impacto.

## 5. ARTÍCULOS ORIGINALES

**5.1. Artículo original 1: Differences between diabetic and nondiabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain**

**Revista:** BMC Infectious Diseases

**Año de publicación:** 2019

**Factor de impacto:** 2,688


**DOI:** 10.1186/s12879-019-4534-x

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain

Loreto Arias Fernández<sup>1\*</sup>  Jacobo Pardo Seco<sup>2,3</sup>, Miriam Cebey-López<sup>2,3</sup>, Ruth Gil Prieto<sup>4</sup>, Irene Rivero-Calle<sup>2,3</sup>, Federico Martinon-Torres<sup>2,3</sup>, Ángel Gil de Miguel<sup>3</sup>, on behalf of NEUMOEXPERTOS group, F. Martín-Torres, D. Vargas, E. Mascarós, E. Redondo, J. L. Díaz-Maroto, M. Linares-Rufo, A. Gil, J. Molina, D. Ocaña and I. Rivero-Calle

## Abstract

**Background:** Diabetes is one of the underlying risk factors for developing community-acquired pneumonia (CAP). The high prevalence of diabetes among population and the rising incidence of this illness, converts it as an important disease to better control and manage, to prevent its secondary consequences as CAP. The objective of this research is to describe the characteristics of the patients with diabetes and the differences with the no diabetes who have had an episode of CAP in the context of the primary care field.

**Methods:** A retrospective, observational study in adult patients (> 18 years-old) who suffer from CAP and attended at primary care in Spain between 2009 and 2013 was developed using the Computerized Database for Pharmacoepidemiological Studies in Primary Care (BIFAP). We carried out a descriptive analysis of the first episodes of CAP, in patients with or without diabetes as comorbidity. Other morbidity (CVA, Anaemia, Arthritis, Asthma, Heart disease, Dementia, Depression, Dysphagia, Multiple sclerosis, Epilepsy, COPD, Liver disease, Arthrosis, Parkinson's disease, Kidney disease, HIV) and life-style factors were also included in the study.

**Results:** A total of 51,185 patients were included in the study as they suffer from the first episode of CAP. Of these, 8012 had diabetes as comorbidity. There were differences between sex and age in patients with diabetes. Patients without diabetes were younger, and had less comorbidities including those related to lifestyles such as smoking, alcoholism, social and dental problems than patients with diabetes.

**Conclusions:** Patients who developed an episode of CAP with diabetes have more risk factors which could be reduced with an appropriate intervention, including vaccination to prevent successive CAP episodes and hospitalization.

The burden of associated factors in these patients can produce an accumulation of risk. Health care professional should know this for treating and control these patients in order to avoid complications. Diabetes and those other risk factors associated could be reduced with an appropriate intervention, including vaccination to prevent the first and successive CAP episodes and the subsequent hospitalization in severe cases.

**Keywords:** Diabetes, Community-acquired pneumonia, Primary care, Risk factors

\* Correspondence: [l.arias.2016@alumnos.urjc.es](mailto:l.arias.2016@alumnos.urjc.es)

<sup>1</sup>Epidemiology of Infectious Diseases, Rey Juan Carlos University, Avda. Atenas s/n, CP, 28922 Alcorcón, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

According to the World Health Organization (WHO), lower respiratory tract infections are the third leading cause of death in the world [1]. Specifically, CAP is ranked as the fifth cause of mortality global [2] and in 2013, pneumococcal pneumonia accounted for more than 20% of these cases [3]. Furthermore, in addition to pneumococcal pneumonia being an important cause of mortality, lower respiratory tract infections represent the third leading cause of lost years of life after adjusting for disability [4].

The probability of hospitalization in patients suffering from community-acquired pneumonia (CAP) with an underlying comorbidity such as a cardiac, respiratory or metabolic pathology is 73 times higher than in patients without a comorbidity [5]. The detection of these comorbidities is important for prevention, such as pneumococcal vaccination, and to prevent excessive hospitalization. Diabetes is one of these comorbidities [6]. In Europe, the prevalence of diabetes is 8.8%, and this number is projected to increase [7]. Specifically, the prevalence of type 2 diabetes in people over 18 years of age in Spain is 13.8% [8].

Although diabetes is detected and controlled primarily through primary care (PC) clinics [9], studies on the burden of CAP in diabetic patients in the field of PC are very scarce [10], as the focus is usually on the hospital setting [11].

Given the difficulty of immunizing adult patients [12], the PC consultation is a favourable environment for detecting patients who may be good candidates for vaccination and for taking advantage of the patient monitoring and quality control that nurses provide [13]. It has also been noted that patients have greater satisfaction with family doctors [14].

The aim of this study is to describe the characteristics of patients that were diagnosed of the first episode of CAP among patients with or without diabetes in Spain.

## Methods

This is a retrospective observational study aimed at describing the epidemiological characteristics of patients over 18 years of age who suffered their first episode of CAP between January 2009 and December 2013 and were diabetic patients. As inclusion criteria, patients had to have been treated for at least one year by their PC doctor.

The diagnosis of CAP in Primary Care in Spain is based in the history and physical examination (the presence of cough, fever, tachycardia and cramps [15]) and must be supported by chest radiography and an elevation of reactive protein C [16].

The database used was the Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care (Base de datos

para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria, BIFAP) from the Spanish Agency for Medicine and Health Products (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) [17], previously described in the literature [9]. Briefly, the BIFAP is one of the largest PC databases available; it aims to facilitate the development of pharmacoepidemiological studies to calculate the incidences and prevalences of diseases and investigate risk factors and prognoses using data from thousands of patients [18]. This database collects information from 5871 family doctors and paediatricians who are PC providers in the Spanish National Health System.

## Statistical analysis

Data were presented as median (IQR) or frequency (percentage) as appropriate. We carried out a descriptive analysis of the first episodes of CAP, in patients with or without diabetes as comorbidity. The relationship between different comorbidities or categorical variables and diabetes was tested using a Chi square test. Wilcoxon test was considered to test if there are differences between cohorts in terms of numeric variables. We performed all the analyses using R Software, Version 3.0.2. The significance level was set to 0.05.

Age was stratified into two categories, 18–59 and  $\geq 60$  years old based on that metabolism changes with age and is characteristically different after the age of 60, becoming generally slower, with a lower capacity for digestion and assimilation of macro- and micro-nutrients increasing the prevalence of diabetes after that age.

The information contained in the database was anonymized in order to prevent the identification of patient, physician and centre, in strict keeping with Spanish and European legislation on this matter.

## Results

A total of 51,185 patients diagnosed of the first episode of CAP were included in the study of which 8012 patients had diabetes. The median age was 76.1 years old (IQR: 66.0–83.0), and 59.3% were men. A 71.8% of the patients had two or more morbidity factors additionally to diabetes.

## Differences between those patients with or without diabetes

Demographic characteristics and comorbidities of diagnosis of CAP in patients with diabetes and in patients without diabetes are shown in Table 1 in Appendix. In patients who have diagnosis of CAP, there was a significant male predominance (59.3% for diabetes and 50.2% for no diabetes;  $P$ -value =  $5.51 \times 10^{-51}$ ). Generally, patients with diabetes and CAP were significantly older than patients without diabetes (median [IQR]: 76.1 [66.0; 83.0] vs. 60.1 [42.1; 77.4];  $P$ -value  $< 10^{-152}$ ). An 86.1% of

the diabetic patients had developed CAP while in non-diabetic patients a 50.2% have had an episode of CAP ( $P$ -value  $< 0.001$ ) and had more coexisting chronic medical conditions and lifestyle risk factors. Specifically, diabetic patients with CAP had higher prevalence of heart disease (27.4% vs. 9.8%;  $P$ -value  $< 10^{-152}$ ), kidney disease (9.4% vs. 3.1%;  $P$ -value  $= 1.07 \times 10^{-152}$ ), COPD (18.6% vs. 10.0%;  $P$ -value  $= 1.63 \times 10^{-109}$ ), CVA (9.9% vs. 4.1%;  $P$ -value  $= 2.40 \times 10^{-108}$ ), anaemia (20.4% vs. 12.1%;  $P$ -value  $= 7.51 \times 10^{-90}$ ), arthrosis (13.3% vs. 7.3%;  $P$ -value  $= 1.1 \times 10^{-13}$ ), dementia (8.9% vs. 4.7%;  $P$ -value  $= 1.72 \times 10^{-53}$ ), liver disease (6.3% vs. 3.2%;  $P$ -value  $= 5.42 \times 10^{-42}$ ), depression (20.0% vs. 15.8%;  $P$ -value  $= 8.03 \times 10^{-21}$ ), dysphagia (1.6% vs. 1.2%;  $P$ -value  $= 0.001$ ), Parkinson's disease (2.7% vs. 1.5%;  $P$ -value  $= 1.1 \times 10^{-13}$ ), Tobacco exposure ( $P$ -value  $= 1.00 \times 10^{-141}$ ), dental problems ( $P$ -value  $= 4.95 \times 10^{-13}$ ), alcoholism ( $P$ -value  $= 5.55 \times 10^{-8}$ ), and social problems ( $P$ -value  $= 1.41 \times 10^{-6}$ ) were lifestyle factors more prevalent in those patients with diabetes and CAP.

Contrary, eating disorder (1.9% vs. 1.0%;  $P$ -value  $= 1.33 \times 10^{-7}$ ) and HIV (0.9% vs. 0.2%;  $P$ -value  $= 2.07 \times 10^{-10}$ ) were more prevalent in non-diabetic patients. There are no statistical significant differences between diabetic and no diabetic CAP cases regarding to medical conditions arthritis, asthma, multiple sclerosis and epilepsy.

In non-diabetic patients who develop CAP a 21.1% do not have any other risk factor associated and 31.3% had one more risk factor. In diabetic patients with CAP usually have 2 or more other risk factors associated.

#### Age and sex analysis in diabetic patients

A total of 86.1% of the diabetic patients with CAP were  $\geq 60$  years of age and some comorbidities were more prevalent in this age group (Figure 1): heart disease (29.9% vs. 10.2%;  $P$ -value  $= 3.53 \times 10^{-39}$ ), dementia (10.1% vs. 0.4%;  $P$ -value  $= 7.05 \times 10^{-24}$ ), COPD (20.2% vs. 7.6%;  $P$ -value  $= 1.35 \times 10^{-21}$ ), arthrosis (14.7% vs. 4.2%;  $P$ -value  $= 7.18 \times 10^{-20}$ ), CVA (11.0% vs. 2.7%;  $P$ -value  $= 2.90 \times 10^{-16}$ ), anaemia (21.7% vs. 11.8%;  $P$ -value  $= 4.13 \times 10^{-13}$ ), Parkinson's disease (3.1% vs. 0.1%;  $P$ -value  $= 8.25 \times 10^{-08}$ ) and renal disease (10.2% vs. 3.5%;  $P$ -value  $= 7.65 \times 10^{-12}$ ) and arthritis (1.3% vs. 0.3%;  $P$ -value  $= 8.40 \times 10^{-3}$ ).

According to sex, we found that men with diabetes and CAP had a younger average age and a higher frequency of COPD (26.0% vs. 7.8%;  $P$ -value  $= 2.55 \times 10^{-94}$ ), alcoholism (6.3% vs. 0.7%;  $P$ -value  $= 1.56 \times 10^{-35}$ ), and smoking (71.8% vs. 64.8%;  $P$ -value  $= 3.18 \times 10^{-11}$ ). Diabetic men with CAP have no other risk factors associated (Fig. 1). No differences were found according to gender in the frequency of CVA, poor dental hygiene, dysphagia, multiple sclerosis, epilepsy, hepatitis, Parkinson disease, renal disease and HIV.

#### Discussion

A significant number of diabetic patients have suffered from CAP. Diabetes is a risk factor for suffering CAP and there are other comorbidities and life-style factors associated to these conditions that can be controlled to diminish the risk of suffering CAP.

The average age of onset of the first episode of CAP is high, which may be due to improvements in diabetic control through PC clinics [19].

Patients are  $\geq 60$  years and diabetes have more prevalence of other comorbidities, which makes them more vulnerable to any infection such as CAP. Elderly people have weaker immunity system because of age, if they also have more comorbidities apart from diabetes, the control and immunization in this age group becomes more important. The higher incidence of diabetes in men coincides with the published literature [20], probably because in the latest population reports, women tend to have healthier lifestyles, and diabetes is related to characteristics such as obesity, smoking and a lack of dietary fruits and vegetables [21]. These differences in life-style factors between male and female are also present in this study as smoking and alcoholism. This could be the reason men have more risk to develop heart disease and COPD than women.

Importantly, almost 14% of patients that had DM and developed CAP were  $< 60$  years of age. These patients could be of particular interest, as lifestyle interventions and vaccination could have an impact on reducing their risk of developing CAP.

Alcoholism, dental problems, social problems and tobacco exposure were lifestyle factors more prevalent in those patients with diabetes and CAP.

Patients with diabetes were older than without diabetes and majority male coinciding with the literature [22].

Those factors more presents in patients with diabetes than patients without diabetes are related with CAP such as: COPD, a known risk factor for CAP [23], depression is a mortality risk factor for patients admitted to the hospital with CAP in some groups [24], kidney disease is related to higher mortality in patients with diabetes and CAP [25], anaemia is an analytic finding in patients with pneumonia in the literature [26].

Lifestyle factors such as, tobacco exposure, social problems, dental problems and alcoholism have been associated with diabetes in patients with CAP. Smoking is the factor most often present in diabetic patients, and it is described as a risk factor for CAP [27] not only in smokers but also in passive smokers and ex-smokers [28], something to which the occurrence of a second episode of CAP can be attributed. Some experts propose pneumococcal vaccination for immunocompetent smokers [29]. Alcoholism is also describe as an increased risk in CAP and it's more present in patients

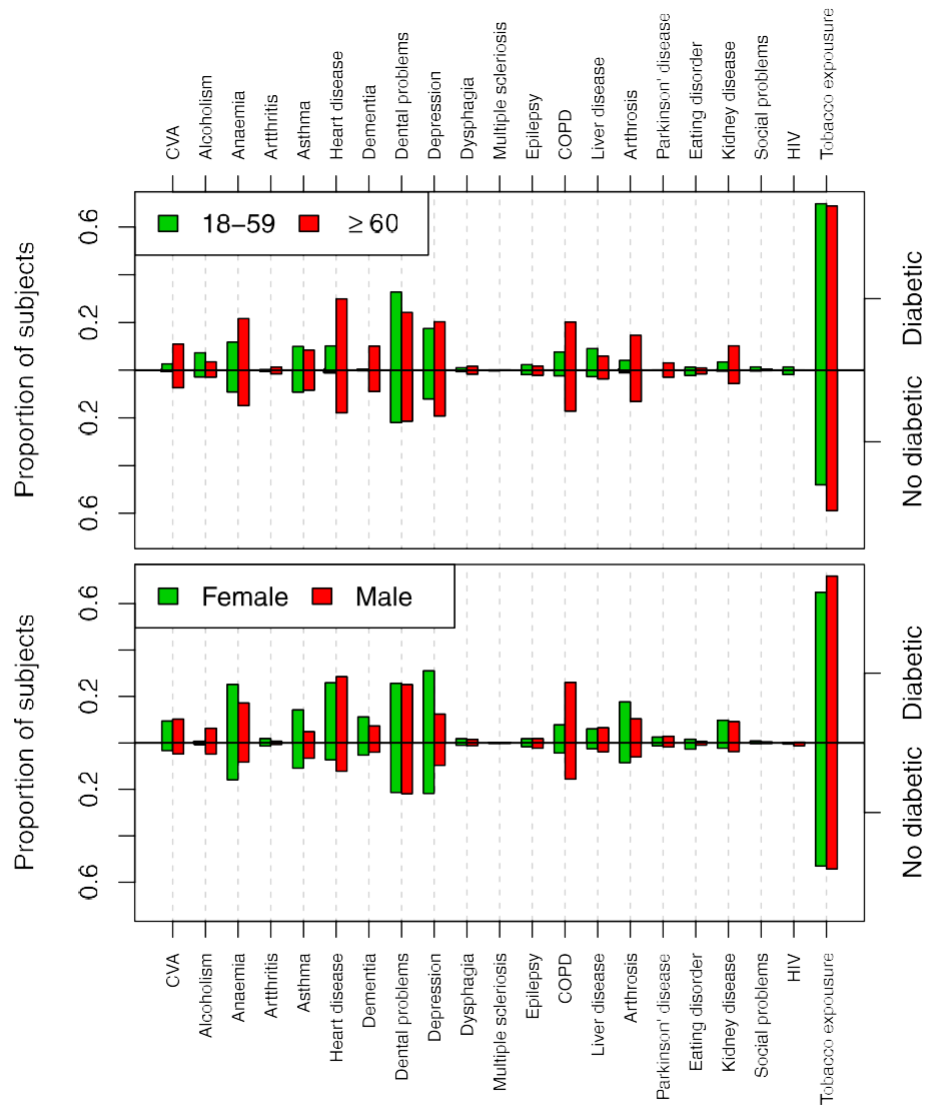


Fig. 1 'Differences between diabetic and no diabetic by sex and age.' In this figure you can see the proportion of subjects who had every risk factor in each group: diabetic and no diabetic; by sex and age

with diabetes [9, 30]. Periodontal disease is a present factor and a risk factor for a worse trajectory of type II diabetes [31]. In addition, poor oral hygiene is related to the occurrence of CAP [32].

