

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

SAN VICENTE MÁRTIR



**INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LAS HOSPITALIZACIONES
POR NEUMONÍA NEUMOCÓCICA EN ESPAÑA ENTRE LOS AÑOS
1997 Y 2015**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por:

Alberto Segura Segovia

Tutor: Antonio Guerrero Espejo

Valencia, a 11 de mayo de 2021

Agradecimientos

En primer lugar, al Dr. D. Antonio Guerrero Espejo, por aceptar dirigir este trabajo y guiarme en todo momento.

A la Universidad Católica de Valencia, por formarme como médico y por darme la oportunidad de conocer a personas que ahora son importantes en mi vida.

Al Grupo de Investigación de Enfermedades Infecciosas de la UCV, por trabajar juntos y apoyarnos mutuamente.

Al Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; por proporcionar los datos para el estudio.

A María, por recorrer la segunda mitad de este camino a mi lado.

A mis padres, y especialmente a mi hermana, porque durante este último año y medio estar en casa prácticamente todo el tiempo ha sido más fácil gracias a vosotros. Dentro de poco os podré llamar compañeros de profesión.

Y, por último, pero no menos importante, a los chavales. Los 6 años de carrera se han hecho cortos gracias a los buenos momentos. Esto es para vosotros, jugadores.

Índice

Resumen	10
1. Introducción.....	12
1.1. Concepto.....	12
1.2. Etiología	12
1.3. Epidemiología	13
1.3.1. Tabaquismo	17
1.4. Diagnóstico.....	18
1.5. Tratamiento	20
1.6. Prevención	21
1.7. Justificación del estudio	21
2. Hipótesis y objetivos	22
2.1. Hipótesis.....	22
2.2. Objetivo principal.....	22
2.3. Objetivos secundarios.....	22
3. Material y métodos	23
3.1. Fuente de información.....	23
3.2. Diseño y población del estudio	23
3.3. Análisis estadístico	24
3.4. Aspectos éticos	26
4. Resultados.....	27
4.1. Hospitalizaciones y pacientes.....	27
4.2. Características generales	28
4.3. Edad y grupos de edad.....	29
4.4. Sexo	31
4.5. Estancia	32

4.6.	Coste.....	34
4.7.	Incidencia	36
4.8.	Distribución geográfica	38
4.9.	Mortalidad	40
4.10.	Comorbilidades, posibles factores de riesgo y posibles factores protectores.....	42
4.11.	Análisis bivariante y multivariante de los factores asociados al éxito	43
4.11.1.	Comorbilidades y complicaciones	43
4.11.2.	Necesidad de tratamientos	45
4.11.3.	Estancia, grupos de edad y sexo	46
4.12.	Tipo de ingreso.....	48
4.13.	Tipo de alta.....	48
4.14.	Nivel de severidad. Relación con el éxito.....	49
4.15.	Riesgo de mortalidad. Relación con el éxito	50
5.	Discusión	51
5.1.	Incidencia y evolución temporal	51
5.2.	Distribución geográfica	51
5.3.	Factores de riesgo y mortalidad.....	52
5.4.	Tabaquismo	54
5.5.	Edad y sexo	55
5.6.	Costes y días de estancia	56
5.7.	Limitaciones del estudio.....	57
6.	Conclusiones.....	58
7.	Bibliografía.....	59
8.	Anexos.....	66
8.1.	Anexo 1: Códigos del CIE-9-MC para las variables del estudio	66

Índice de tablas

Tabla 1. Características generales de los pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica.	28
Tabla 2. Grupos con diferencia significativa de su media de edad.	30
Tabla 3. Grupos con diferencia significativa de los días de estancia.	33
Tabla 4. Grupos con diferencia significativa de los costes.....	35
Tabla 5. Análisis bivariante y multivariante de las comorbilidades y complicaciones de la neumonía neumocócica.	44
Tabla 6. Análisis bivariante y multivariante de las comorbilidades y complicaciones de la neumonía neumocócica (continuación).	44
Tabla 7. Análisis bivariante y multivariante de las necesidades de tratamiento en la neumonía neumocócica.	46
Tabla 8. Análisis bivariante y multivariante de la estancia, grupos de edad y sexo en la neumonía neumocócica.	47
Tabla 9. Factores de riesgo o protectores para la mortalidad intrahospitalaria.	52
Tabla 10. Códigos del CIE-9-MC para las variables del estudio.	66

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de hospitalizaciones, pacientes y éxitos de neumonía neumocócica.	27
Figura 2. Frecuencia de edad en pacientes con neumonía neumocócica.	29
Figura 3. Frecuencia de grupos de edad con neumonía neumocócica.....	30
Figura 4. Porcentaje de grupos de edad con neumonía neumocócica.	31
Figura 5. Pirámide poblacional de los pacientes con neumonía neumocócica.....	31
Figura 6. Frecuencia de días de estancia por neumonía neumocócica.	32
Figura 7. Incidencia media anual de neumonía neumocócica.	36
Figura 8. Incidencia media anual por grupos de edad de neumonía neumocócica.	37
Figura 9. Incidencia media anual por sexo de neumonía neumocócica.	38
Figura 10. Mapa de incidencia media anual de neumonía neumocócica.	39
Figura 11. Incidencia media anual por comunidades autónomas.....	39
Figura 12. Mortalidad anual por neumonía neumocócica.	40
Figura 13. Letalidad anual de la neumonía neumocócica.	41
Figura 14. Letalidad de neumonía neumocócica por grupos de edad.	41
Figura 15. Frecuencia de las comorbilidades asociadas a la neumonía neumocócica.	42
Figura 16. Frecuencia de las necesidades de tratamiento por neumonía neumocócica.....	43
Figura 17. Frecuencia de tipo de ingreso con neumonía neumocócica.	48
Figura 18. Frecuencia de tipo de alta con neumonía neumocócica.	48
Figura 19. Frecuencia de nivel de severidad por neumonía neumocócica.	49
Figura 20. Letalidad de neumonía neumocócica por nivel de severidad.....	49
Figura 21. Frecuencia de nivel de mortalidad por neumonía neumocócica.	50
Figura 22. Letalidad de neumonía neumocócica por nivel de mortalidad.....	50

Siglas y abreviaturas

CI: *Confidence Interval*

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Edición, Modificación Clínica

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

DM: Diabetes Mellitus

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HIV: *Human immunodeficiency virus*

IC: Intervalo de confianza

ICD-9-CM: *International Classification of Diseases, 9th Edition, Clinical Modification*

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

M: Mujer

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

N: Tamaño muestral

OR: Odds ratio

RR: Riesgo relativo

S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TC: Tomografía computarizada

UCI: Unidad de cuidados intensivos

V: Varón

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Resumen

Introducción e hipótesis: La neumonía neumocócica es una enfermedad con una elevada incidencia en el mundo y en los países desarrollados, con una letalidad y factores pronósticos que varían en función del contexto epidemiológico.