In non-diabetic patients who develop CAP almost one third had one more risk factor, but in diabetic patients with CAP usually have 2 or more other risk factors associated. They are complex patients with multimorbidity [33] who require personalized care [34] developed for them [35].

The coexistence of chronic pathologies in the same patient reduces their immune system's strength, making them more susceptible to suffering a second case of CAP [36] because the risk of CAP increases with the presence of chronic diseases [37], producing a cumulative risk effect

[38]. This reflects the clear importance of immunization in these patients [39] to prevent hospitalizations because patients with diabetes have a higher risk of hospital admission due to CAP [5, 40].

Finally, it is important to know the comorbidities and smoking and alcohol habits of the patients because bacterial aetiologies can differ based on these personal factors [41]. This influences treatment choices and therefore the patient's prognosis and recovery from CAP.

The present study has potential limitations. We include diabetes type I and II and we did not consider patient treatment variables in order to indirectly stratify the degree of diabetic control that could have an influence in CAP [42, 43]. However, the BIFAP is one of the largest PC databases available [18], and the large sample of patients

and variables available through it provides a good representation of the current population of diabetics who have had their first episodes of pneumonia in the context of a PC setting. This greatly strengthens the study.

### Conclusions

Patients with diabetes who developed an episode of CAP are male over 60 years old and have more risk factors associated than those patients without diabetes who suffer

from CAP. Diabetes and those other risk factors associated could be reduced with an appropriate intervention, including vaccination to prevent the first and successive CAP episodes and the subsequent hospitalization in severe cases.

The burden of associated factors in patients with diabetes can produce an accumulation of risk. Health care professionals should know this for treating and control these patients in order to avoid complications.

### Appendix

Table 1 Distribution of the variables in patients with and without diabetes

	Total (n = 51,185)	No diabetic (n = 43,173)	Diabetic (n = 8012)	P-value
Sex (%)				
Male	24,760 (48.4%)	21,502 (49.8%)	3258 (40.7%)	< 0.001
Female	26,425 (51.6%)	21,671 (50.2%)	4754 (59.3%)	
Age median (IQR)	63.8 (44.7; 79.0)	60.1 (42.1; 77.4)	76.1 (66.0; 83.0)	< 0.001
Age category (%)				
18–59	22,623 (44.2%)	21,513 (49.8%)	1110 (13.9%)	< 0.001
60≤	28,562 (55.8%)	21,660 (50.2%)	6902 (86.1%)	
CVA (%)	2545 (5.0%)	1751 (4.1%)	794 (9.9%)	< 0.001
Alcoholism (%)	1563 (3.1%)	1241 (2.9%)	322 (4.0%)	< 0.001
Anaemia (%)	6859 (13.4%)	5222 (12.1%)	1637 (20.4%)	< 0.001
Arthritis (%)	546 (1.1%)	451 (1.0%)	95 (1.2%)	0.285
Asthma (%)	4480 (8.8%)	3788 (8.8%)	692 (8.6%)	0.706
Heart disease (%)	6424 (12.6%)	4226 (9.8%)	2198 (27.4%)	< 0.001
Dementia (%)	2724 (5.3%)	2013 (4.7%)	711 (8.9%)	< 0.001
Dental problems (%)	11,381 (22.2%)	9352 (21.7%)	2029 (25.3%)	< 0.001
Depression (%)	8404 (16.4%)	6803 (15.8%)	1601 (20.0%)	< 0.001
Dysphagia (%)	625 (1.2%)	497 (1.2%)	128 (1.6%)	0.001
Multiple sclerosis (%)	91 (0.2%)	81 (0.2%)	10 (0.1%)	0.280
Epilepsy (%)	1009 (2.0%)	864 (2.0%)	145 (1.8%)	0.277
COPD (%)	5812 (11.4%)	4322 (10.0%)	1490 (18.6%)	< 0.001
Liver disease (%)	1891 (3.7%)	1384 (3.2%)	507 (6.3%)	< 0.001
Arthrosis (%)	4219 (8.2%)	3151 (7.3%)	1068 (13.3%)	< 0.001
Parkinson's disease (%)	877 (1.7%)	660 (1.5%)	217 (2.7%)	< 0.001
Eating disorder (%)	897 (1.8%)	814 (1.9%)	83 (1.0%)	< 0.001
Kidney disease (%)	2075 (4.1%)	1323 (3.1%)	752 (9.4%)	< 0.001
Social problems (%)	157 (0.3%)	110 (0.3%)	47 (0.6%)	< 0.001
HIV	419 (0.8%)	401 (0.9%)	18 (0.2%)	< 0.001
Tobacco exposure (%)	28,700 (56.1%)	23,173 (53.7%)	5527 (69.0%)	< 0.001
Number of risk factors (%)				< 0.001
0	9628 (18.8%)	9106 (21.1%)	522 (6.5%)	
1	15,236 (29.8%)	13,498 (31.3%)	1738 (21.7%)	
2	12,336 (24.1%)	10,231 (23.7%)	2105 (26.3%)	
3	7675 (15.0%)	5927 (13.7%)	1748 (21.8%)	
> 3	6310 (12.3%)	4411 (10.2%)	1899 (23.7%)	



#### Abbreviations

BIFAP: Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria); CAP: Community Acquired Pneumonia; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CVA: Cerebrovascular Accident; HIV: Human Immunodeficiency Virus; PC: Primary Care

#### Acknowledgements

NEUMOEXPERTOS group is national working group on pneumonia prevention endorsed by the Healthcare Research Institute of Santiago de Compostela (Spain) and consisting of: F. Martín-Torres, D. Vargas, E. Mascarós, E. Redondo, J.L. Díaz-Maroto, M. Linares-Rufo, A. Gil, J. Molina, D. Ocaña, I. Rivero-Calle.

The data analysed for this publication is part of the BIFAP database, managed by the Spanish Agency of Medicines and Sanitary Products (AEMPS). The results, discussion and conclusions of this study are those perceived by the authors only and do not represent in any way the position of the AEMPS on this subject.

The authors are grateful for the excellent collaboration of family physicians and primary care pediatricians who participated in BIFAP. They would also like to acknowledge the assistance from the BIFAP team at the AEMPS, and especially recognise the work of Mónica Ríos Martínez, María Consuelo Huerta Álvarez and Cristina Amil Bastardo.

#### Authors' contributions

LAF, AGM, RGP, FMT participated on the conception and design of the study. IRC, JPS and FMT participated on the acquisition of data. LAF, JPS and MCS analyzed and interpreted the patient data. LAF was a major contributor in writing manuscript. AGM y RGP supervised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

This study has been sponsored by an unrestricted grant from Pfizer to the Rey Juan Carlos University. The sponsor had no role in the design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

#### Availability of data and materials

Most of the data generated or analysed during this study are included in this published article [and its additional file], although restrictions apply to the availability of some data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of BIFAP database.

#### Ethics approval and consent to participate

The information contained in BiFAP is completely anonymous and includes no data that could identify patients, doctors or centres, ensuring full confidentiality. The Data Protection Agency considers that BiFAP meets the requirements of Law 14/2007 (adopted on July 3) on Biomedical Research regarding the protection of personal data and privacy. The Galician Research Ethics Committee granted permission for the study (Registration number 2014/623).

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

FMT is editor at BMC Inf Dis and has received research grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker and for conducting vaccine trials from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer, Novartis, and MedImmune Inc. IRC has received grants for attending to a conference from GlaxoSmithKline. AGM and RGP have received research grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker from Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer and Novartis. None declared for the rest of the authors.

#### Author details

<sup>1</sup>Epidemiology of Infectious Diseases, Rey Juan Carlos University, Avda. Atenas s/n, CP, 28922 Alcorcón, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Genetics, Vaccines, Infections and Pediatrics Research Group (GENVIP), Healthcare Research Institute of

Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>3</sup>Spa Genetics, Vaccines, Infections and Pediatrics Research Group (GENVIP), Healthcare Research Institute of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>4</sup>Area of Preventive Medicine & Public Health, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain.

Received: 13 April 2019 Accepted: 9 October 2019

Published online: 15 November 2019

#### References

- Global Health Observatory. WHO | Top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
- Niederman M, Luna C. Community-Acquired Pneumonia Guidelines: A Global Perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 20 de junio de 2012;33(03): 298–310.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. University of Washington. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. 2016 [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study *Hum Vaccin Immunother*. 2016;0(0):1–6.
- Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Strutton D, Powers JH. Community-Acquired Pneumonia: symptoms and burden of illness at diagnosis among US adults aged 50 years and older. *Patient*. 3 de junio de 2013;6(2):125–134.
- Federación Internacional de Diabetes. *Diabetes Atlas*. 8ª. Bruselas; 2017. 143 p.
- Ministerio de Ciencia e Innovación. Sociedad Española de Diabetes, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. [di@bet.es](mailto:di@bet.es). Barcelona; 2011.
- Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis*. 2016;16(645):1–8.
- Saiz LC, Garjon J, Gorriño J, Erviti J, Gil-García MJ, Martín-Merino E. Validation and incidence of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes in the BIFAP database. *Epidemiol Infect*. 2017;145(14): 3056–64.
- Martins M, Boavida JM, Raposo JF, Froes F, Nunes B, Ribeiro RT, et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4:e000181.
- Blasi F, Akova M, Bonanni P, Dartois N, Sauty E, Webber C, et al. Community-acquired pneumonia in adults: highlighting missed opportunities for vaccination. *Eur J Intern Med* enero de 2017;37:13–8.
- Shaw RJ, McDuffie JR, Hendrix CC, Edie A, Lindsey-Davis L, Nagi A, et al. Effects of Nurse-Managed Protocols in the Outpatient Management of Adults With Chronic Conditions. *Ann Intern Med*. 15 de julio de 2014;161(2): 113–121.
- Martín-Fernández J, del Cura-González MI, Gómez-Gascón T, Fernández-López E, Pajares-Carabajal G, Moreno-Jiménez B. Satisfacción del paciente con la relación con su médico de familia: un estudio con el Patient-Doctor Relationship Questionnaire. *Aten Primaria*. 2010;42(4):196–203.
- Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Rodríguez A, et al. Guía multidisciplinaria para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin*. 2013; 140(5):223.e1–223.e19.
- National Institute for Health and Care Excellence. *Pneumonia (including community acquired pneumonia)*. Nice. 2014;12(5):593.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.bifap.org/>
- Ruigómez A, Brauer R, Rodríguez LAG, Huerta C, Requena G, Gil M, et al. Ascertainment of acute liver injury in two European primary care databases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(10):1227–35.
- Herrero Gil AM, Pinillos Robles J, Sabio Repiso P, Martín Maldonado JL, Garzón González G, Gil de Miguel Á. Tendencias sobre los parámetros del grado de control de los pacientes con diabetes tipo 2 desde el año 2010 al

- año 2015. Aten Primaria. 2017. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.04.002>.
20. Bralić Lang V, Bergman Marković B. Prevalence of comorbidity in primary care patients with type 2 diabetes and its association with elevated HbA1c: A cross-sectional study in Croatia. *Scan J Prim Heal Care*. 2 de enero de 2016;34(1):66–72.
  21. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid; 2017.
  22. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, et al. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013097.
  23. Menéndez R, Pablo P, Pérez-trallero E, Uranga A, Méndez R, Cilloniz C, et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. *CAPA study Vaccine*. 2017;35:5264–70.
  24. Dewaters AL, Chansard M, Anzueto A, Pugh MJ, Mortensen EM. The association between major depressive disorder and outcomes in older veterans hospitalized with pneumonia. *Am J Med Sci*. 2018;355(1):21–6.
  25. Yende S, Van Der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax*. 2010;65(10):870–7.
  26. Díaz-Maroto J. Pronóstico y Mortalidad de la neumonía [Internet]. 2017 [citado 4 de junio de 2018]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/2017/05/17/pronostico-y-mortalidad-de-la-neumonia/>
  27. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 23 de enero de 2015; 34(1):19–31.
  28. Nuorti J, Butler J, Farley M, Harrison L, McGeer A, Kolczak M, et al. Active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681–9.
  29. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Sansores R, Riesco Miranda JA, Guerrero Benavides A, Luhning S, et al. Documento de consenso SEPAR-ALAT sobre vacunación antineumocócica en fumadores. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51(7):350–4.
  30. Torres A, Peetermans WE, Viegi GBF. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11): 1057–65.
  31. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):27–32.
  32. Rodríguez F, Duran A, Muñoz Z, Boixeda R, Vicente V, Almirall J, et al. Oral health and risk of pneumonia in asthmatic patients with inhaled treatment. *Med Clin (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.024>.
  33. France EF, Wyke S, Gunn JM, Mair FS, Mclean G, Mercer SW. Multimorbidity in primary care: *Br J Gen Pr*. 2012:e297–307.
  34. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015;350.
  35. Prados-Torres A, del Cura-González I, Prados-Torres D, López-Rodríguez JA, Leiva-Fernández F, Calderón-Larrañaga A, et al. Effectiveness of an intervention for improving drug prescription in primary care patients with multimorbidity and polypharmacy: study protocol of a cluster randomized clinical trial (multi-PAP project). *Implement Sci*. 2017;12(54):1–10.
  36. Campbell JI, Kanters S, Bennett JE, Thorlund K, Tsai AC, Mills EJ, et al. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *OFID*. 2015;2(Suppl 1):1–8.
  37. Shea K, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh R, Stratton D, Pelton S. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024.
  38. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984–9.
  39. Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis*. 2015; 37:30–5.
  40. Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(1):42–50.
  41. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472–9.
  42. Gorricho J, Garjón J, Alonso A, Celaya MC, Saiz LC, Erviti J, et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2034–44.
  43. Hirata Y, Tomioka H, Sekiya R, Yamashita S, Kaneda T, Kida Y, et al. Association of hyperglycemia on admission and during hospitalization with mortality in diabetic patients admitted for pneumonia. *Intern Med*. 2013; 52(21):2431–8.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)



**5.2. Artículo original 2: Incidence, mortality, and lethality of hospitalizations for community-acquired pneumonia with comorbid cardiovascular disease in Spain (1997-2015)**

**Revista:** BMC Infectious Diseases

**Año de publicación:** 2020

**Factor de impacto:** 3,09

**DOI:** 10.1186/s12879-020-05208-y

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Incidence, mortality, and lethality of hospitalizations for community-acquired pneumonia with comorbid cardiovascular disease in Spain (1997–2015)

Loreto Arias-Fernández<sup>1</sup>, Ruth Gil-Prieto<sup>2\*</sup> and Ángel Gil-de-Miguel<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** The probability of hospitalization in patients suffering from community-acquired pneumonia (CAP) with an underlying comorbidity, such as a cardiac pathology, is 73-fold higher than that in CAP patients without a comorbidity. Although previous studies have investigated patients with cardiac events and pneumonia, they have not studied the burden of disease in depth at the population level. The objective of this study is to provide population-level data on patients  $\geq 60$  years old who were hospitalized with pneumonia with comorbid cardiovascular disease (CVD) in Spain over a period of 19 years (1997–2015).

**Methods:** This is a retrospective study based on a minimum basic data set (MBDS). The following variables were collected: age, sex, re-admission (yes/no), hospital stay (days), and other diagnoses. Hospitalization rate (per 100,000 inhabitants), mortality rate (per 100,000 inhabitants), and lethality rate (%) were obtained, and the 95% confidence interval of each rate was calculated. Analyses were stratified by age (categorized into 4-year intervals), sex, and year of admission. Differences were assessed for significance with the chi-squared test for proportions and the Poisson model for rates. Logistic regression was run with in-hospital survival as the dependent variable and sex, age, year of admission, and re-admission (yes/no) as the independent variables. The level of significance was  $p < 0.005$ .

**Results:** The total number of patients  $\geq 60$  years old hospitalized for pneumonia with comorbid CVD was 99,346. The rates of hospitalization, mortality, and lethality increased significantly with age over the 19 years. Men had higher rates of hospitalization and mortality. The probability of a patient with CAP and CVD dying was correlated with male sex, older age, hospital re-admission, and having been hospitalized earlier in the study period.

**Conclusions:** Community-acquired pneumonia with comorbid cardiovascular disease continues to be a major cause of hospitalization in Spain, especially in the elderly population, making it necessary to develop more preventive strategies for this group of patients.

**Keywords:** Pneumonia, Hospitalization, Cardiovascular disease

\* Correspondence: [ruth.gil@urjc.es](mailto:ruth.gil@urjc.es)

<sup>2</sup>Area of Preventive Medicine & Public Health, Rey Juan Carlos University, Avda. Atenas s/n, 28922 Alcorcón (Madrid), Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Background

Lower respiratory tract diseases are the fourth leading cause of death in the world [1]. Pneumococcal pneumonias accounted for more than 20% of lower respiratory-related diseases in 2013 [2] and represented the third-leading cause of years of life lost adjusted for disability [3]. This problem is particularly pertinent in people  $\geq 65$  years of age [4], for whom there is also a higher health expenditure when treating community-acquired pneumonia (CAP) [5]. The probability of hospitalization in patients suffering from CAP with an underlying comorbidity in the form of a cardiac, respiratory, or metabolic pathology is 73-fold higher than that in CAP patients without a comorbidity [6].

The main causes of mortality worldwide are ischaemic cardiomyopathy and stroke [7]. In Spain, diseases of the circulatory system were the main cause of death in 2016 [8]. Cardiac events in patients with CAP are significantly associated with in-hospital mortality [9], a longer hospital stay, and more severe CAP [10]. Furthermore, CAP can exacerbate or cause cardiovascular complications [11], and cardiac markers are predictors of mortality in patients hospitalized for CAP [12]. In addition to CAP in general, pneumococcal pneumonia confers an increased risk of having a cardiac event [13]. Furthermore, cardiovascular disease (CVD) is a risk factor for CAP [14, 15].

Population databases are useful for establishing disease burden because they have a complete and standardized collection of hospitalization records. The Spanish National Discharge Database has proven to be a reliable tool for studying the hospitalization load for CAP [16, 17].

Previous studies have investigated patients with cardiac events and pneumonia, but the burden of disease at the population level has not been studied in depth [18]. The objective of this study is to provide population data on the hospitalization burden of CAP with comorbid CVD in Spain over a period of 19 years (1997–2015).

## Methods

This is a retrospective study based on a minimum basic data set (MBDS) and supported by the Ministry of Health of Spain. This system used the International Classification of Diseases (ICD-9-CM) and covered approximately 98% of public hospitals and some private hospitals. The public health care system covers 99.5% of the Spanish population, making it a representation of people hospitalized at the state level. The MBDS has been validated with regard to data quality and overall methodology by the Ministry of Health of Spain [19, 20].

All hospital admissions of patients aged 60 years and older for all causes, with pneumonia (ICD-9-CM 480–486) in the principal diagnostics position at admission and at least one diagnosis of cardiovascular disease, occurring between 1st January 1997 and 31st December

2015 in Spain were obtained from the MBDS. The eligible CVDs are listed in Table 1 and were based on their use by other authors [21].

The following variables were collected: age, sex, re-admission (yes/no), hospital stay (days), other diagnoses (up to 13 additional diagnostic positions) and outcome (discharge/death). Re-admission was defined as “being re-admitted to the hospital with the same principal diagnostic code at admission within 30 days of being discharged.” Absolute (n) and relative (%) frequencies were calculated for the number of hospitalizations per year, sex, re-admission, and death. The mean and standard deviation (SD) of age, hospital stay, and number of diagnoses were calculated. The rate of hospitalization (per 100,000 inhabitants), in-hospital mortality rate (per 100,000 inhabitants), and in-hospital lethality rate (% of hospitalizations) were calculated, and corrected population data from the municipal records, extracted from the National Institute of Statistics ([https://ine.es/dyngs/INE-base/en/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254734710984](https://ine.es/dyngs/INE-base/en/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984), accessed on 28 April 2020), were used as the denominator for the hospitalization and mortality rates. The 95% CI of each rate was calculated. The results were stratified by sex, age (categorized into 4-year intervals), and year of admission. Significant differences were analysed with the chi-squared test for proportions and the Poisson model for rates during the period studied. Logistic regression was performed with in-hospital survival as the dependent variable and sex, age, year, and re-admission as independent variables. The level of significance was  $p < 0.05$ .

For the statistical analysis, we used SPSS v.22 software (IBM Corp., New York, USA).

The personal information of each subject was delivered to the researchers anonymously, impeding the traceability of the subject, in strict adherence to Spanish and European legislation. The present project received a waiver from the local ethics committee, Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos, which ruled that no formal ethics approval was required.

## Results

The total number of patients  $\geq 60$  years old with CVD who were hospitalized for pneumonia was 99,346 in the study period. A total of 60.7% were male, and the average age was 79.80 years (SD: 8.26), which was distributed as follows: 60–64 years, 4.5%; 65–69 years, 7.9%; 70–74 years, 13.7%; 75–79 years, 20%; 80–84 years, 22.9%; and  $\geq 85$  years, 30.9%. The average length of hospital stay was 11.23 days (SD: 10.5), and 12.6% were re-admitted 30 days after discharge. Overall, 13.8% of patients died, reaching 17.7% of patients when counting re-admissions. A total of 75.7% of patients had pneumococcal pneumonia (ICD-9 CM: code 481) in the principal diagnostic

Table 1 Definition of cardiovascular diseases used according to the ICD 9 CM

Acute rheumatic fever (390–392)
390: Rheumatic fever without involvement of the heart
391: Rheumatic fever with involvement of the heart (391.0–391.9)
392: Rheumatic chorea (392.0–392.9)
Chronic rheumatic heart disease (393–398)
393: Chronic rheumatic pericarditis
394: Mitral valve diseases (394.0–394.9)
395: Aortic valve diseases (395.0–395.9)
396: Diseases of the mitral and aortic valves (396.0–396.9)
397: Diseases of other structures of the endocardium (397.0–397.9)
398: Other rheumatic heart disease (398.0–398.99)
Hypertensive disease
402: Hypertensive heart disease (402.0–402.91)
403: Hypertensive kidney disease (403.0–403.9)
404: Hypertensive kidney and heart disease (404.0–404.9)
Ischaemic heart disease (410–414)
410: Acute myocardial infarction (410.0–410.9)
411: Another form of acute and subacute ischaemic heart disease (411.0–411.89)
412: Old myocardial infarction
413: Angina pectoris (413.0–413.9)
414: Other forms of chronic cardiac ischaemic disease (414.0–414.19)
Pulmonary circulation disease (415–417)
415: Acute pulmonary heart disease (415.0–415.19)
416: Chronic pulmonary heart disease (416.0–416.9)
417: Other pulmonary circulation diseases (417.0–417.9)
Other forms of heart disease
420: Acute pericarditis (420.0–420.99)
421: Acute and subacute endocarditis (421.0–421.9)
422: Acute myocarditis (422.0–422.99)
423: Other pericardial diseases (423.0–423.9)
424: Other endocardial diseases (424.0–424.99)
425: Cardiomyopathy (425.0–425.9)
428: Heart failure (428.0–428.9)
429: Complications and poorly defined descriptions of heart disease (429.0–429.9)
Cerebrovascular disease
430: Subarachnoid Haemorrhage
431: Intracerebral haemorrhage
432: Other nonspecific intracranial haemorrhages (432.0–432.9)
433: Stenosis and occlusion of the pre-cerebral arteries (433.0–433.9)
434: Occlusion of the cerebral arteries (434.0–434.9)
436: Acute but poorly defined cerebrovascular disease
437: Other and poorly defined cerebrovascular diseases (437.0–437.9)
438: Late effects of cerebrovascular disease (438.0–438.9)

Table 1 Definition of cardiovascular diseases used according to the ICD 9 CM (*Continued*)

Disease of the arteries, arterioles and capillaries
440: Atherosclerosis (440.0–440.9)
441: Aneurysm and aortic dissection (441.0–441.9)
444: Arterial embolism and thrombosis (444.0–444.9)
446: Polyarteritis nodosa and related conditions (446.0–446.7)
447: Other alterations of the arteries and arterioles (447.0–447.9)

position. The mean number of diagnoses present was 8.47 (3.03) per patient.

The annual global hospitalization rate due to CAP with comorbid CVD was 55.27 (95% CI: 54.92–55.61) hospitalizations per 100,000 inhabitants, reaching 30,739 hospitalizations in the age group of  $\geq 85$  years. The annual global in-hospital mortality rate was 32.71 (95% CI: 32.16–33.26) deaths per 100,000 inhabitants, reaching 656.50 deaths per 100,000 inhabitants in those over 85 years. The global annual in-hospital lethality rate was 13.81% (95% CI: 13.60–14.02), with the highest rate at 19.53% in the age group older than 85 years.

Table 2 shows the rates of hospitalization and mortality per 100,000 inhabitants and the lethality rate (%) by age and sex. Rates increase significantly with age. The mortality and hospitalization rates were significantly higher in men in all age groups ( $p < 0.001$ ), although the lethality rate showed no sex differences.

Figure 1 shows the time trend of incident hospitalizations due to CAP and its associated mortality rates stratified by sex. Using a linear approximation in Poisson rate regression, the declining trend in hospitalizations was similar for men and women (men: -2.3% (RR 0.98, 0.975–0.978) and women -2.2% (RR = 0.98, 0.976–0.980) per year). A similar trend was observed for the mortality rate. Using a linear approximation in Poisson rate regression, the declining trend in mortality was 4% for men (RR 0.96, 0.956–0.964) and 3.4% for women (RR = 0.97, 0.961–0.970) per year.

Figure 2 shows the hospitalization rate according to age group over the 19-year study period. An increase was seen in all age groups between 2007 and 2010, then a decrease until 2014, followed by an increase again in 2015. Using a linear approximation in Poisson rate regression, the declining trend in hospitalizations was significantly modified by age group ( $p_{\text{INT}} < 0.001$ ), with lower reductions in hospitalizations by year as age increased, ranging from a -3.5% reduction in the youngest age group [60,65) to a -1.3% reduction in the oldest age group [85+).

Death during hospitalization was significantly associated with age in years (OR = 1.05, 95% CI: 1.41–2.19) and readmission to the hospital within 30 days (OR = 1.70, 95% CI: 1.62–1.79); moreover, it was

Table 2 HR, MR, and LR distribution by sex and age group

	Hospitalization rate/100,000 inhabitants (95% CI)	Mortality rate/100,000 inhabitants (95% CI)	Lethality rate/% (95% CI)
<b>Men</b>			
60–64 years	16.5 (15.94–17.07)	1.24 (1.08–1.39)	7.49 (6.59–8.39)
65–69 years	32.07 (31.24–32.89)	2.71 (2.47–2.95)	8.44 (7.72–9.16)
70–74 years	62.52 (61.27–63.77)	6 (5.61–6.39)	9.60 (9.01–10.18)
75–79 years	108.72 (106.87–110.57)	12.81 (12.18–13.45)	11.78 (11.24–12.33)
80–84 years	173.25 (170.33–176.16)	24.55 (23.46–25.65)	14.17 (13.59–14.76)
≥ 85 years	283.23 (278.66–287.8)	56.24 (54.2–58.27)	19.85 (19.21–20.50)
<b>Total</b>	<b>76.64 (76.03–77.25)</b>	<b>10.26 (10.04–10.48)</b>	<b>13.39 (13.11–13.66)</b>
<b>Women</b>			
60–64 years	5.46 (5.15–5.77)	0.33 (0.26–0.41)	6.09 (4.72–7.46)
65–69 years	10.16 (9.72–10.6)	0.79 (0.67–0.91)	7.75 (6.6–8.9)
70–74 years	21.31 (20.65–21.97)	1.9 (1.7–2.1)	8.92 (8.03–9.8)
75–79 years	39.84 (38.88–40.8)	4.28 (3.97–4.6)	10.75 (10.01–11.5)
80–84 years	72.91 (71.42–74.4)	10.07 (9.51–10.62)	13.81 (13.1–14.51)
≥ 85 years	140.15 (137.98–142.32)	26.96 (26.01–27.91)	19.24 (18.63–19.85)
<b>Total</b>	<b>38.65 (38.26–39.03)</b>	<b>5.59 (5.44–5.74)</b>	<b>14.46 (14.12–14.81)</b>
<b>Age groups</b>			
60–64 years	10.78 (10.47–11.1)	0.77 (0.68–0.85)	7.13 (6.37–7.88)
65–69 years	20.47 (20.01–20.92)	1.69 (1.56–1.82)	8.26 (7.65–8.87)
70–74 years	39.93 (39.27–40.6)	3.75 (3.55–3.96)	9.4 (8.91–9.89)
75–79 years	68.98 (68.03–69.94)	7.89 (7.57–8.22)	11.44 (11–11.88)
80–84 years	111.25 (109.8–112.69)	15.6 (15.06–16.14)	14.03 (13.57–14.48)
≥ 85 years	184.88 (182.82–186.95)	36.11 (35.2–37.02)	19.53 (19.09–19.98)
<b>Total</b>	<b>55.27 (54.92–55.61)</b>	<b>7.63 (7.5–7.76)</b>	<b>13.81 (13.6–14.02)</b>

inversely associated with being female (OR = 0.94, 95% CI: 0.90–0.98) and the year of hospitalization (OR = 0.97, 95% CI: 0.97–0.98).

## Discussion

This study evaluated the burden of hospitalizations for pneumonia with CVD at the population level in patients older than 60 years in Spain and confirmed the high burden of the disease in this risk group. Each year, on average, 55 out of 100,000 inhabitants older than 60 years of age were hospitalized for CAP with a comorbid CVD diagnosis in Spain. Using a linear time trend, a 2% reduction in hospitalization rates could be observed, a tendency more pronounced in the younger age group of 60–65-year-olds.