Objetivos: Estudiar la incidencia, mortalidad y factores pronósticos de la neumonía neumocócica en España.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica en los hospitales españoles entre los años 1997 y 2015, con datos del CMBD y códigos del CIE-9-MC.

Resultados: La incidencia fue de 34,9 casos por cada 100 000 habitantes y año, predominando el sexo masculino (RR 1,62; IC95% 1,6 – 1,63). La letalidad intrahospitalaria fue del 7,68% (IC95% 7,57 – 7,79). Tanto la incidencia como la mortalidad han descendido durante el período estudiado. En el análisis multivariante los factores de riesgo con mayor fuerza de asociación para el éxito fueron la necesidad de terapia respiratoria invasiva (OR 9,2; IC95% 8,06 – 10,5), la meningitis neumocócica (OR 6,6; IC95% 3,33 – 13,09), la bacteriemia (OR 1,85; IC95% 1,66 – 2,08), el VIH (OR 1,79; IC95% 1,54 – 2,08) y ser anciano (OR 2,35; IC95% 2,25 – 2,47). El tabaquismo ha sido el factor protector para el éxito más importante (OR 0,5; IC95% 0,48 – 0,53).

Conclusiones: La incidencia y la mortalidad presentaron una tendencia descendente. La meningitis neumocócica, la bacteriemia, el VIH y la edad avanzada fueron los factores de riesgo más importantes para la mortalidad. El tabaquismo y las edades jóvenes han sido factores protectores independientes para la mortalidad.

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae, neumonía, neumonía neumocócica, tabaco, mortalidad, epidemiología, incidencia

Abstract

Introduction and hypothesis: Pneumococcal pneumonia is a disease with high incidence both worldwide and in developed countries. Its case fatality and prognostic factors vary depending on the epidemiological context.

Objectives: To study the incidence, case fatality and prognostic factors of pneumococcal pneumonia in Spain.

Materials and methods: A retrospective study of hospitalized patients with pneumococcal pneumonia in Spanish hospitals between 1997 and 2015 was carried out. The study was conducted with data provided by the CMBD, using ICD-9-CM codes.

Results: Incidence was 34.9 cases per 100,000 inhabitants per year, predominantly in males (RR 1.62; 95% CI 1.6 – 1.63). In-hospital case fatality was 7.68% (95% CI 7.57 – 7.79). Both incidence and mortality decreased between 1997 and 2015. In the multivariate regression, the risk factors most strongly associated with mortality were the need for invasive respiratory therapy (OR 9.2; 95% CI 8.06 – 10.5), pneumococcal meningitis (OR 6.6; 95% CI 3.33 – 13.09), bacteraemia (OR 1.85; 95% CI 1.66 – 2.08), HIV (OR 1.79; 95% CI 1.54 – 2.08) and elderly age (OR 2.35; 95% CI 2.25 – 2.47). Smoking was the most important protective factor for death (OR 0.5; 95% CI 0.48 – 0.53).

Conclusions: The annual incidence of pneumococcal pneumonia in Spain has decreased during the study period. Case fatality has also declined, with pneumococcal meningitis, bacteraemia, HIV and advanced age being the most important risk factors for mortality. Smoking and younger age have been independent protective factors for mortality.

Key words: Streptococcus pneumoniae, pneumonia, pneumococcal, smoking, mortality, epidemiology, incidence

1. Introducción

1.1. Concepto

La neumonía es una inflamación del parénquima pulmonar, producida generalmente por un agente infeccioso. A pesar de ser una causa de morbilidad y mortalidad importante, a menudo se diagnostica con imprecisión, se trata de modo equivocado y se subestima. Esta enfermedad es consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos desencadenada por el hospedador. Los microorganismos llegan a las vías respiratorias bajas de varias formas, siendo la más frecuente la aspiración desde la orofaringe. Durante el sueño a menudo la persona aspira volúmenes pequeños de material faríngeo, y muchos patógenos son inhalados en forma de pequeñas gotas contaminadas. En algunas ocasiones la neumonía surge por propagación hematógena o por extensión contigua desde los espacios pleural o mediastínico infectados ¹.

La neumonía neumocócica es el síndrome neumocócico grave más frecuente y se acompaña de un hemocultivo positivo en una proporción baja de los casos. La neumonía neumocócica se manifiesta en ocasiones como una infección extrahospitalaria leve y en otras como una enfermedad peligrosa que exige intubación y cuidados intensivos ².

1.2. Etiología

La neumonía neumocócica está causada por *Streptococcus pneumoniae*. Este microorganismo, también llamado “neumococo”, es la principal causa de la neumonía adquirida en la comunidad. La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad es mayor en las edades extremas y en aquellas personas que tienen comorbilidades. Las infecciones neumocócicas causan aproximadamente 2 millones de muertes al año, y suponen unos costes de miles de millones de dólares anualmente ³.

S. pneumoniae es una bacteria Gram positiva con una gruesa pared celular compuesta por ácido teicoico (polisacárido C). Estas bacterias son capaces de producir toxinas y antígenos de superficie ⁴. A pesar de estar reconocido en la literatura como un patógeno, el neumococo es un germen colonizador que se encuentra en la nasofaringe de niños y adultos, encontrándose estos sujetos asintomáticos en la mayoría de los casos. La prevalencia de la bacteria como colonizadora es mayor en niños que en adultos ⁵.

Por lo tanto, la presencia aislada de *S. pneumoniae* en la nasofaringe de un paciente asintomático no es diagnóstico de infección.