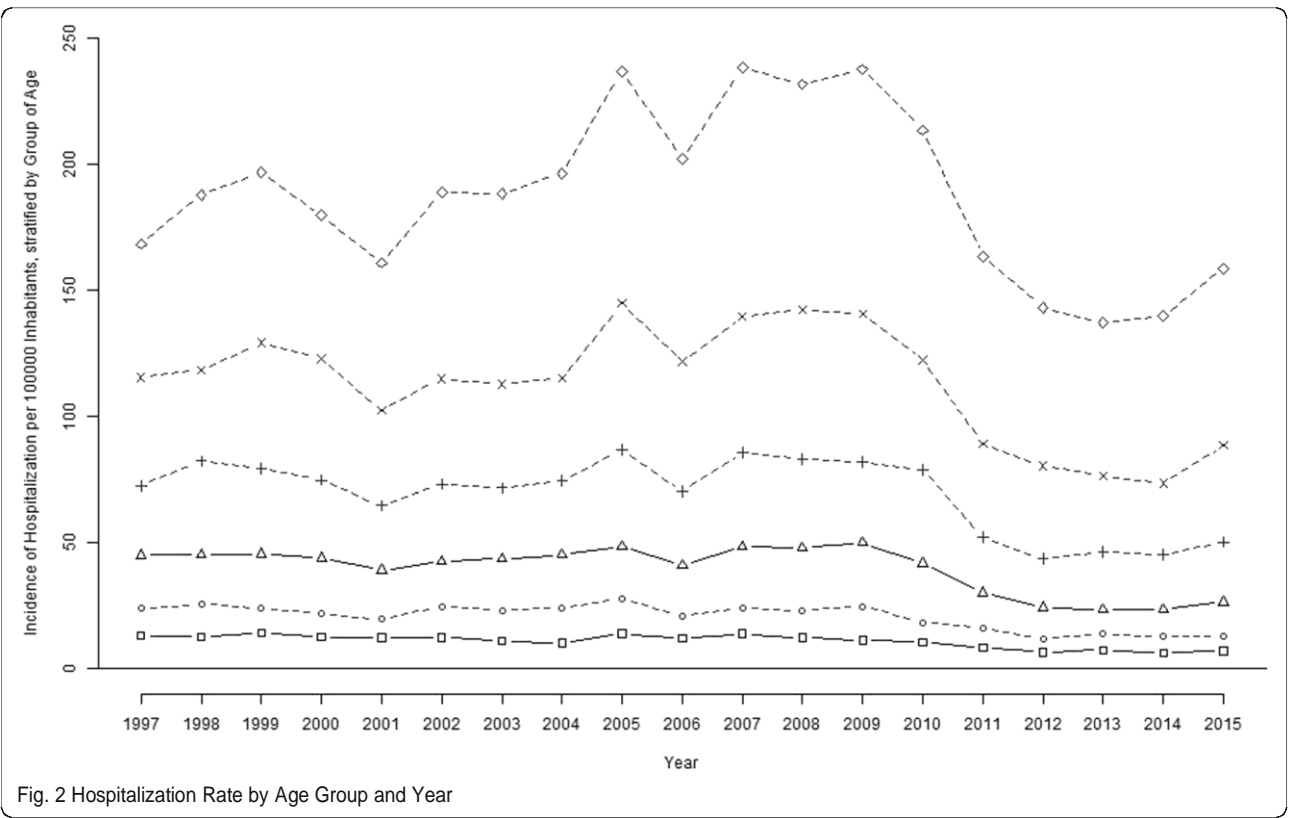
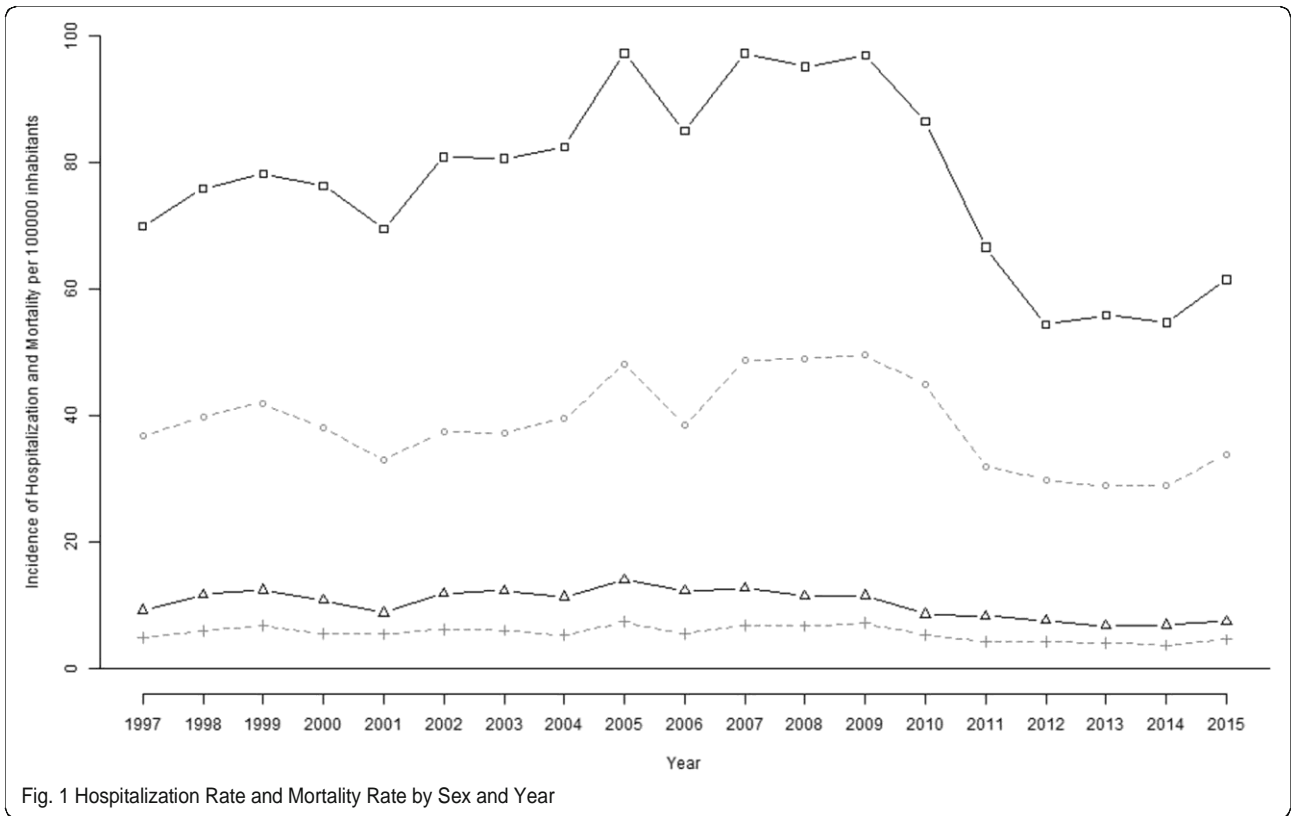
In the period described, there were many hospitalizations for CAP with comorbid CVD in people over 60 years of age, and the group older than 85 made up almost a third of them. This is important because the population of Spain is ageing overall, and its life expectancy is increasing. Hospitalized older people also present with complications that negatively affect their health and later recovery [20], especially patients with risk factors

such as CVD. The average hospital stay was 11 days, and the average length of stay is an independent risk factor for death [21], so CVD patients are especially sensitive to the complications of pneumonia.

Three-quarters of the pneumonia cases were pneumococcal pneumonia, which was in line with earlier data [22]. For CAP, diagnosis 481 is the most sensitive, regardless of the diagnostic position [23]. When analysing the rates by sex, higher rates were observed in men, in agreement with the literature that uses the same data source [24], and are probably related to aspects of lifestyle, since CVD is associated with unhealthy lifestyle habits such as smoking, which is more common in men in Spain [25]. In addition, the second-leading cause of death in men is CVD, and the mortality rate from pneumonia is higher in men [25].

When our population was stratified by age, age was a risk factor for hospitalization and in-hospital death. This is consistent with the report that the highest percentage of deaths from pneumonia and influenza occur in people older than 75 years in Spain [25].

Between 2007 and 2010, there was an increase in HR, probably related to the fact that these were the years





under study in which Spain had the greatest economic inequality in the population related to the economic crisis [26]. Specifically, in 2009, peak hospitalization occurred at all ages, a fact that may also be related to pandemic influenza A (H1N1) [27]. This increase in HR by year has also been seen in other studies of CAP in patients hospitalized in Spain [28]. There was also a decrease in 2006, probably related to the fact that this year was the hottest in the period according to the annual climatological summary of the State Meteorological Agency (Spanish Government) [29]. Finally, there was a hint of an increase in 2015 that must be given considerable attention, which makes it clear that CAP with comorbid CVD is not a thing of the past and that we should continue monitoring and studying it to protect our vulnerable population in the final stages of life.

The risk of death during hospitalization was significantly increased for men, which was consistent with the increased rate of lethality in men in our study for every age group; increased with re-admission, related to hospital stay, specifically in people older than 60 years with CAP, reducing the quality of life [30] and therefore raising the probability of being re-admitted in worse baseline condition; and finally, increased with previous admission within this period of 19 years, which can probably be explained by the improvement of health systems in our environment during this period.

This study has some limitations derived from the use of the MBDS. Reliability depends on the quality of the discharge report and clinical history, as well as on the variables of the coding process. To mitigate this variability, quality controls have been performed to evaluate the MBDS validity, and the coding process has improved since 2001. A strength is that the MBDS allowed us to carry out a complete follow-up over time for the entire population of Spain and has been used by several authors [16, 28, 31]. Specific data about bacteriological confirmation are not available within the CMBD, but a previous study assessing the accuracy of ICD-9-CM for pneumococcal pneumonia has shown high sensitivity and specificity for code 481 [23]. The use of ICD9 codes for the diagnosis of CVD and pneumonia from administrative databases could also be a limitation regarding sensitivity and specificity. However, in general, discharge diagnosis codes have proven to have a high positive predictive value (PPV) for identifying hospitalizations for common, serious infections among middle-aged and older adults [32], particularly in a setting such as Spain, where the reimbursement of physicians is not linked to the disease being treated and its severity.

The epidemiology and the rates reflected in this study of patients hospitalized with CAP and comorbid CVD reflect the need to develop and evaluate preventive measures such as vaccination for CAP in risk groups along

with other vaccines, such as that against influenza, to achieve an effect in patients who are most affected by CAP, older patients, and those with CVD.

In the immunization schedule for individuals of all ages, the Spanish Ministry of Health recommends vaccination against pneumococcal infection in older people, preferably maintaining the strategy agreed upon by the Interterritorial Council of the National Health System since 2004 consisting of systematic vaccination from 65 years of age with VNP23 and not recommending periodic booster doses except in certain risk situations. The same document also refers to the VNC13 conjugate vaccine and indicates it for risk groups in the adult population and acknowledges that some autonomous regions have other alternative strategies for use of the 13v conjugate vaccine. In this sense, Madrid in 2016, and La Rioja, Asturias, Castilla y León, Galicia and Andalusia decided to apply more extensive indications of this vaccine both according to age and/or the presence of associated chronic diseases, maintaining the sequential pattern of the 13v conjugate vaccine followed by the 23v polysaccharide vaccine for risk groups [33–41].

Our results support the recommendation of experts in that an important potential to reduce CAP hospitalizations in patients with a concomitant CVD diagnosis still exists.

## Conclusions

The rates of hospitalization, mortality, and lethality increased significantly with age during the 19 years of this survey. Men had higher hospitalization and mortality rates. In-hospital death in patients with CAP and CVD was correlated with male sex, older age, and re-admission.

Community-acquired pneumonia with comorbid cardiovascular disease continues to be a major cause of hospitalization in Spain, especially in the elderly population, making it necessary to develop more preventive strategies for this group of patients.

## Abbreviations

CAP: Community-acquired pneumonia; CVD: Cardiovascular disease; HR: Hospitalization rate; MR: Mortality rate; LR: Lethality rate

## Acknowledgements

The results, discussion and conclusions of this study are those perceived by the authors only. The authors thank the Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria for providing the information on which this study is based.

## Authors' contributions

LAF, AGM, and RGP participated in the conception and design of the study. RGP participated in the acquisition of data. LAF and RGP analysed and interpreted the patient data. LAF was a major contributor to writing the manuscript. AGM and RGP supervised the study. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Availability of data and materials

Most of the data generated or analysed during this study are included in this published article [and its additional file], although restrictions apply to the availability of some data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available.

#### Ethics approval and consent to participate

The information contained in the MBDS is completely anonymous and includes no data that could identify patients, doctors, or centres, ensuring full confidentiality. Raw data are freely accessible in the minimum basic data set (MBDS) supported by the Ministry of Health of Spain. The present project received a waiver from the local ethics committee, Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos, which ruled that no formal ethics approval was required.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

AGM and RGP have received research grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker from Sanofi Pasteur MSD, Merck, Sanofi Pasteur, Pfizer and Novartis. None declared for the rest of the authors.

#### Author details

<sup>1</sup>Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Area of Preventive Medicine & Public Health, Rey Juan Carlos University, Avda. Atenas s/n, 28922 Alcorcón (Madrid), Spain.

Received: 8 January 2020 Accepted: 29 June 2020

Published online: 06 July 2020

#### References

- Niedermaier M, Luna C. Community-acquired pneumonia guidelines: a global perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:298–310. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315642>.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2). Global.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. University of Washington. GBD Compare | IHME Viz Hub 2016. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Accedido 28 de noviembre de 2017.
- Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1999;20:563–73. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70236-7](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70236-7).
- Niedermaier MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20:820–37. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(98\)80144-6](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80144-6).
- Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;0:1–6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1143577>.
- OMS | Las 10 principales causas de defunción 2017. <http://origin.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>. Accedido 18 de mayo de 2018.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte. Madrid: Notas de prensa; 2017.
- Cilli A, Cakin O, Aksoy E, Kargin F, Adiguzel N, Karakurt Z, et al. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: a multicenter study. *Clin Respir J*. 2018. <https://doi.org/10.1111/crj.12791>.
- Eman Shebl R, Hamouda MS. Outcome of community-acquired pneumonia with cardiac complications. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64:633–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.03.009>.
- Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology*. 2018;23:250–9. <https://doi.org/10.1111/resp.13233>.
- Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, Rijkers GT, Grutters JC, Ten Berg JM, Noordzij PG, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2017;22:1000–6. <https://doi.org/10.1111/resp.12996>.
- Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:158–65. <https://doi.org/10.1086/518849>.
- Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review of observational studies. *Respiration*. 2017;94:299–311. <https://doi.org/10.1159/000479089>.
- Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis*. 2016;16:1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1974-4>.
- Gil A, San-Martín M, Carrasco PGA. Epidemiology of pneumonia hospitalisations in Spain 1995–1998. *J Inf Secur*. 2002;44:84–7.
- Gil A, Gil R, Oyagüez I, Carrasco PGA. Hospitalisation by pneumonia and influenza in the 50–64 year old population in Spain (1999–2002). *Hum Vaccines*. 2006;2:181–4.
- Klare B, Kubini R, Ewig S. Risk factors for pneumonia in patients with cardiovascular diseases. *Pneumologie*. 2002;56:781–8. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36123>.
- Rodríguez del Águila M, Perea-Milla E, Libroero J, Buzón Barrera M, Rivas Ruiz F. Análisis del control de calidad del Conjunto Mínimo de Datos Básicos de Andalucía en los años 2000 a 2003. Sevilla; 2004.
- Instituto de Información Sanitaria. Metodología de análisis de la hospitalización en el sistema nacional de salud. Madrid: Modelo de indicadores basado en el registro de altas (CMBD) documento base; 2007.
- Ernst JM. Who is at risk for influenza? Using criteria other than age. *Manag Care*. 2000;9:46 48–50, 52–5.
- Rojano I, Luque X, Ferrin PS, Salvà A. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. *Med Clin*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.015>.
- Guevara RE, Butler JC, Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Breiman RF. Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies. *Am J Epidemiol*. 1999;149:282–9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009804>.
- Gil-prieto R, García-garcía L, Álvaro-meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel Á. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine*. 2011;29:412–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.025>.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2017.pdf>.
- Panorama de la sociedad 2014: Indicadores sociales de la OCDE. La crisis y sus consecuencias/Organización de Cooperación y Desarrollo Económico. Madrid: Ministerio de Empleo y Seguridad Social de España. Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones; 2014. p. 152.
- Centro Nacional de Epidemiología. Casos humanos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1). Evolución de la situación en España. *Boletín Epidemiológico Sem*. 2009;17:1–4.
- López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, et al. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2017;7:e013097. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013097>.
- Annual Climatological summaries. Spanish Agency of meteorology. Madrid 2006. Available at URL: [http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumenes\\_climat/anuales/res\\_anual\\_clim\\_2006.pdf](http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes_climat/anuales/res_anual_clim_2006.pdf).
- Mangen MJJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis*. 2017;17:208. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2302-3>.
- Lorente Antoñanzas R, Varona Malumbres JL, Antoñanzas Villar F, Rejas-Gutierrez J. A dynamic model to estimate the budget impact of a pneumococcal vaccination program in a 65 year-old immunocompetent Spanish cohort with 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine. *Rev Esp Salud Pública*. 2016;90:1–12.
- Wiese AD, Griffin MR, Stein CM, Schaffner W, Greevy RA, Mitchel EF Jr, Grijalva CG. Validation of discharge diagnosis codes to identify serious infections among middle age and older adults. *BMJ Open*. 2018;8(6): e020857. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020857>.
- Redondo E, Rivero-Calle I, Mascarós E, Diaz-Maroto JL, Linares M, Gil Á, et al. El nuevo calendario vacunal oficial del adulto no contempla la prevención de la neumonía neumocócica. *Rev Esp Quim*. 2019;32:281–3.