1.3. Epidemiología

La neumonía es una enfermedad infecciosa de gran importancia mundial, asociada a una gran morbimortalidad y costes sanitarios elevados. Esto se debe al número creciente de pacientes mayores hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, ya que consumen un mayor porcentaje de recursos ⁶. Está descrito en la literatura que la incidencia de la neumonía puede variar entre países e incluso regiones del mismo país, con una posible contribución de las diferencias climáticas, socioeconómicas, médicas y clínicas; pero las diferencias metodológicas a la hora de diseñar los estudios, las poblaciones estudiadas y los criterios de inclusión también podrían explicar esta variabilidad de incidencias ⁷.

El microorganismo aislado más importante en esta enfermedad es *Streptococcus pneumoniae* ⁸, si bien es cierto que en aproximadamente la mitad de los casos de neumonía adquirida en la comunidad no se llega a identificar el germen causante ⁹.

Es por esto por lo que, dentro de la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía neumocócica es la principal asociada a esa alta morbimortalidad y carga económica en adultos, si bien es verdad que su incidencia en Estados Unidos está disminuyendo, según estudios recientes. Un estudio de la última década encontró que de 2488 hospitalizaciones por neumonía se aislaron cepas de rinovirus en un 9% de los pacientes, mientras que se detectó neumococo en un 5% de los casos ¹⁰. No obstante, un metaanálisis de una población europea realizado en 2013 encontró que en 4714 casos de 24 423 episodios de neumonía adquirida en la comunidad (un 19,3%) el microorganismo causante era *S. pneumoniae*. Se encontró que la probabilidad de que el neumococo fuera el causante de un episodio de neumonía es tres veces menor en el sur de Europa al compararla con el norte de Europa (OR 0,4; IC 95% 0,2 – 0,8) ¹¹.

En el año 2015, la incidencia de neumonía en Estados Unidos fue de 248 casos por cada 100 000 habitantes (IC 95% 235 – 261) ¹⁰. En ese mismo año, la incidencia de hospitalizaciones con neumonía neumocócica en Cataluña en personas mayores de 50 años fue de 82,8 eventos por cada 100 000 habitantes (IC 95% 77,7 – 88,1) ¹². Entre los años 2010

y 2015 se observó en Canadá un aumento generalizado de la incidencia a medida que pasan los años ($p=0,046$)¹³.

La edad avanzada es un factor de riesgo conocido para contraer la neumonía neumocócica. Por esta razón, en la mayoría de sistemas sanitarios de los países desarrollados se recomienda la vacunación contra los serotipos del *S. pneumoniae* en los grupos de edad avanzada^{14,15}. En un estudio de vigilancia de neumonía neumocócica realizado en Canadá entre los años 2010 y 2015 se observó que la incidencia de la enfermedad en el grupo de edad 50-64 años descendía ($p=0,04$), pero había un aumento significativo en el grupo de personas de 65 años o más ($p=0,022$). Este mismo estudio encontró una reducción del riesgo para ingresar en UCI o para necesitar ventilación mecánica a medida que avanzaba la edad de los pacientes¹³. Entre los años 2013 y 2016, en un estudio realizado en Estados Unidos sobre una muestra de 12 055 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, se observó que la media de edad era de 64,1 años, y el 52,7% de los pacientes tenían más de 65 años¹⁶.

Las personas que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sufren un mayor riesgo de contraer neumonía adquirida en la comunidad en comparación con la población general. En estos pacientes, la neumonía conlleva frecuentemente ingreso hospitalario y un aumento de la mortalidad. La edad, la gravedad de la limitación del flujo aéreo, un Índice de Masa Corporal (IMC) disminuido y la historia previa de neumonía aparecen en la literatura como factores de riesgo para la neumonía en los pacientes con EPOC¹⁷. En un análisis observacional de una cohorte prospectiva de adultos hospitalizados en Barcelona entre los años 1995 y 2011 se observaron 4121 episodios de neumonía. De estos, 983 (23,9%) fueron pacientes que ya tenían el diagnóstico de EPOC, y *S. pneumoniae* fue el microorganismo aislado con más frecuencia en toda la cohorte. Sin embargo, la bacteriemia por neumococo fue menos frecuente en los pacientes por EPOC, lo que se atribuyó a la buena cobertura de la vacunación antineumocócica en estos pacientes. En su análisis multivariable encontraron que esta vacunación era un factor protector independiente para el desarrollo de neumonía, con un OR de 0,232 (IC 95% 0,072 – 0,754; $p=0,015$)¹⁸. Otro estudio, realizado en Barcelona entre los años 2004 y 2008, analizó a 1379 pacientes adultos diagnosticados de neumonía. Tanto en los que padecían EPOC como en los que no, el neumococo fue el microorganismo más aislado: un 37,9% en los pacientes con EPOC y un 42,8% en los pacientes sin EPOC, sin diferencias significativas entre ambos grupos

($p=0,37$). Tampoco encontraron diferencias significativas en la mortalidad: un 4,2% en pacientes con EPOC frente a un 7% en pacientes sin EPOC ($p=0,14$)¹⁹.

Las personas que están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen una mayor riesgo de contraer la enfermedad invasiva neumocócica y la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*²⁰. Revisiones sistemáticas recientes sugieren que las personas con trastornos del sistema inmune tienen un riesgo aumentado para estas infecciones neumocócicas, por lo que recomiendan la vacunación neumocócica en este tipo de pacientes. Se han descrito incidencias de 331 casos cada 100 000 personas y año (IC 95% 241,9 – 452,8) en pacientes infectadas de VIH en la era tardía de los antirretrovirales en cohortes de países fuera de África. Estas tasas de incidencia se han reducido de forma notable gracias al descubrimiento de los antirretrovirales, ya que, en los mismo países, antes de que existieran estas terapias hay incidencias de 746 casos cada 100 000 personas y año (IC 95% 588,7 – 946), y en los inicios de estas terapias incidencias de 490 casos cada 100 000 personas y año (IC 95% 406,3 – 591,7)²¹. Pero, aunque las tasas de incidencia sigan disminuyendo en el contexto de las terapias antirretrovirales, en el cambio de siglo la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en personas con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) era 35 veces mayor que en adultos de edad similar sin infección por VIH²². En los estudios citados anteriormente se concluye la diferencia de edades entre pacientes infectados y no infectados de VIH en el diagnóstico de neumonía neumocócica.