34. González-Romo F, Picazo J, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro M, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quim.* 2017;30:142–68.
35. Gobierno de la Rioja. Vacunación Frente a Enfermedad Neumocócica en Rioja. 2017. [http://www.riojasalud.es/f/rs/docs/INFORMACION\\_NEUMOC%C3%93CICA\\_65A%C3%91\\_MARZO\\_2017.pdf](http://www.riojasalud.es/f/rs/docs/INFORMACION_NEUMOC%C3%93CICA_65A%C3%91_MARZO_2017.pdf).
36. Dirección General de Salud Pública. Programa de Vacunaciones. Actualizaciones en el programa de Vacunaciones de Asturias para el 2018. Available at [http://www.codepa.es/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/65/040918\\_023255\\_3181688223.pdf](http://www.codepa.es/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/65/040918_023255_3181688223.pdf).
37. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Vacinación Antipneumocócica En Adultos. 2017. Available at: [https://www.sergas.es/Saudepublica/Documents/4536/Nota\\_informativa\\_vacinacion\\_antipneumococica\\_2017.pdf](https://www.sergas.es/Saudepublica/Documents/4536/Nota_informativa_vacinacion_antipneumococica_2017.pdf).
38. Comunidad de Madrid. Calendario de vacunación en el adulto año 2019. Available at: [http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/calendario\\_de\\_vacunacion\\_del\\_adulto\\_ano\\_2019.pdf](http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/calendario_de_vacunacion_del_adulto_ano_2019.pdf).
39. Boletín Oficial e Castilla y León. Viernes 14 de diciembre 2018. Número 241, página 49.230. <http://bocyl.jcyl.es/boletines/2018/12/14/pdf/BOCYL-D-14122018-12.pdf>.
40. Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Actualidad. Disponible en <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/actualidad/noticias/detalle/207528.html>. 2019.
41. Calendario de vacunación para todas las Edades de la Vida el Ministerio de Sanidad. Available at: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion\\_Todalavida.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf).

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)



**5.3. Artículo original 3: Burden of pneumonia in patients with viral and bacterial coinfection in Spain during six consecutive influenza seasons, from 2009-10 to 2014-15**

**Revista:** Vaccine

**Año de publicación:** 2021

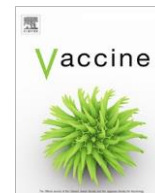
**Factor de impacto:** 3,641 (2020)

**DOI:** 10.1016/J.VACCINE.2021.07.035



Contents lists available at ScienceDirect

## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

# Burden of pneumonia in patients with viral and bacterial coinfection in Spain during six consecutive influenza seasons, from 2009–10 to 2014–15



Loreto Arias-Fernández<sup>a,b</sup>, Jesús San-Román Montero<sup>a,†</sup>, Ruth Gil-Prieto<sup>a</sup>, Stefan Walter<sup>a</sup>, Ángel Gil de Miguel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Medical Specialties and Public Health, University Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

<sup>b</sup> PhD student of Epidemiology and Public Health

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 23 March 2021

Received in revised form 16 June 2021

Accepted 13 July 2021

Available online 23 July 2021

## Keywords:

Lower respiratory infections

Pneumonia

Influenza

Viral and bacterial coinfection

Mortality

Elderly

## ABSTRACT

**Purpose:** Lower respiratory infections remain the most lethal communicable disease worldwide. Viral and bacterial coinfections (VBC) are common complications in patients with seasonal influenza and are associated with around 25% of all influenza-related deaths. The burden of pneumonia in patients with VBC in Spain is poorly characterized. To address this question, we aimed to provide population data over a period of six consecutive influenza seasons, from 2009–10 to 2014–15.

**Methods:** We used the discharge report from the Minimum Basic Data Set (MBDS), published annually by the Spanish Ministry of Health, to retrospectively analyse hospital discharge data in individuals aged  $\geq 60$  years with a diagnosis of pneumonia and influenza, based on the International Classification of Diseases (ICD-9-CM codes 480–486 and 487–488, respectively), from 1 October 2009 to 30 September 2015.

**Results:** In total, 1933 patients  $\geq 60$  years old were hospitalized for pneumonia and influenza, of whom 55.2% were male. The median age was 74 years (interquartile range [IRQ] 15); half of the patients were  $\geq 75$  years old. Influenza was the main diagnosis in 64.4% of the patients, and all-cause pneumonia in 15.8%, half of whom were assigned a diagnostic code for pneumococcal pneumonia. The mean annual hospitalization rate was 2.99 per 100,000 population (95% CI 2.9–3.1) throughout the study period, while the highest rate, 5.6 per 100,000 population (95% CI 5.2–6.0), was observed in the 2013–14 season. The mean annual mortality rate was 0.5 deaths per 100,000 population (95% CI 0.4–0.6) and in-hospital case fatality rate was 16.1% (95% CI 14.5–17.8).

**Conclusions:** In Spain, community-acquired pneumonia and influenza continue to be an important cause of hospitalization and mortality in patients over 60 years of age. There is an urgent need to further develop prevention strategies such as joint vaccination for both pathologies.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Lower respiratory infections remain the world's most lethal communicable disease and are ranked as the fourth leading cause of death after ischaemic heart disease, stroke and chronic obstructive pulmonary disease. A review of 98 articles reporting studies in Europe addressing the burden of community-acquired pneumonia (CAP) in adults found that its incidence varied greatly by country, age and gender; incidence was higher in individuals aged  $\geq 65$  years and in men [1]. A population-based cohort study in

Spain including 11,241 patients aged  $\geq 65$  years found an incidence of 14 cases per 1000 person-years (10.5 and 3.5 for hospitalised and outpatient cases, respectively) [2]. Although the total number of deaths due to lower respiratory infections has decreased substantially in the last two decades, the figures are still alarming: some 2.6 million deaths were reported in 2019, representing 4.7% of all deaths (33.6 deaths per 100,000 population) [3,4]. Mortality rates due to pneumonia are not uniform across countries and population groups. The difference between low- and high-income countries is wide. North American and European populations registered a rate of around 10–15 deaths per 100,000 population in 2017, but in the poorest countries, especially sub-Saharan Africa and Southeast Asia, rates are up to ten times higher. The highest mortality rate by age group is observed in people over 70: approx-

\* Corresponding author at: Department of Medical Specialties and Public Health, University Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas s/n, 28922 Alcorcón, Madrid, Spain. E-mail address: [jesus.sanroman@urjc.es](mailto:jesus.sanroman@urjc.es) (J. San-Román Montero).

imately 1.13 million deaths were reported in this population in 2017 (261 deaths per 100,000 population), almost half of all pneumonia deaths [5] and references therein).

In Spain, around 10,400 people died from pneumonia in 2018, representing 2.4% of all deaths in the country. Mortality in 2018 increased by 1.9% compared to the previous year [6]. The clinical and economic impact of pneumonia on the national healthcare system is undeniable, and the resources used during hospitalization account for an important part of the costs associated with the disease [7,8]. In 2018, around 127,000 hospitalizations for pneumonia were registered in Spanish hospitals, with an in-hospital mortality rate of 7.3% (9312 deaths) [9]. In the US, average pneumonia-associated hospitalizations per year have been estimated at around 1.5 million (age-adjusted rate of 464.8 per 100,000 population) and the in-hospital mortality rate, at 7.4%, is similar to that of Spain [10,11].

Bacterial pneumonia has been recognized as a severe complication of influenza [12–14]. It is important to emphasize that influenza virus infection can cause severe illness and that serious complications of influenza can result in hospitalization or death, especially in patients at high risk, such as older people, young children, and individuals with chronic health conditions. According to estimates by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), during the 2019–2020 season, in which influenza A(H1N1) pdm09 was the most commonly reported strain, 38 million people contracted the disease, resulting in 400,000 hospitalizations and 22,000 deaths, mostly in people 65 years of age or older (62.4%). Factors that may contribute to this situation include the types of influenza viruses prevailing during the season, the composition and effectiveness of the vaccine, vaccination coverage, the timing and duration of flu season, and the age or health condition of the patient. Interestingly, the CDC estimated that 36% of all deaths occurred among working age adults (aged 18–64 years), underscoring the fact that influenza viruses can affect individuals of any age and the importance of vaccination in reducing the clinical and economic impact of seasonal epidemics on the population and the healthcare system [15].

Viral and bacterial coinfections (VBC) are common complications in individuals with seasonal influenza, and are associated with around 25% of all influenza-related deaths [16–18]. Patients with VBC-CAP present more respiratory complications and more often require intensive care unit (ICU) admission, increasing the probability of in-hospital mortality [19]. A recent report suggested that influenza virus infection increases the risk of pneumonia by ~100-fold. Furthermore, this study suggested that influenza has an impact not only on the clinical manifestation of pneumonia, but also on the epidemiological outcome [20]. A recent update of estimates of worldwide respiratory mortality associated with influenza showed that it was actually higher than previously reported and accounts for between 4.0 and 8.8 annual deaths per 100,000 population, suggesting that previous studies had underestimated the disease burden. In terms of age, the highest mortality rates were estimated among people aged 75 years or older (51.3–99.4 per 100,000 population) [21].

In this study, we aimed to provide population data on the burden of pneumonia in patients with VBC in Spain during a period of six consecutive influenza seasons (2009–10 to 2014–15).

## 2. Methods

### 2.1. Study design and data sources

We used the discharge reports from the Minimum Basic Data Set (MBDS), published annually by the Spanish Ministry of Health, to retrospectively analyse hospital discharge data containing a diagnosis of pneumonia and influenza for the general Spanish pop-

ulation during six influenza seasons, 2009–10 to 2014–15. The MBDS reports cover more than 99.5% of the total discharges registered in acute hospitals in Spain, both public and private. The MBDS has been validated for data quality and overall methodology by the Spanish Ministry of Health [22,23].

For each discharge record in the MBDS, we pulled up to 9 diagnoses coded on the basis of the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). All hospital admissions coding jointly for all causes of pneumonia (ICD-9-CM 480–486) and influenza (ICD-9-CM 487–488) were recorded in any position and in individuals aged 60 years or older over a period of six consecutive seasons, from October 1, 2009 to September 30, 2015. Eligible respiratory system diseases are listed in Table 1.

### 2.2. Variables and definitions

The following variables were collected: age, sex, readmission (yes/no), hospital length of stay (LoS, days), number of diagnoses and outcome (discharge/death). Re-admission was defined as “being re-admitted to the hospital with the same principal diagnostic code at admission within 30 days of being discharged”.

### 2.3. Data analysis

The number of hospitalizations examined per year, sex, readmission and death, were expressed as absolute (n) and relative (%) frequencies. Age, hospital stay, and number of diagnoses were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). The rate of pneumonia- or influenza-associated hospitalization (per 100,000 population), in-hospital mortality rate (per 100,000 population), and in-hospital case fatality rate (number of deaths per inpatient population, %) were calculated with 95% confidence intervals (CI), and corrected population data from the municipal records, extracted from the National Institute of Statistics [24], were used as the denominator for the hospitalization and mortality rates. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . For the statistical analysis, we used SPSS v.22 software (IBM Corp., New York, USA). The personal information of each subject was delivered to the researchers anonymously, in strict adherence to the current Spanish and European legislation. The project received a waiver from the local ethics committee, Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos, which ruled that no formal ethics approval was required.

## 3. Results

A total of 1933 patients  $\geq 60$  years of age were discharged with a joint diagnostic code of pneumonia and influenza during the study period, i.e., seasons 2009–10 to 2014–15. Of these, 55.2% were male and 44.8% female. The median age for both sexes was 74 years (IRQ 15), and the women were significantly older than

Table 1  
Definition of diseases of the respiratory system used according to the ICD-9-CM.

<i>Pneumonia (480–486)</i>	
480	Viral pneumonia
481	Pneumococcal pneumonia [Streptococcus pneumoniae pneumonia]
482	Other bacterial pneumonia
483	Pneumonia due to other specified organism
484	Pneumonia in infectious diseases classified elsewhere
485	Bronchopneumonia, organism unspecified
486	Pneumonia, organism unspecified
<i>Influenza (487–488)</i>	
487	Influenza
488	Influenza due to certain identified influenza viruses

the men (76 [IQR 16] vs. 73 [IQR 15] years;  $p < 0.001$ ). Most patients in the 2009–10 (14.8%), 2013–14 (31.7%) and 2014–15 (30.8%) seasons were  $\geq 60$  years of age. Distribution by five-year age groups was relatively uniform throughout the six seasons analysed, as follows: 60–64 years, 19.2%; 65–69 years, 15.4%; 70–74 years, 15.6%; 75–79 years, 18.5%; 80–84 years, 16.3%, and  $\geq 85$  years, 15%. Almost half the patients, 49.8%, were  $\geq 75$  years of age. More women than men were older than 75 years (54.2% vs. 46.3%;  $p < 0.001$ ) and older than 85 years (19.1% vs. 11.7%;  $p = 0.0001$ ).

The mean number of registered diagnoses per patient was  $9.58 \pm 2.94$ . The ICD-9-CM codes for influenza (487 and 488) were identified as the principal diagnosis in 64.4% of the patients. Similarly, codes for all-cause pneumonia (480 to 486) were used as the principal diagnosis in 15.8%. Among the latter, 49% had a diagnosis code for pneumococcal pneumonia (481).

The mean annual hospitalization rate for all patients was 2.99 per 100,000 population (95% CI 2.86–3.13) throughout the study period, reaching 3.79 (95% CI 3.55–4.03) in individuals  $\geq 75$  years and 4.12 (95% CI 3.64–4.59) in subjects  $\geq 85$  years (Table 2). In people  $\geq 60$  years of age, the lowest mean annual hospitalization rate was registered during the 2012–2013 season – 1.01 per 100,000 population (95% CI 0.82–1.20) – and the highest during the 2013–2014 season – 5.6 per 100,000 population (95% CI 5.2–6.0).

The median hospital LoS was 10 (IQR 13) days, with no significant differences between sexes ( $p = 0.2$ ). By age group, the median LoS was 11 (IQR 193) days in individuals  $< 75$  years versus 9 (IQR 127) days in subjects  $\geq 75$  years ( $p = 0.0001$ ). Ten percent of the episodes ( $n = 194$ ) were recorded as readmission within 30 days after discharge. The readmission rate among individuals  $\geq 75$  years was higher than among those  $< 75$  years (11.4% vs.

8.7%;  $p < 0.05$ ). The mean annual mortality rate in people  $\geq 60$  years was 0.48 deaths per 100,000 population (95% CI 0.43–0.54) during the study period, reaching 0.66 (95% CI 0.56–0.76) in the group  $\geq 75$  years and 0.8 (95% CI 0.59–1.00) in individuals  $\geq 85$  years. In-hospital case fatality rate in people  $\geq 60$  years was 16.14% (95% CI 14.50–17.78;  $n = 312$ ) throughout the study period, reaching 17.45% (95% CI 15.05–19.84;  $n = 168$ ) among people  $\geq 75$  years and 19.31% (95% CI 14.77–23.85;  $n = 56$ ) among individuals  $\geq 85$  years (Table 2). The mean annual hospitalization rate and the in-hospital case fatality rate in the different seasons analysed in the study is shown in Fig. 1.

#### 4. Discussion

In 2019, lower respiratory tract infections, including pneumonia, bronchiolitis, respiratory syncytial virus and flu-like illnesses, diagnosed by both healthcare personnel and self-reported by the patient, accounted for 2.49 (2.27–2.74) million deaths in the world, 1.23 (1.06–1.32) million of which occurred in people aged 70 years or older [4]. Episodes of pneumonia in older patients are more severe and more often require hospitalization [25]. Hospitalized CAP is a condition with a considerable risk of short-term mortality, in-hospital mortality and 30-day mortality after discharge, ranging from 4.0% to 18%, a risk that can reach 50% in patients requiring intensive care [19]. By age group, approximately 1 in 10 patients aged 60–69 years hospitalized for CAP may be at risk

of death, a risk that increases considerably with age, reaching 14%, 19% and 25% in patients older than 70, 80 and 90 years, respectively [26]. In the EPIC study, a prospective, population-based, active surveillance study conducted in the US, the annual incidence of CAP requiring hospitalization was 24.8 cases (95% CI 23.5–26.1) per 10,000 adults. The highest rates were recorded among adults 65–79 years of age and patients  $\geq 80$  years, with 63.0 and 164.3 cases per 10,000 adults, respectively [14]. In a population-based cohort study conducted in Spain, in which 11,241 community-dwelling individuals aged 65 years or more were followed from 2002 to 2005, 355 of the 473 patients (75.1%) with radiologically-confirmed CAP were hospitalised [2].

Although VBC is a major cause of morbidity and mortality in patients with influenza, it is still poorly characterized, either because the overall incidence is not very high and/or because of the difficulties involved in identifying both pathogens during admission [27]. Klein et al. recently reported results from a systematic review and meta-analysis designed to determine not only the frequency of bacterial coinfections in patients with laboratory-confirmed influenza, but also the most common coinfecting bacterial species. The meta-analysis included 27 studies (13 prospective [ $n = 1218$ ] and 14 retrospective [ $n = 1997$ ] studies), covering a total of 3215 adult and paediatric participants. Heterogeneity among the studies was high, with coinfection rates ranging from 2% to 65%, although the majority ranged between 11% and 35%. However, no specific factors were found to be significantly associated with coinfection [28]. The authors suggested that a lack of publications with negative results or low levels of bacterial coinfection may be a source of bias. Only eight studies ( $n = 334$ ) provided information on each bacterial coinfecting pathogen, showing that, in line with previous reports, the most common coinfecting species were *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. These bacteria accounted for 35% and 28% of infections, respectively [28–30].

Although this is a long-standing problem, it was only during the 2009–10 H1N1 pandemic that VBC was highlighted as a severe complication of primary viral pneumonia [31]. VBC occurs more frequently in pandemic situations compared with seasonal influenza periods, and during these periods, the bacterial pathogen most commonly reported as causing coinfections with influenza virus is *S. pneumoniae* [31–33]. Influenza A(H1N1) is the most frequent influenza virus among patients with VBC-CAP (66.7%) and in primary viral pneumonia (85.7%), and around half of these cases involve coinfection with *S. pneumoniae* and influenza A(H1N1) [34]. The mechanisms of coinfection are complex and not well understood. Respiratory viral infections may increase host immunopathology through the overproduction of inflammatory cytokines, priming the upper airway and lung for subsequent bacterial infection [35,36]. Furthermore, results from a recent study suggested that younger patients with comorbidities and low influenza vaccination uptake may be more susceptible to VBC-CAP [34]. Overall, it seems clear that coinfection is associated with worse clinical progress, a higher number of admissions and a higher mortality rate.

This study has some limitations that should be acknowledged. We selected joint diagnostic coding for all causes of pneumonia and influenza on the basis of the ICD-9-CM. However, the sensitivity of the diagnostic codes is low and they do not reliably capture

Table 2  
Hospitalization and mortality rates by age group.

Age group	Number of cases	Annual hospitalization rate <sup>a</sup>	Number of deaths	Annual mortality rate <sup>a</sup>	In-hospital case fatality rate <sup>b</sup>
All patients	1933	2.99 (2.86–3.13)	312	0.48 (0.43–0.54)	16.14 (14.50–17.78)
$\geq 75$ years	963	3.79 (3.55–4.03)	168	0.66 (0.56–0.76)	17.45 (15.05–19.84)
$\geq 85$ years	290	4.12 (3.64–4.59)	56	0.8 (0.59–1.00)	19.31 (14.77–23.85)

<sup>a</sup> Annual hospitalization rate and annual mortality rate expressed per 100,000 population (95% CI).

<sup>b</sup> In-hospital case fatality rate expressed as percentage of deaths per inpatient population (95% CI).

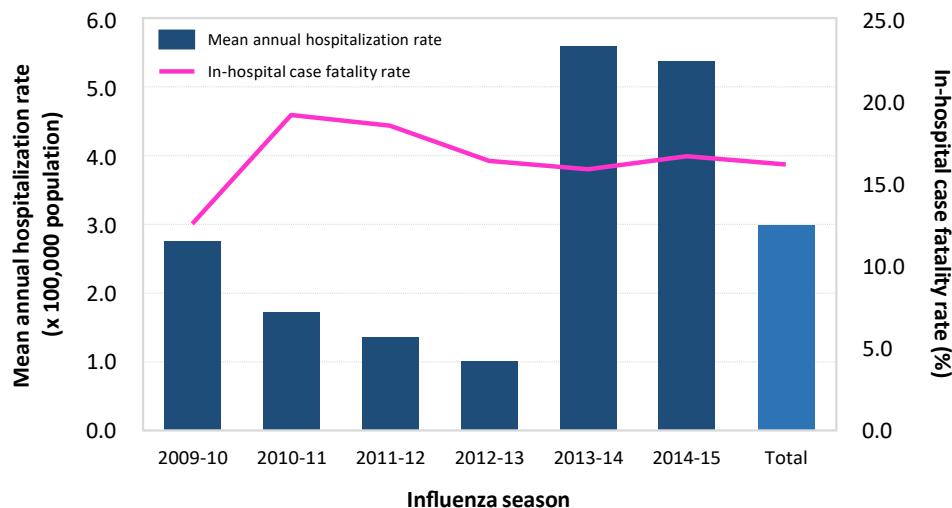


Fig. 1. Mean annual hospitalization rate (per 100,000 population) and in-hospital case fatality rate (%) in patients aged 60 years or older admitted with a diagnosis of pneumonia and influenza from 2009–10 to 2014–15 influenza seasons.

pneumonia etiologies identified by laboratory testing [37]. These codes include both laboratory-confirmed cases that are coded according to the etiological agent, and cases coded at discharge by the physician on the basis of the patient's clinical picture. This approach may lead to significantly higher coding rates at times of greater incidence of seasonal influenza or alternatively may mask diagnoses (such as influenza) that are considered less important in the course of a complicated clinical episode. Nevertheless, ICD-9-CM codes have been used in this way in large epidemiological studies [38].

In this scenario, control and prevention with viral and bacterial vaccines, and prophylactic treatment with antiviral and antibiotic therapies may help reduce the global burden of these infections. Influenza vaccination is associated with a decrease of all-cause mortality in elderly people, and vaccination with both influenza and pneumococcal vaccines has an additive effect, including in the frailer elderly population, such as individuals with underlying chronic disease or aged  $\geq 80$  [39]. Recently, Lewnard et al. showed that in adults aged  $\geq 65$  years, receipt of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) was associated with lower incidence of COVID-19 diagnosis, hospitalization, and fatal hospitalization (adjusted hazard ratios [HR] 0.65, 0.68 and 0.68, respectively), further supporting the etiologic involvement of pneumococci in virus-associated respiratory disease [40].

In Spain, the recommendations for vaccination with pneumococcal vaccine in elderly people differ among the different autonomous communities: in some regions it is recommended for people  $\geq 60$  years old (e.g., Madrid), in others for individuals  $\geq 65$  years old (e.g., Castilla y León), while others do not specify age limits [41]. Influenza vaccine is funded in most of the autonomous communities of Spain, but according to data from the Ministry of Health, vaccination coverage has decreased slightly in the period 2009–2019, and is currently estimated to be around 55% in people  $\geq 65$  years old (47% in individuals 65–75 years old and 63% in individuals  $\geq 75$  years old) [42].

## 5. Conclusions

In Spain, CAP and influenza continue to cause significant mortality and hospitalization in patients over 60 years of age. There is an urgent need to further develop prevention strategies such as joint vaccination for both diseases.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Acknowledgements

The authors thank the Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria for providing the information on which this study is based. The authors received medical writing support in the preparation of this manuscript from Dr. Luis F. García-Fernández.

## References

- [1] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67(1):71–9.
- [2] Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med* 2009;103(2):309–16.
- [3] World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of death. <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>> 24 February 2021.
- [4] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
- [5] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>> 26 February 2021.
- [6] Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud. Mortalidad por Neumonía. <<http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesFicha.aspx?ID=25>> 25 February 2021.
- [7] España PP, Uranga-Echeverría A. Impacto clínico y económico de la enfermedad neumocócica centrada en la neumonía. *Medicina Respiratoria* 2016;9(1):47–57.
- [8] Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, et al. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine* 2011;29(3):412–6.
- [9] Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. <[https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176778&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)> 24 February 2021.
- [10] Hayes BH, Haberling DL, Kennedy JL, et al. Burden of pneumonia-associated hospitalizations: United States, 2001–2014. *Chest* 2018;153(2):427–37.
- [11] National Center for Health Statistics. Center for Diseases Control and Prevention (CDC). FastStats. Pneumonia. <<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/pneumonia.htm>> 25 February 2021.
- [12] Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011;139(3):555–62.
- [13] Martín-Loeches I, van Someren Gréve F, Schultz MJ. Bacterial pneumonia as an influenza complication. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30(2):201–7.



- [14] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373(5):415–27.
- [15] Center for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated Influenza Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States. 2019–2020 Influenza Season. <<https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2019-2020.html>> 25 February 2021.
- [16] MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):637.
- [17] Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999;17(Suppl 1):S3–S10.
- [18] Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005;353(24):2559–67.
- [19] Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015;386(9998):1097–108.
- [20] Shrestha S, Foxman B, Berus J, et al. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep* 2015;5:15314.
- [21] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391(10127):1285–300.
- [22] Rodríguez del Águila M, Perea-Milla E, Librero J, et al. Atlas VPM N° 4. Análisis del control de calidad del Conjunto Mínimo de Datos Básicos de Andalucía en los años 2000 a 2003. Sevilla. <<https://www.atlasvpm.org/atlas/atlas-no4-variaciones-en-la-hospitalizacion-por-problemas-y-procedimientos-cardiovasculares-en-el-sistema-nacional-de-salud/>> 18 March 2021.
- [23] Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Instituto de Información Sanitaria. Metodología de análisis de la hospitalización en el sistema nacional de salud. Modelo de indicadores basado en el registro de altas (CMBD). Julio 2007. <[https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metod\\_modelo\\_cmbd\\_pub.pdf](https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metod_modelo_cmbd_pub.pdf)> 21 March 2021.
- [24] Instituto Nacional de Estadística (INE). Demography and population. <[https://ine.es/dyngs/INEbase/en/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254734710984](https://ine.es/dyngs/INEbase/en/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984)> 18 March 2021.
- [25] Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, et al. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(7):1900–5.
- [26] Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64(12):1062–9.
- [27] Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67(1):11–8.
- [28] Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10(5):394–403.
- [29] Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):202–9.
- [30] Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006;6(5):303–12.
- [31] Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS ONE* 2009;4(12):e8540.
- [32] Wang XY, Kilgore PE, Lim KA, et al. Influenza and bacterial pathogen coinfections in the 20th century. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2011;2011:146376.
- [33] Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(2):235–43.
- [34] Abellanda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):ofaa066.
- [35] Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):185–91.
- [36] Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(Suppl 2):105–13.
- [37] Higgins TL, Deshpande A, Zilberberg MD, et al. Assessment of the accuracy of using ICD-9 diagnosis codes to identify pneumonia etiology in patients hospitalized with pneumonia. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e207750.
- [38] Groom AV, Hennessy TW, Singleton RJ, et al. Pneumonia and influenza mortality among American Indian and Alaska Native people, 1990–2009. *Am J Public Health* 2014;104(Suppl 3):S460–9.
- [39] Mahamat A, Daurès JP, de Wziers B. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly: results of a large cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(1):128–35.
- [40] Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. Prevention of COVID-19 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between Streptococcus pneumoniae and SARS-CoV-2 in the respiratory tract. *J Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab128>.
- [41] Redondo E, Rivero-Calle I, Mascarós E, et al. El nuevo calendario vacunal oficial del adulto no contempla la prevención de la neumonía neumocócica. *Rev Esp Quimioter* 2019;32(3):281–3.
- [42] Ministerio de Sanidad CyBS. Vacunas y Programa de Vacunación 2021. <<https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>> 24 February 2021.

## 6. DISCUSIÓN

## **6. Discusión**

El trabajo de esta tesis refleja el gran impacto que ha tenido durante los años la NAC en nuestro medio y la tendencia creciente que la acompaña, especialmente en personas vulnerables, con comorbilidades que podemos evitar y/o controlar.

### **6.1. Neumonía y diabetes**

Según nuestro estudio, un gran número de pacientes diabéticos sufrieron un primer episodio de neumonía.

En relación a la edad, los pacientes diabéticos mayores de 60 años tuvieron una mayor prevalencia de otras comorbilidades, lo que produce que su sistema inmunitario esté más vulnerable a padecer una infección aguda grave como es la neumonía(76). Por otra parte, un importante porcentaje de pacientes diabéticos menores de 60 años desarrollaron una NAC, siendo un grupo de particular interés para trabajar con ellos campañas de vacunación y estilos de vida, disminuyendo su riesgo de padecer la infección y de ser un foco de contagio en el resto de la población más vulnerable.

Los hombres presentaron una mayor incidencia de diabetes, coincidiendo con la literatura publicada(77).