En la actualidad, la diferencia de incidencia de neumonía neumocócica entre infectados y no infectados de VIH sigue siendo significativa. Un estudio publicado en Holanda en el año 2019 concluía que (incluso en aquellos pacientes con supresión virológica y recuentos de linfocitos T CD4+ altos) la incidencia era 8 veces mayor que en la población general. Para estos pacientes, encontraron como factores de riesgo para contraer la enfermedad tener menos de 200 linfocitos T CD4+ (OR 11,1; IC 95% 2,85 – 42,9), la EPOC (OR 3,07; IC 95% 1,96 – 7,87) y el tabaquismo (OR 2,75; IC 95% 1,56 – 4,85)²³.

Sin embargo, también se ha sugerido que los pacientes infectados de VIH, pero con una buena respuesta al tratamiento antirretroviral no necesitan tratamientos, ingresos o cuidados diferentes a la población general si ingresan con el diagnóstico de neumonía neumocócica. En España, un estudio de casos y controles reciente no encontró diferencias

en la mortalidad a los 30 días del ingreso entre pacientes infectados de VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 350 y pacientes sin infección por VIH. Este estudio no encontró diferencias significativas en las admisiones en unidades de cuidados intensivos ($p=0,22$), necesidad de ventilación mecánica ($p=0,43$) ni días de estancia hospitalaria ($p=0,76$)²⁴.

Además de las terapias antirretrovirales, las vacunas antineumocócicas juegan un papel esencial en la prevención de estas infecciones en los pacientes inmunocomprometidos. Revisiones recientes concluyen que las vacunas antineumocócicas y para la gripe son las dos vacunas esenciales recomendadas en estos pacientes²⁵.

Debido a la reducción de infecciones oportunistas en los pacientes infectados de VIH, la neumonía neumocócica cada vez se está convirtiendo más en una condición crónica. Esto hace que los pacientes con VIH formen un subgrupo considerable entre los diagnosticados de esta infección²⁶. El seguimiento de una cohorte de 4011 pacientes en el área de Barcelona entre los años 2002 y 2007 sugirió una letalidad del 25% en los 199 casos de enfermedad neumocócica que se diagnosticaron²⁷.

Cuando el neumococo entra en el torrente sanguíneo, la meningitis neumocócica se convierte en la complicación más grave. La invasión neumocócica desde la sangre hasta el líquido cefalorraquídeo ocurre en los plexos coroideos o cruzando la barrera hematoencefálica en los capilares cerebrales que atraviesan el espacio subaracnoideo. Algunas estimaciones sugieren que aproximadamente un tercio de las personas afectadas de meningitis neumocócica mueren, y que la mitad de los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas irreversibles²⁸. En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos con datos del período comprendido entre los años 2003 y 2007 se identificó al neumococo como el microorganismo más prevalente en las muertes por meningitis bacteriana, con un 70,7% de los éxitus²⁹.

En el grupo de diarrea e infecciones del tracto respiratorio inferior, la neumonía provocada por *Streptococcus pneumoniae* fue la causa más importante de mortalidad en el mundo entre los años 1980 y 2015. De la totalidad de muertes por este conjunto de enfermedades, en el año 2005 la neumonía neumocócica presentaba un porcentaje de riesgo atribuible del 59,8% (IC 95% 37,7 – 79,2), y en el año 2015 la cifra se situaba en un 55,4% (IC 95% 31,5 – 79,1)³⁰. Este importante impacto sobre la mortalidad se mantuvo estable en

Francia entre los años 2005 y 2010. En el año 2010, la letalidad intrahospitalaria por neumonía neumocócica en ese país se situaba en un 13,66% en pacientes con 65 años o más (IC 95% 10,74 – 17,22), y no se observaron cambios significativos entre esos 5 años ³¹. Un estudio inglés publicado en el año 2019 postulaba que esta estabilidad de la letalidad puede deberse a una disminución de la incidencia de las cepas que son objetivo de la vacuna, mientras aumenta la incidencia de aquellas cepas que no lo son. Encontraban como factores de riesgo significativos para la letalidad la bacteriemia (OR 2,3; IC 95% 1,64 – 3,21; $p<0,001$), el abuso de alcohol (OR 2,48; IC 95% 1,67 – 3,68; $p<0,001$), el sexo masculino (OR 1,57; IC 95% 1,24 – 1,98; $p<0,001$) y determinados serotipos de *S. pneumoniae*. Encontraron que durante el período de su estudio, entre los años 2006 y 2016, la letalidad descendía cada año epidemiológico (OR 0,93; IC 95% 0,89 – 0,98; $p=0,003$), correspondiendo a un 24% de mortalidad el primer año y un 16% el último año ³².

En las enfermedades infecciosas, disponer de información sobre los costes de las hospitalizaciones es de gran importancia para valorar su impacto. En los años 2013 y 2014, un estudio situaba el coste medio del ingreso por neumonía neumocócica en Estados Unidos en 10 962,5 dólares estadounidenses (USD) (IC 95% 10 822,8 – 11 102,2). Este estudio estimaba los costes anuales en Estados Unidos en 13 400 000 000 USD, aproximadamente unos 42 USD por habitante en un año ³³. En otros países, como Brasil, esta media es menor: un estudio analizó una muestra de pacientes con hospitalizaciones por neumonía neumocócica ingresados entre 2009 y 2017, y estimó una media de 1746 USD en los ingresos de adultos menores de 65 años, y una media de 2119 USD en personas de 65 años o más ³⁴.

1.3.1. Tabaquismo

El tabaquismo es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC y de neumonía neumocócica ³⁵, y es el que tiene más impacto para desarrollar la enfermedad neumocócica invasiva en adultos inmunocompetentes. Debido a la gran prevalencia de adultos fumadores y al riesgo atribuible al tabaco, desde principios del siglo actual se acepta que los programas para reducir la exposición al tabaco (tanto activa como pasiva) deben tener fuerza para reducir la incidencia de la neumonía neumocócica ³⁶.

Aunque ser fumador de tabaco es un factor de riesgo para contraer la neumonía adquirida en la comunidad, y específicamente la neumonía neumocócica, dos estudios

prospectivos de grandes cohortes han sugerido que el uso del tabaco en el momento del estudio es un factor protector independiente para el éxito en pacientes ya diagnosticados de neumonía neumocócica. El primer estudio, realizado en Dallas (Texas, Estados Unidos de América) en el año 2006, obtuvo un riesgo relativo de 0,79 (IC 95% 0,68 – 0,91; $p < 0,001$) al relacionar el tabaquismo con el éxito en un análisis multivariante³⁷. El segundo estudio, que fue multicéntrico en varios hospitales de nuestro país y se publicó en el año 2008, encontró un riesgo relativo de 0,85 (IC 95% 0,77 – 0,94; $p < 0,001$) al realizar un análisis similar³⁸.