La diabetes es un factor de riesgo de sufrir una NAC y además, se encontraron factores más presentes en los pacientes diabéticos que se relacionan con la NAC como: EPOC(78), depresión(79), enfermedades renales(80) y anemia(81), coincidiendo con la literatura. Además de estas enfermedades, se encontró, en relación a los estilos de vida, una mayor prevalencia de alcoholismo, tabaquismo y problemas dentales y sociales. El tabaquismo fue el más prevalente, siendo factor de riesgo de CAP, en concordancia con otros estudios(82,83).

Los diabéticos tuvieron más factores de riesgo asociados que los no diabéticos, lo que les hace ser pacientes complejos en los que coexisten varias patologías crónicas que pueden disminuir la fuerza de su sistema inmunológico y su capacidad de respuesta a otras infecciones o reinfecciones de NAC(84).

Prevenir hospitalizaciones en los pacientes con diabetes resulta fundamental ya que tienen un mayor riesgo de hospitalización debido a una NAC(24,85).

Resulta importante conocer las comorbilidades y los estilos de vida de los pacientes diabéticos porque la etiología bacteriana puede ser diferente basándose en estos factores(86).

Finalmente, la diabetes es un factor de riesgo para sufrir NAC, esto junto con otras comorbilidades, como son las también estudiadas en esta tesis, y los estilos de vida deben ser controlados para disminuir el riesgo de nuestros pacientes de padecer una NAC. Especialmente, los pacientes diabéticos presentaron una mayor prevalencia de ECV, de forma significativa, comparado con los pacientes no diabéticos. Casi un 13% del total de pacientes mayores de 18 años con un primer episodio de NAC padecía de alguna ECV; cuando nos centramos en los mayores de 60 años, en concreto en los diabéticos, se convierte en la segunda más común detrás del tabaquismo.

## **6.2. Neumonía y ECV**

De media, al año, 55 de cada 100.000 habitantes mayores de 60 años con ECV fueron hospitalizados por una NAC en España.

Nuestro estudio pone de manifiesto la gran carga de enfermedad de la NAC en los pacientes mayores de 60 años con ECV, y concretamente la mayor tasa de

hospitalización se produjo en los mayores de 85 años. La hospitalización en personas de más edad suele ser más prolongada y produce un efecto muy negativo en su salud(87) junto con una recuperación más lenta, especialmente en personas que presenten comorbilidades como es la ECV.

Los hombres presentan mayores tasas igual que lo observado en la literatura(88,89). El riesgo de muerte durante la hospitalización fue significativamente mayor en los hombres en todos los grupos de edad, aumentando con el reingreso y una estancia hospitalaria más larga. Esto afecta directamente en la calidad de vida de estos pacientes mayores de 60 años(90).

La edad vuelve a ser un factor de riesgo de hospitalización y de muerte intrahospitalaria, esto está en concordancia con que el mayor número de muertes por neumonía y gripe sucede en nuestro país en personas mayores de 75 años(91).

En relación al período con mayor TH coincide con los años en los que España tuvo lugar una crisis económica (2007-2010)(92). Especialmente en el año 2009 se produce un pico sumándole a esto la pandemia del virus de la gripe A (H1N1)(93). Este aumento de casos al año, también se refleja en otros estudios realizados en España(39). Llama la atención la tendencia al incremento de hospitalizaciones que vemos en el último año estudiado (2015) y refleja la necesidad de seguir vigilando la NAC ya que no es una cosa del pasado.

### **6.3. Neumonía y gripe**

Casi dos mil personas en nuestro estudio, mayores de 60 años, fueron diagnosticadas de neumonía y gripe durante las seis estaciones estudiadas. Especialmente las personas mayores de 85 años fueron las que presentaron mayores TH, TM y TL, lo que

concuerta con la literatura científica, ya que en el estudio EPIC (un estudio prospectivo, poblacional y de vigilancia activa realizado en los EE. UU.) la incidencia anual de NAC tuvo su mayor tasa entre los pacientes mayores de 80 años(94).

Si nos centramos en las diferentes estaciones, la de mayor TH fue la de 2013-2014 y la de mayor TL fue la de 2010-2011. La coinfección virus-bacteria (CVB) es más frecuente en los períodos pandémicos(95), sin embargo, resultados recientes sugieren que independientemente de esto, los pacientes con comorbilidades y una baja cobertura vacunal son más susceptibles de padecer una CVB-NAC(60). De todas formas, está claro que la CVB se asocia a un peor pronóstico, un mayor número de hospitalizaciones, un mayor número de reingresos y una mayor tasa de mortalidad.

Existen pocos estudios que den información sobre el patógeno bacteriano específico que produce la coinfección virus-bacteria, mostrando que uno de los dos más comunes fue el *S. pneumoniae* (causante de la neumonía neumocócica), siendo el responsable del 35% de las infecciones(96–98); coincidiendo con nuestro estudio, ya que prácticamente la mitad de las neumonías como diagnóstico principal fueron neumonías neumocócicas.

La vacunación conjunta neumococo y gripe tiene mayor efecto en las personas con enfermedades crónicas o mayores de 80 años(99). Un estudio reciente muestra que a las personas mayores de 65 años que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PVC13) se les asoció una menor incidencia de COVID-19 tanto en diagnóstico como en hospitalización(100); otro hecho más que corrobora lo involucrado que está el neumococo en la etiología de la enfermedad respiratoria de origen vírico.

En España, las recomendaciones de vacunación de la gripe, al contrario que pasa con la vacuna neumocócica, está financiada en mayores de 65 años en la mayor parte del país, sin embargo, según datos del Ministerio de Sanidad, la cobertura de vacunación ha disminuido en el periodo 2009-2019; en concreto, en las personas mayores de 65 años se sitúa en el 55%(101).

En los tres estudios la edad se presenta como un factor de riesgo coincidiendo con los expertos(24), algunos autores apuntan que la epidemiología de la NAC en pacientes mayores está cambiando(102) por lo que es importante seguir vigilando y estudiando el comportamiento de la enfermedad en estas personas para poder darles los mejores cuidados y la mejor prevención posible; porque aunque la NAC ocurre en toda la población alrededor del mundo, está descrito que es más común en personas mayores de 65 años y niños menores de 2 años(103).

Como punto común de los tres estudios también se da que la neumonía neumocócica es la más prevalente, sumándose a la literatura ya publicada(6). El código 481 es el más sensible para diagnosticar la NAC, independientemente de la posición del diagnóstico(104). *S. pneumoniae* es la bacteria que históricamente ha sido el patógeno más común que causa NAC en todo el mundo. En la era anterior a los antibióticos, se estimaba que era la causa del 95% de todos los casos de neumonía. Actualmente, sin embargo, representa hasta el 15% de los casos de neumonía en los Estados Unidos y el 27% de los casos en todo el mundo en la actualidad(103).

La neumonía se lleva consigo un gran gasto económico, y específicamente la neumonía neumocócica está descrito que causa significativamente más impacto económico comparándola con la no neumocócica(105).

Se han descrito disparidades al comparar con poblaciones desfavorecidas, que cuentan con más comorbilidades en ellas y por lo tanto que predisponen a una NAC más grave(102) y con menos recursos en prevención(106). En nuestros artículos no está incluido, pero sería una línea a seguir incluir entre las variables la posición económica e incluso racial y así poder ver si se da esta relación en nuestro medio. Todo para poder actuar con más información en nuestros pacientes para la prevención de esta enfermedad.

A pesar de estas disparidades entre áreas geográficas, las guías clínicas de referencia para esta enfermedad a nivel estatal cuentan con más puntos en común que diferentes(107), pero se siguen actualizando cada poco dejando de manifiesto la actualidad de la enfermedad en nuestro medio.

Existen nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas pendientes de la aprobación por parte de la Agencia Española del Medicamento(71), que ya han sido aprobadas por la FDA de EEUU(108), lo que refleja la actualidad patente del tema y la necesidad de seguir ahondando en él.

Los expertos, a través de las evidencias disponibles, destacan la importancia de la vacunación frente a neumococo como medida de prevención frente a una patología de alta prevalencia como es la NAC del adulto, y con más ahínco en personas con patologías previas que como refleja esta tesis están en mayor vulnerabilidad frente a



este patógeno(71). Además está estudiado que la vacunación en personas mayores de 65 años es una medida costo efectiva(109).

En cuanto a la cobertura vacunal frente al neumococo, varía mucho a nivel mundial. Fuera del continente europeo nos encontramos con países como Australia que documenta un 52.6% en pacientes hospitalizados(110), China con un 22.8% en pacientes que tienen enfermedades crónicas(111). En concreto, en este mismo país, en los diabéticos se reportó un 24.1% mientras que en EEUU, fue del 21.4%. En este país, en pacientes con ECV la cobertura fue menor, del 13%(112).

Ya en el continente europeo, en Francia, en pacientes geriátricos hospitalizados, fue del 21.1%(113). Fue menor que en España, aunque dependiendo de la zona, existen también diferencias, en Cataluña (zona noreste del país) 38.9% y en Vigo (zona noroeste del país) 24.4%, siendo en ambas áreas en población general. Por último, en Salamanca (zona centro-oeste) en pacientes hospitalizados mayores de 60 años fue del 36.9%.

También se dan diferencias entre el área rural y urbano. Contando el primero con mayor cobertura vacunal en diferentes países(111,114).

Para la vacunación conjunta gripe-neumococo, existe una gran variedad de cobertura que va desde el 1.3% en países como China y del 46.6% en Australia.

En relación a la edad, Cataluña arroja mayores porcentajes que China, siendo el grupo con mayor cifra el correspondiente a pacientes de 80 años o más con un 79.5%.

Para poder mejorar la cobertura vacunal de nuestra población es importante que todos desempeñemos nuestro papel de activos de salud. Una actuación conjunta atención primaria-atención especializada puede resultar clave para llegar al máximo de población vulnerable de vacunación. En concreto, un estudio revela que la prevalencia de pacientes elegibles para la vacunación antineumocócica es bastante alta en el ámbito hospitalario, en particular, el servicio de medicina cardiovascular y las unidades de medicina interna y geriatría. Por lo tanto, el hospital puede jugar un papel fundamental en la detección y captación de personas en riesgo a través del asesoramiento, recomendación, propuesta y oferta de la vacunación(115).

En España tan sólo el 9.1% de las personas que pasan por la consulta de su enfermera de familia recibieron consejo de vacunación. Aquí tenemos un gran y bonito trabajo desde la enfermería comunitaria para capacitar a nuestros pacientes como activos de salud. Ya que está descrito que las variables asociadas a la vacunación son el haber recibido recomendación por parte del personal sanitario y haberse vacunado de la gripe(116). Esta segunda variable, relacionada muy probablemente con la primera, con haber recibido un consejo fundado, sólido y refutado por parte del personal sanitario, sobretodo, de confianza, como puede ser tu médico/enfermera de familia.

Por lo tanto, trabajar de manera interdisciplinar tanto desde atención primaria como desde atención especializada puede conllevar unas tasas de vacunación globales mayores en nuestro medio y sobretodo en personas vulnerables como son las que padecen diabetes o ECV. Por supuesto, con un consejo de vacunación conjunto gripe-neumococo también se observarían mejores resultados de salud en nuestra población, en especial en las personas mayores.

La vacunación como prevención en nuestra población se hace más importante incluso hoy en día por la creciente resistencia a antibióticos que se está dando. Según el CDC, la resistencia antibiótica al *S. pneumoniae* es un asunto serio y urgente de salud pública que necesita una actuación inmediata, en el 30% de CAP severa se observó resistencia a uno o más antibióticos de cierta relevancia clínica(117).

En otras vacunas como la de la gripe ya está estudiado que el aumento de la tasa de vacunación produjo una disminución en el uso de antibióticos de hasta 14 prescripciones menos por cada 1000 personas(118).

#### **6.4. Fortalezas y limitaciones**

Esta tesis presenta fortalezas y limitaciones en cada uno de los estudios publicados.

En cuanto a las limitaciones:

En el estudio sobre diabetes y neumonía no se pudo estratificar a los pacientes según el tipo de diabetes ni contábamos en la base de datos con variables de tratamiento que nos hubiesen dado una idea del control de la diabetes en los pacientes. Factores que probablemente podrían influir en tener una CAP, aunque para mitigar esto teníamos otras variables como comorbilidades de los pacientes que nos acercaban a lo que nos faltaba.

En el estudio sobre ECV y neumonía las encontramos relacionadas a la base de datos utilizada al igual que en el de gripe y neumonía. La fiabilidad de los datos recogidos en la base de datos depende de la calidad del informe de alta y de la historia clínica, así como del proceso de codificación. Aun así, los códigos de diagnóstico de alta han demostrado tener un alto valor predictivo positivo para identificar las hospitalizaciones

por infecciones graves y comunes entre los adultos mayores y de mediana edad(119), especialmente en un entorno como España, donde el salario de los médicos no está vinculado a la enfermedad que se está tratando y su severidad.

En el estudio sobre gripe y neumonía, la sensibilidad de los códigos diagnósticos utilizados en la base de datos CMBD (CIE-9-MC) es baja ya que no se diagnostica la neumonía exclusivamente mediante confirmación del laboratorio, sino que también solamente por la sintomatología compatible que presentaron los pacientes. A pesar de eso, los códigos diagnósticos CIE-9-MC han sido y son utilizados por muchos estudios epidemiológicos(120).

Como fortaleza de los tres artículos, las bases de datos utilizadas son epidemiológicamente utilizadas en muchos otros estudios desde hace años y muy completas. Además, nos han permitido tener un volumen de datos muy importante que en un trabajo de campo sería muy difícil conseguir en tan poco tiempo, por otra parte, hemos podido estudiar la temporalidad gracias a la recogida de datos durante los años. Por otro lado, los resultados encontrados no difieren de la literatura publicada y son coincidentes entre los tres.

# 7. CONCLUSIONES

## 7. Conclusiones

1. Las personas diagnosticadas de diabetes tuvieron más factores de riesgo asociados que aquellos sin diabetes que padecieron una NAC.
2. Las tasas de hospitalización, mortalidad y letalidad de neumonía en pacientes con enfermedades cardiovasculares incrementaron de forma significativa con la edad durante los 19 años estudiados. Los hombres tuvieron tasas de mortalidad y hospitalización mayores; y las muertes intrahospitalarias se relacionaron con ser hombre, una mayor edad y reingresar.
3. La NAC en pacientes con comorbilidad cardiovascular continúa siendo una causa de hospitalización importante en España, especialmente en personas mayores de 65 años.
4. La tasa de hospitalización anual media de NAC y gripe más alta en mayores de 60 años correspondió a la temporada 2013 – 2014. Tanto la tasa de mortalidad anual media como la de letalidad intrahospitalaria fueron superiores en el grupo de edad mayor de 85 años.
5. El reingreso de pacientes con NAC y gripe fue superior en el grupo de mayores de 75 años.
6. En España, NAC y gripe continúan siendo una causa importante de mortalidad y hospitalización en pacientes mayores de 60 años; por lo que existe una necesidad urgente de seguir desarrollando estrategias de prevención como la vacunación activa de ambas enfermedades.

Estas conclusiones reflejan la necesidad de desarrollar estrategias de prevención personalizadas y de manera activa en pacientes con factores de

riesgo para evitar una posible hospitalización por neumonía, siendo la vacunación la medida preventiva más costo-efectiva. Para ello, la educación para la salud juega un papel fundamental sobre todo en nuestra población mayor de 60 años.