Basándose en esos resultados, un grupo canadiense publicó en el año 2016 un estudio en el que encontró, en una población de 1636 personas hospitalizadas con neumonía neumocócica, una edad menor y menor número de comorbilidades en los fumadores. Realizando un análisis multivariante, obtuvieron que ser fumador en el momento del estudio era factor protector independiente para el éxito, con un OR de 0,51 (IC 95% 0,35 – 0,75; $p < 0,001$)³⁹.

En 2014 un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional promovido por el Instituto Carlos III halló que el tabaco es factor de riesgo para el éxito a los 30 días del ingreso con un OR de 4,0 (IC 95% 1,3 – 12,6; $p = 0,015$) al comparar fumadores en el momento del estudio con no fumadores, y con un OR de 3,9 (IC 95% 1,2 – 12,3; $p = 0,021$) al comparar fumadores en el momento del estudio con exfumadores⁴⁰.

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la neumonía neumocócica se ha visto asociado con un descenso de la letalidad, una reducción de costes debido a pruebas diagnósticas innecesarias y una menor incidencia de complicaciones, ya que se optimiza antes el tratamiento⁴¹.

La mayoría de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad debutan sintomatológicamente con una combinación de disnea, tos, dolor torácico de características pleuríticas, fiebre o escalofríos y mal estado general⁴². Además, esta combinación de síntomas aumenta en pacientes con edad avanzada, enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas, estado basal funcional deteriorado, bajo estatus social y bajo estatus económico⁴³, por lo que en estos grupos debe aumentar la sospecha diagnóstica.

La visualización de los pulmones mediante una radiografía de tórax ha sido el método diagnóstico principal para diagnosticar la neumonía ⁴⁴. La ecografía requiere un tiempo de utilización menor que la radiografía convencional y no emite radiaciones ionizantes, por lo que ofrece buen rendimiento como prueba inicial o de urgencias ⁴⁵. Se debería considerar el uso de la tomografía computarizada (TC) cuando se sospechen también lesiones cavitadas, enfermedad pulmonar intersticial, malignidad y enfermedades menos frecuentes, como la sarcoidosis ⁴².

El *gold standard* en el diagnóstico de la neumonía neumocócica es el aislamiento de bacterias en un fluido corporal estéril y la posterior identificación de esas bacterias como *S. pneumoniae*. Para identificar al microorganismo en tejidos, la muestra más específica es la obtenida en tejido pulmonar mediante técnicas de biopsia por medio de broncoscopia. Debido a que este último método no es muy común en la atención inicial al paciente, la mayoría de las confirmaciones microbiológicas se llevan a cabo mediante muestras de fluidos corporales como esputo, exudado bronquial con técnicas invasivas (aspiración bronquial con catéter telescópico, lavado broncoalveolar, aspiración traqueal, etc.), muestras de sangre o líquido pleural. No obstante, el uso del esputo tiene sus limitaciones: los falsos negativos y positivos, el tiempo de cultivo y la inutilidad después de haber administrado antibióticos ⁴.

Por todo esto, los laboratorios tienen técnicas de detección de moléculas de la bacteria en muestras como esputo, sangre periférica, líquido pleural y orina. La prueba del antígeno de *S. pneumoniae* en orina puede ser útil en pacientes seleccionados, especialmente si no se puede obtener una muestra adecuada del esputo o si ha habido antibioterapia previa, debido a que el antígeno puede ser detectado desde el inicio de los síntomas, durante varias semanas ⁴⁶.

Las técnicas de diagnóstico molecular cada vez tienen más relevancia en comparación a las técnicas clásicas de cultivo. Las técnicas moleculares con capacidad de detectar bacterias y virus pueden llegar a detectar el microorganismo causante de la neumonía adquirida en la comunidad el doble de veces en comparación con las técnicas de cultivo ⁴⁷.

1.5. Tratamiento

En el manejo de la neumonía neumocócica de forma ambulatoria está indicada la terapia antibiótica usando un betalactámico en combinación con un macrólido, o monoterapia usando una quinolona o un betalactámico. De forma ambulatoria, se ha visto que los pacientes tratados con monoterapia no presentan mayor mortalidad a los 90 días que los tratados con la combinación⁴⁸. En un estudio observacional que incluía a 2845 pacientes se comparó la monoterapia con macrólido frente a la monoterapia con quinolona, y el grupo tratado con macrólido presentó una menor letalidad, un 3% frente a un 0,2% con un OR de 0,28 (IC 95% 0,09 – 0,86; $p=0,03$)⁴⁹. Así, la última revisión de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) del año 2020 considera que la combinación de un macrólido y un betalactámico debería formar parte de la pauta de tratamiento empírico ambulatorio en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, o bien considerar la administración de una quinolona en monoterapia⁵⁰.

En lo que respecta a los pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica, una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2017 encontró que la letalidad del grupo tratado con betalactámicos y macrólidos era de un 19,4%, mientras que la del grupo tratado con betalactámicos y quinolonas era un 26,8%, con un OR de 0,68 (IC 95% 0,49 – 0,94; $p=0,02$). Este estudio hallaba también que la biterapia con macrólidos reducía los días de estancia hospitalaria en -3,05 días (IC 95% -6,01 – -0,09; $p=0,04$)⁵¹. La actualización de la SEPAR del año 2020 recomienda el tratamiento con la combinación de betalactámico y macrólido o quinolona, y también concluye que los macrólidos (claritromicina o azitromicina) deben formar parte de las pautas terapéuticas de neumonía adquirida en la comunidad en los pacientes más graves y que requieren ingreso en la UCI⁵⁰.

Las guías de la *American Thoracic Society* y de la *Infectious Diseases Society of America* publicadas en el año 2019 recomiendan que la duración mínima del tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados sea de 5 días, incluso si el paciente ha alcanzado la estabilidad clínica antes de este tiempo. Debido a que la mayoría de pacientes conseguirá esa estabilidad durante las primeras 48-72 horas, la duración total de la terapia antibiótica de 5 días será la apropiada en la mayoría de pacientes⁵².

1.6. Prevención

Las principales medidas de prevención de la neumonía neumocócica son las vacunas neumocócicas. Varios estudios y diferentes metaanálisis han aportado nuevas evidencias a la inmunogenicidad de las vacunas. En el año 2015 se publicó el estudio CAPIITA con una muestra total de 84 496 participantes, todos mayores de 64 años. Fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que investigó la eficacia de la vacuna antineumocócica 13-valente (PCV13). Esta vacuna contiene polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C 19A, 19F y 23F. La eficacia para prevenir neumonía no invasiva y neumonía sin bacteriemia fue del 45% (IC 95% 14,2 – 65,3) y del 75% para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (IC 95% 41,4 – 90,8). Este estudio concluyó que la PCV13 fue eficaz para prevenir la neumonía neumocócica con y sin bacteriemia por los serotipos de la vacuna en personas mayores de 64 años ⁵³.

Para comprobar estos beneficios de la PCV13 en un rango mayor de población, se publicó en nuestro país un estudio de cohortes con una muestra de 2 025 730 personas, todas mayores de 49 años, realizado en Cataluña. Se siguió a esta muestra durante el año 2015, y mediante un análisis multivariable se observó que la PCV13 no alteraba significativamente el riesgo de neumonía neumocócica, con un *Hazard ratio* de 1,17 (IC 95% 0,75 – 1,83; $p=0,483$). Concluyeron que esta vacunación debía monitorizarse más estrechamente en futuros estudios incluyendo mayores tamaños muestrales y tiempos de observación ⁵⁴.

1.7. Justificación del estudio

La neumonía neumocócica es una enfermedad infecciosa con una carga sociosanitaria considerable en los países desarrollados ^{6,33}.

Este estudio se centra en la mortalidad hospitalaria por la enfermedad, analizando los posibles factores de riesgo y protectores. Identificar correctamente estos factores podría servir para incidir sobre ellos como medida de reducción de la mortalidad. Cabe destacar que actualmente existe discrepancia sobre algunos, como es el caso del tabaquismo ^{39,40}. Al estudiar una muestra muy representativa (todos los ingresos con neumonía neumocócica entre 1997 y 2015) el estudio pretende aclarar las discrepancias encontradas en otras series sobre los posibles factores que condicionan la mortalidad por la enfermedad.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

La incidencia y la mortalidad de la neumonía neumocócica han podido descender en España. Los factores de riesgo para la mortalidad hospitalaria de la neumonía neumocócica pueden diferir de lo descrito en series sin una base poblacional tan amplia como la obtenida a partir de los datos del CMBD estatal español.

2.2. Objetivo principal

Analizar la incidencia, la letalidad, y los posibles factores de riesgo y protectores para la mortalidad intrahospitalaria de la neumonía neumocócica en España.

2.3. Objetivos secundarios

- Estudiar la relación entre los posibles factores de riesgo y protectores para la mortalidad por la enfermedad.
- Determinar el efecto de la edad en la incidencia de la neumonía neumocócica.
- Valorar el efecto de la edad en la letalidad de la enfermedad.
- Estudiar la evolución temporal de la incidencia y mortalidad de la enfermedad.
- Representar la distribución geográfica de la enfermedad en España.
- Obtener y valorar los costes generados por las hospitalizaciones de la enfermedad durante el período del estudio.

3. Material y métodos

3.1. Fuente de información

La fuente de información de nuestro estudio retrospectivo ha sido el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta, proporcionado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS). En estos datos, la identidad del paciente se anonimiza. Se incluye información sobre los pacientes hospitalizados (edad, sexo, comunidad autónoma...) y también una lista de los diagnósticos principal y secundario, y de los procedimientos que les realizaron durante el ingreso. El diagnóstico principal es aquel que motivó el ingreso, mientras que los diagnósticos secundarios son aquellos ya presentes en la historia clínica del paciente en el momento del ingreso o aquellos que surgieron durante su período de hospitalización. En el CMBD también se incluyen datos como los días de estancia en el hospital, el coste del ingreso, el valor peso español y el tipo de alta y de ingreso.

3.2. Diseño y población del estudio

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de la población española, utilizando como fuente de información los datos de los pacientes hospitalizados en España entre los años 1997 y 2015 que tenían neumonía neumocócica como diagnóstico al alta.

Por lo tanto, hemos considerado ingreso con neumonía neumocócica a todos los pacientes que tuvieran en las posiciones de diagnóstico en el CMBD el código 481 de la novena versión de la Modificación Clínica Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC). Hemos considerado que el ingreso era por neumonía neumocócica cuando el código 481 figuraba en la posición de “Diagnóstico principal”, y que el ingreso era con neumonía neumocócica cuando el código 481 aparecía en cualquier posición de diagnóstico.

3.3. Análisis estadístico

Los casos fueron los pacientes hospitalizados con o por neumonía neumocócica. Para realizar el estudio descriptivo del coste y tipo de alta se utilizaron todos los casos, y posteriormente se excluyeron aquellos que fueron trasladados a otro hospital. A continuación, se utilizaron a los pacientes ingresados con la enfermedad para realizar el estudio descriptivo de la edad, el sexo, la incidencia, la distribución geográfica por comunidades autónomas y la mortalidad cruda anual. Para el cálculo de la mortalidad anual por la enfermedad, la letalidad, las asociaciones de las comorbilidades con el éxito y las asociaciones de los niveles de severidad y mortalidad con el éxito se tomaron los pacientes ingresados por neumonía neumocócica.

Se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE) los datos del padrón de población para los cálculos de la mortalidad cruda anual y la mortalidad anual por la enfermedad.