## 8. BIBLIOGRAFÍA



## 8. Bibliografía

1. OMS | Las 10 principales causas de defunción [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
2. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team for the AAPBS. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. PLoS One. 2 de abril de 2013;8(4):e60273.
3. Schwarz G, Sánchez C, Moreno N, Morató ML, Martín S, Javierre AP, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas, 2020. Aten primaria. 2020;52(S2):70-92.
4. Conde Guzmán C, Luque Márquez R, Aguilar Guisado M. Infiltrado pulmonar y fiebre tras la resolución de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en un paciente con infección por el VIH. An Med Interna. 2007;24(12):588-90.
5. Álvarez Martínez CJ, Casanova Espinosa A, Donado Uña J, Perpiñá Ferri M. Neumonías: concepto, clasificación y diagnóstico diferencial. En: Manual de neumología clínica. 2009. p. 179-92.
6. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. octubre de 2010;46(10):543-58.
7. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Asociación Colombiana de Medicina Interna, Asociación Colombiana de Infectología. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. Infectio. 2013;17(Supl 1):1-38.
8. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Streptococcus spp. Madrid; 2018.
9. Neumoexpertos en prevención. Sobre el Neumococo [Internet]. [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/sobre-el-neumococo/>
10. Iguualdad M de SSS e. Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> Revisión Modificación Clínica. 9.<sup>a</sup>. Secretaría General Técnica, editor. Madrid; 2014.
11. Chow S. Pneumonia History [Internet]. News Medical. 2021 [citado 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Pneumonia-History.aspx>
12. Torres A, Menéndez R, España PP, Fernández-Villar JA, Marimón JM, Cilloniz C, et al. The evolution and distribution of pneumococcal serotypes in adults hospitalized with community acquired pneumonia in Spain using serotype specific urinary antigen detection test: the CAPA study, 2011-2018. 2021;
13. Neumoexpertos en prevención. Evolución de la Enfermedad Neumocócica Invasiva en España [Internet]. 2019 [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/2019/07/16/evolucion-de-la-enfermedad-neumococica-invasiva-en-espana/>
14. Organización Mundial de la Salud. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. 2021 [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health->

estimates/ghe-leading-causes-of-death

15. Global Health Observatory. WHO | Top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
16. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
17. Institute for Health Metrics and Evaluation. University of Washington. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. 2016 [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
18. James S, Abate D, Abate K, Abay S, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789-858.
19. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med*. 1 de septiembre de 1999;20(3):563-73.
20. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1 de julio de 1998;20(4):820-37.
21. Instituto nacional de estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2018. Instituto nacional de estadística. 2019.
22. Observatorio de resultados del Servicio Madrileño de Salud. Mortalidad por Neumonía [Internet]. 2021 [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesFicha.aspx?ID=25>
23. Lamelo Alfonsín F. Guía clínica de Neumonía adquirida en la comunidad. A Coruña; 2019.
24. Gil-Prieto R, Pascual-García R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain . The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;0(0):1-6.
25. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascarós E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC Infect Dis*. 2016;16(645):1-8.
26. Molina J, González-Gamarra A, Ginel L, Peláez ME, Juez JL, Artuñedo A, et al. CAPPRIC Study—Characterization of Community-Acquired Pneumonia in Spanish Adults Managed in Primary Care Settings. *Microorganisms*. 2021;9(508):1-1.
27. Peyrani P, Mandell L, Torres A, Tillotson GS. The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(2):139-52.
28. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.
29. Monge V, San-Martín M, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Heal*. 2001;11(4):362-4.

30. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortún V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2004;23(4):610-6.
31. Reyes S, Martínez R, Vallés JM, Cases E, Menéndez R. Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31(5):1061-7.
32. La historia del descubrimiento de la diabetes y su control » CAEME [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/la-historia-del-descubrimiento-de-la-diabetes-y-su-control/>
33. HISTORIA DE LA DIABETES [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www.iqb.es/d\\_mellitus/historia/historia03.htm](https://www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia03.htm)
34. Brunner J. *Experimenta nova circa pancreas; accedit diatriba de lymphæ et genuina pancreatis usu.* Primera. Amsterdam: Henr. Wetstenius; 1682.
35. Historia de la diabetes - Asociación Diabetes Madrid [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/historia-la-diabetes/>
36. Diabetes [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
37. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra; 2016.
38. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* marzo de 2012;16(Suppl1):S27-36.
39. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, et al. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013097.
40. Martins M, Boavida JM, Raposo JF, Froes F, Nunes B, Ribeiro RT, et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000181.
41. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Lo que necesita saber sobre la diabetes y las vacunas para los adultos. Washington; 2016.
42. Plourde Ernst JM. Who is at risk for influenza? Using criteria other than age. *Manag Care.* 2000;9(46):46-55.
43. Enfermedades cardiovasculares - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares>
44. Høystad OM. Una historia del corazón: desde la antigüedad hasta la actualidad. Primera. Manantial, editor. Buenos Aires: Lengua de trapo; 2008. 1-17 p.
45. García Barreto D. Historia de la hipertensión. En: Hipertensión arterial para la atención primaria de salud. 2009. p. 7-20.
46. Escaned Barbosa J. Breve historia del corazón y de los conocimientos cardiológicos. En: Libro de la salud cardiovascular. 2017. p. 23-34.
47. Sabatel Pérez F, Sánchez-Prieto Castillo J, Rodríguez Padial L. Una historia resumida. Impacto de los avances en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2017;17(A):2-6.

48. De la apoplejía al ictus. Historia de las enfermedades cerebrovasculares [Internet]. [citado 15 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://mah.sen.es/index.php/exposiciones-actividades/exposiciones/item/59-de-la-apoplejia-al-ictus>
49. Arboix A, Fabregas MG, Martí-Vilalta JL. Los ictus a finales del siglo XIX y principios del siglo XX: una aproximación clínica y terapéutica. *Neurosci Hist.* 2013;1(1):6-11.
50. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte año 2015. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Nota de prensa. Madrid; 2017.
51. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology.* 2018;23(3):250-9.
52. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. *Clin Infect Dis.* 2007;45(2):158-65.
53. Almirall J, Serra-Prat M, Bolívar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration.* 2017;94(3):299-311.
54. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-United States, 2009. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1221-9.
55. Gripe | Síntomas, diagnóstico y tratamiento | CUN [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/gripe>
56. Gripe (influenza) - Enfermedades víricas - Enfermedades infecciosas - Enfermedades - Medicina Interna Basada en la Evidencia [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.II.18.1.1>.
57. Pandemias de influenza | La Historia de las Vacunas [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/pandemias-de-influenza>
58. La Gripe Española: la pandemia de 1918 que no comenzó en España - Gaceta Médica [Internet]. [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/la-gripe-espanola-la-pandemia-de-1918-que-no-comenzo-en-espana-fy1357456/>
59. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest.* 2011;139(3):555-62.
60. Abelenda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Meije Y, Ortega L, Clemente M et al. Influenza and Bacterial Coinfection in Adults With Community-Acquired Pneumonia Admitted to Conventional Wards: Risk Factors, Clinical Features, and Outcomes. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa066.
61. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391(10127):1285-300.
62. Breadling C, Slifka M. How do viral infections predispose patients to bacterial

- infections? *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(3):185-91.
63. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influ Other Respir Viruses* 2. 13d. C.;Suppl 2(Suppl 2):105-13.
  64. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influ Other Respir Viruses.* 1 de septiembre de 2016;10(5):394.
  65. Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent JL, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 1 de enero de 2017;43(1):48-58.
  66. Carro Hevia A, Sanz Hernández F, Álvarez Aldeán J, García Cenoz M, Jimeno Sanz I, Redondo Margüello E, et al. Influenza and cardiorespiratory events: a clinical-epidemiological review with a multidisciplinary point of view. *Rev Esp Quim.* 2021;34(6):556-68.
  67. Darbà J, Marsà A. Hospital incidence, in-hospital mortality and medical costs of pneumococcal disease in Spain (2008–2017): a retrospective multicentre study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(3):523-30.
  68. Torres A, group on behalf of the C study, Menéndez R, group on behalf of the C study, España PP, group on behalf of the C study, et al. The evolution and distribution of pneumococcal serotypes in adults hospitalized with community acquired pneumonia in Spain using serotype specific urinary antigen detection test: the CAPA study, 2011-2018. *Clin Infect Dis.* 14 de abril de 2021;
  69. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica PNEUMOVAX23. Madrid; 2019.
  70. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. Madrid; 2015.
  71. Redondo E, Rivero-Calle I, Mascarós E, Díaz-Maroto J., Linares M, Gil A, et al. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Actualización 2021 del posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención. SEMERGEN. 2021;
  72. Neumoexpertos. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en los adultos de riesgo o por edad en las diferentes Comunidades Autónomas de España [Internet]. 2021 [citado 2 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/2021/05/26/recomendaciones-de-vacunacion-antineumococica-en-los-adultos-de-riesgo-o-por-edad-en-las-diferentes-comunidades-autonomas-de-espana/>
  73. Rockwell P. What you can do to improve adult immunization rates. *Fam Pr.* 2014;64(10):625-33.
  74. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada [Internet]. 2015 [citado 4 de agosto de 2021]. p. 10789-809. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE\\_RD\\_69\\_2015\\_RAE\\_CMBD.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf)
  75. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. BIFAP: Base de datos para la

Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [citado 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.bifap.org/>

76. Campbell JI, Kanters S, Bennett JE, Thorlund K, Tsai AC, Mills EJ, et al. Rethinking risk for Pneumococcal Disease in adults: the role of risk stacking. *OFID*. 2015;2(Suppl 1):1-8.
77. Bralić Lang V, Bergman Marković B. Prevalence of comorbidity in primary care patients with type 2 diabetes and its association with elevated HbA1c: A cross-sectional study in Croatia. *Scan J Prim Heal Care*. 2 de enero de 2016;34(1):66-72.
78. Menéndez R, Pablo P, Pérez-trallero E, Uranga A, Méndez R, Cilloniz C, et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. CAPA study. *Vaccine*. 2017;35:5264-70.
79. Dewaters AL, Chansard M, Anzueto A, Pugh MJ, Mortensen EM. The Association Between Major Depressive Disorder and Outcomes in Older Veterans Hospitalized With Pneumonia. *Am J Med Sci*. 2018;355(1):21-6.
80. Yende S, Poll T Van Der, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax*. 2010;65(10):870-7.
81. Díaz-Maroto J. Pronóstico y Mortalidad de la neumonía [Internet]. 2017 [citado 4 de junio de 2018]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/2017/05/17/pronostico-y-mortalidad-de-la-neumonia/>
82. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 23 de enero de 2015;34(1):19-31.
83. Nuorti J, Butler J, Farley M, Harrison L, McGeer A, Kolczak M, et al. Active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681-9.
84. Shea K, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh R, Strutton D, Pelton S. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024.
85. Di Yacovo S, García-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(1):42-50.
86. Sahuquillo-Arce JM, Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Age-related risk factors for bacterial aetiology in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1472-9.
87. Rojano I Luque X, Ferrin PS, Salvà A. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. *Med Clin*. 2016;
88. Arias Fernández L, Pardo Seco J, Cebey-López M, Gil Prieto R, Rivero-Calle I, Martín-Torres F, et al. Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-7.
89. Gil-prieto R, García-garcía L, Álvaro-meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel Á. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and

- pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29:412-6.
90. Mangen MJJ, Huijts SM, Bonten MJM, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis*. 14 de marzo de 2017;17(1):208.
  91. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid; 2017.
  92. Organisation for Economic Co-operation and Development. Panorama de la sociedad 2014 resultados clave: España la crisis y sus consecuencias. *Society at a Glance 2014 - The crisis and its aftermath*. Paris; 2014.
  93. Centro Nacional de Epidemiología. Casos humanos de infección por nuevo virus de la gripe A (H1N1). Evolución de la situación en España. *Boletín epidemiológico Sem*. 2009;17(1):1-4.
  94. Jain S, Self W, Wunderink R, et al. Community-Acquired Pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415-27.
  95. Palacios G, Horning M, Cisterna D, et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009;4(12):e8540.
  96. Klein E, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influ Other Respir Viruses*. 2016;10(6):394-403.
  97. Brundage J. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):303-12.
  98. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):202-9.
  99. Mahamat A, Daurès J, de Wzieres B. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in the elderly: results of a large cohort study. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(1):128-35.
  100. Lewnard J, Bruxvoort K, Fischer H, et al. Prevention of COVID-19 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between Streptococcus pneumoniae and SARS-CoV-2 in the respiratory tract. *J Infect Dis*. 2021;
  101. Ministerio de Sanidad CyBS. Vacunas y programa de vacunación 2021 [Internet]. 2021 [citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>
  102. Furman C, Leinenbach A, Usher R, Elikkottil J, Arnold F. Pneumonia in older adults. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34(2):135-41.
  103. Dion CF, Ashurst J V. Streptococcus Pneumoniae. *StatPearls*. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; 2021.
  104. Guevara RE, Butler JC, Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Breiman RF. Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies. *Am J Epidemiol*. 1999;149(3):282-9.

105. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: Burden of disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(S5):45-51.
106. Erhabor G, Olowookere O, Adebusoye L, Arawomo A. Adult Pneumococcal Vaccination: A Review of Current Status and Challenges in Nigeria - PubMed. *West Afr J Med.* 2021;38(6):583-95.
107. Barberán J, Restrepo R, Cardinal-Fernández P. Community-acquired pneumonia: similarities and differences between European and American guidelines - A narrative review –. *Rev Esp Quim.* 2021;34(2):72-80.
108. MSD. Merck announces U.S. FDA approval of VAXNEUVANCE™ (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine) for the prevention of invasive pneumococcal disease in adults 18 years and older caused by 15 serotypes. 2021.
109. Pradas R, Miguel AG De, Álvaro A, Gil-prieto R, Lorente R, Méndez C, et al. Budget impact analysis of a pneumococcal vaccination programme in the 65-year-old Spanish cohort using a dynamic model. *BMC Infect Dis.* 2013;13(175):1-8.
110. Andrews R, Skull S, Byrnes G, Campbell D, Turner J, McIntyre P, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage among a random sample of hospitalised persons aged 65 years or more in Victoria. *Commun Dis Intell.* 2005;29(3).
111. Wang Y, Cheng M, Wang S, Wu F, Yan Q, Yang Q, et al. Vaccination coverage with the pneumococcal and influenza vaccine among persons with chronic diseases in Shanghai, China, 2017. *BMC Public Health.* 19 de marzo de 2020;20(1).
112. Petigara T, Zhang D. Pneumococcal Vaccine Coverage in Adults Aged 19–64 Years, Newly Diagnosed With Chronic Conditions in the U.S. *Am J Prev Med.* 1 de mayo de 2018;54(5):630-6.
113. Gavazzi G, Wazieres B, Lejeune B, Rothan-Tondeur M. Influenza and pneumococcal vaccine coverages in geriatric health care settings in France. *Gerontology.* 2008;53(6):382-7.
114. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, de Diego C, Satué E, Bladé J, et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(11):2953-8.
115. Di Nardo F, Calabrò GE, Ianuale C, Poscia A, Azzolini E, Volpe M, et al. Capturing the chance for pneumococcal vaccination in the hospital setting. *Ann Ist Super Sanità.* 2017;53(4):291-8.
116. Hernández-García I, García-Iglesias M-A, Pablos-Hernández C. Cobertura de vacunación frente a neumococo y factores asociados en pacientes hospitalizados de 60 o más años. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1 de enero de 2012;47(1):38-9.
117. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta; 2013.
118. Klein E, Schueller E, Tsseng K, Morgan D, Laxminarayan R, Nandi A. The Impact of Influenza Vaccination on Antibiotic Use in the United States, 2010-2017. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7).
119. Wiese A, Griffin M, Stein C, Schaffner W, Greevy R, Mitchel EJ, et al. Validation of discharge diagnosis codes too identify serious infections among middle age and older adults. *BMJ Open.* 2018;8(6):e020857.



120. Groom A, Hennessy T, Singleton R, et al. Pneumonia and influenza mortality among American Indian and Alaska Native people, 1990-2009. *Am J Public Heal.* 2014;104 Suppl(Suppl 3):S460-9.