Para los análisis estadísticos hemos tomado las siguientes variables:

- Variables dependientes:
 - Éxito al alta (cualitativa dicotómica)
 - Días de estancia hospitalaria (cuantitativa discreta)
 - Edad en años (cuantitativa discreta)
 - Coste en euros (cuantitativa continua)
- Variables independientes:
 - Sexo (cualitativa dicotómica)
 - Días de estancia (cuantitativa discreta) transformada en cualitativa dicotómica
 - Edad (cuantitativa discreta) transformada en grupos de edad (cualitativa)
 - Comunidad autónoma (cualitativa)
 - Año de ingreso (cualitativa ordinal)
 - Tipo de ingreso (cualitativa)
 - Tipo de alta (cualitativa)
 - Éxito al alta (cualitativa dicotómica)
 - Bacteriemia (cualitativa dicotómica)

- VIH (cualitativa dicotómica)
- EPOC (cualitativa dicotómica)
- Hígado alcohólico (cualitativa dicotómica)
- Dependencia alcohólica (cualitativa dicotómica)
- Tabaquismo (cualitativa dicotómica)
- Trastornos inmunes (cualitativa dicotómica)
- DM con complicaciones crónicas (cualitativa dicotómica)
- Meningitis neumocócica (cualitativa dicotómica)
- Alcoholismo (cualitativa dicotómica)
- Antibioterapia (cualitativa dicotómica)
- Terapia respiratoria NO invasiva (cualitativa dicotómica)
- Terapia respiratoria invasiva (cualitativa dicotómica)
- Terapia respiratoria (cualitativa dicotómica)
- Intervención invasiva pulmón/bronquio (cualitativa dicotómica)

En el Anexo 1 hemos representado los códigos del CIE-9-MC de las variables.

El análisis estadístico de este estudio se ha realizado utilizando el programa SPSS versión 23, Microsoft Excel 2020 y fStats.

Se realizó un análisis descriptivo de los casos usando tablas de frecuencia, con recuentos y porcentajes. Para describir las variables cuantitativas hemos utilizado medidas de dispersión y tendencia central como la media, mediana, desviación típica y rango intercuartílico.

Se analizó la asociación, correlación o relación de las variables anteriormente comentadas. Para la relación entre una variable continua (como la edad, los días de estancia o el coste del ingreso) y una variable categórica se utilizó la prueba T de Student para comparar las medias. La magnitud de estas relaciones se ha estimado utilizando la d de Cohen. Para la asociación entre dos variables categóricas (las comorbilidades o los tratamientos y el éxito) se utilizó la prueba Chi cuadrado. Hemos estimado la fuerza de la asociación utilizando el Odds Ratio (OR) con su intervalo del 95% de confianza (IC 95%). Finalmente, se ha realizado un análisis multivariante mediante regresión logística binaria de los factores asociados al éxito.

3.4. Aspectos éticos

En este trabajo se han seguido los principios éticos básicos para la investigación médica, Declaración de Helsinki ⁵⁵, respetando los principios legales aplicados sobre la protección de datos personales, así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria.

Los datos de todos los pacientes son anónimos y han sido codificados en el CMBD por el MSCBS antes de que fueran proporcionados a los investigadores. Además, debimos firmar un compromiso de confidencialidad con el MSCBS.

4. Resultados

4.1. Hospitalizaciones y pacientes

Durante el período de 1997 a 2015 hubo en España un total de 340 522 hospitalizaciones con el diagnóstico (ya sea principal o secundario) de neumonía neumocócica, de los cuales hemos excluido 8079, ya que fueron trasladados a otro hospital y codificados como caso en ambos hospitales, por lo que los hemos considerado redundantes. Así, hubo 332 443 hospitalizaciones con neumonía neumocócica durante el período. De este conjunto, 263 411 hospitalizaciones fueron por neumonía neumocócica. A continuación, los ingresos con neumonía neumocócica correspondían a 287 717 pacientes, De estos pacientes, 227 098 tenían neumonía neumocócica como diagnóstico principal. Por último, hubo 29 325 pacientes ingresados que fallecieron con neumonía neumocócica, de los cuales 17 433 estaban hospitalizados por la enfermedad.

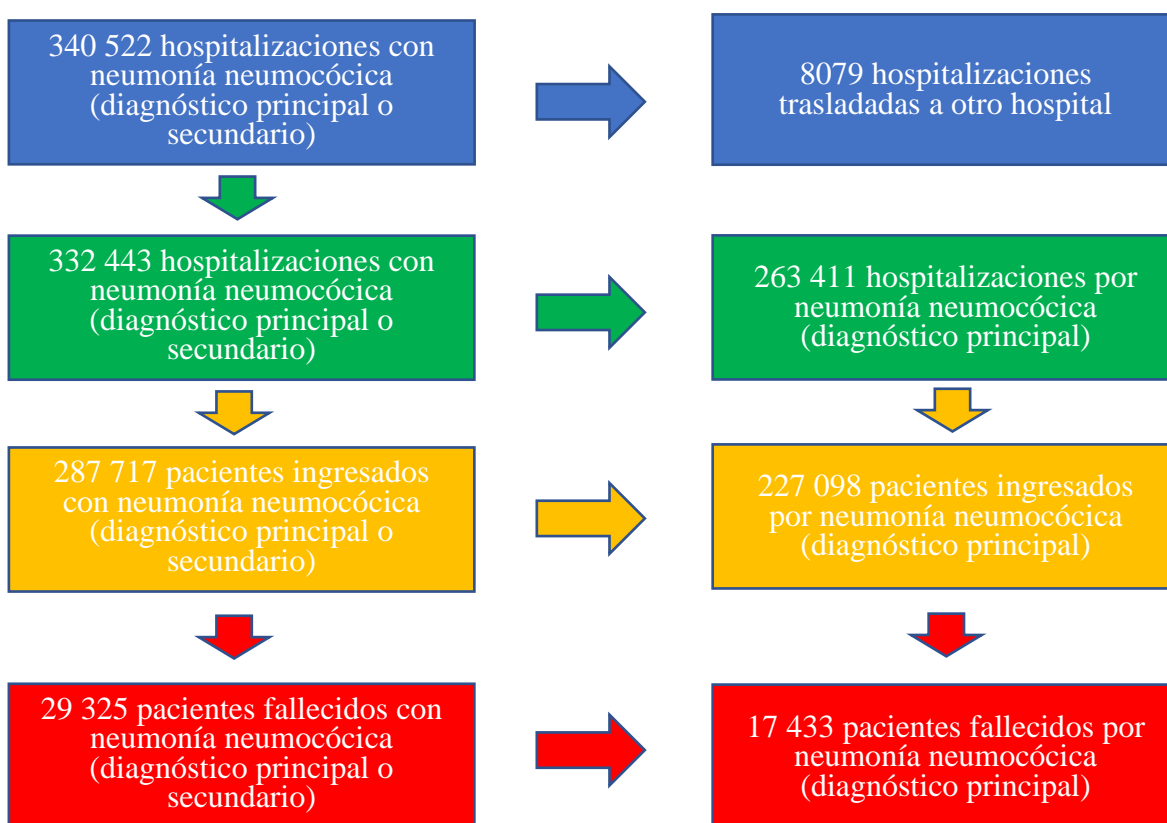


Figura 1. Diagrama de flujo de hospitalizaciones, pacientes y éxitos de neumonía neumocócica.

4.2. Características generales

Tabla 1. Características generales de los pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA (%)
Sexo	
Varón	175 561 (61)
Mujer	112 123 (39)
Edad (años)	Media: 62,75 Mediana y rango: 72 (51 – 82)
Grupo de edad	
Lactante	9449 (3,3)
Niño	20 252 (7)
Adulto joven	31 602 (11)
Adulto	46 751 (16,2)
Mayor	52 807 (18,4)
Anciano	126 856 (44,1)
Factores de riesgo, protectores y comorbilidades	
Bacteriemia	6858 (2,4)
VIH	10 519 (3,7)
EPOC	78 859 (27,4)
Dependencia alcohólica	8184 (2,8)
Hígado alcohólico	4674 (1,6)
Alcoholismo	11 021 (3,8)
Tabaquismo	61 770 (21,5)
Trastornos inmunes	990 (0,3)
DM con complicaciones crónicas	10 693 (3,7)
Meningitis neumocócica	317 (0,1)
Necesidad de tratamiento con	
Antibioterapia	67 656 (23,6)
Terapia respiratoria no invasiva	51 740 (18)
Terapia respiratoria invasiva	11 131 (3,9)
Terapia respiratoria	60 157 (20,9)
Intervención invasiva en pulmón o bronquio	11 491 (4)
Estancia (días)	Media: 11,39 Mediana y rango: 8 (5 – 12)
Coste (€)	Media: 4627,36 Mediana y rango: 3318,70 (2734,85 – 4183,92)

* EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: Diabetes Mellitus; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

4.3. Edad y grupos de edad

La media de edad de los pacientes ingresados con neumonía neumocócica en España durante el período 1997-2015 fue de 62,75 años, con una desviación estándar de 26,16 años. La mediana fue de 72 años, situándose los cuartiles en 51 años (percentil 25) y 82 años (percentil 75). La edad mínima fue de 0 años y la edad máxima, de 110 años.

En la figura 2 hemos representado la curva de frecuencia de la enfermedad. Se observan un pico de frecuencia en lactantes, y un aumento progresivo de la frecuencia hasta llegar al segundo pico en ancianos.

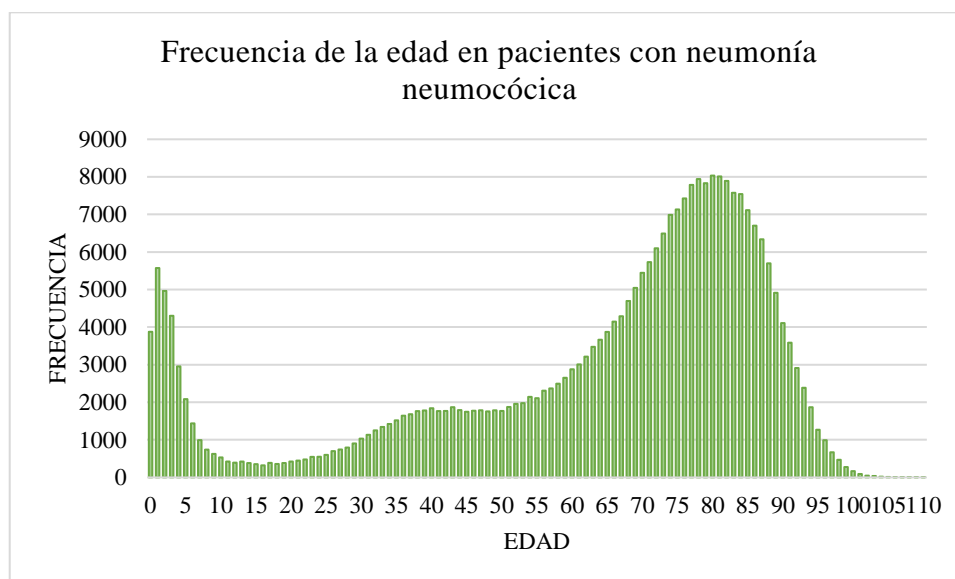


Figura 2. Frecuencia de edad en pacientes con neumonía neumocócica.

En los pacientes hospitalizados por la enfermedad, la prueba T para muestras independientes mostró que existe diferencia significativa con efecto considerable entre la media de edad de pacientes fallecidos y no fallecidos, EPOC y no EPOC, VIH y no VIH, DM con complicaciones crónicas y sin ella y trastornos inmunes. De entre esos grupos, el efecto de la diferencia fue grande en VIH sí/no y moderado en éxitus sí/no. En el resto de los grupos mencionados el efecto fue pequeño. En la tabla 2 mostramos los resultados y el tamaño del efecto de estas diferencias significativas.

Tabla 2. Grupos con diferencia significativa de su media de edad.

Variable		N	Edad media	Desviación estándar	IC 99% diferencia de medias	p-value	d de Cohen
Éxitus	Sí	17 433	78,29	13,64	(16,53 – 17,15)	<0,001	0,636
	No	209 665	61,46	27,27			
EPOC	Sí	64 235	72,23	15,51	(13,43 – 13,92)	<0,001	0,522
	No	164 152	58,56	29,34			
VIH	Sí	5020	40,29	1,023	(-22,98 – -22,23)	<0,001	-0,842
	No	223 367	62,9	9,4			
DM con complicaciones crónicas	Sí	8332	74,53	11,93	(12,22 – 12,96)	<0,001	0,47
	No	220 065	61,94	27,21			
Trastornos inmunes	Sí	781	53,6	23,45	(-11 – -6,66)	<0,001	-0,328
	No	227 606	62,43	26,91			

* **EPOC**: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **DM**: Diabetes Mellitus; **IC**: Intervalo de confianza; **N**: Tamaño muestral; **VIH**: Virus de la inmunodeficiencia humana

Hemos agrupado la edad de los pacientes en seis grupos: lactante (0-1 años), niño (2-14 años), adulto joven (15-44 años), adulto (45-64 años), mayor (65-74 años) y anciano (>74 años). El grupo más frecuente fue el de ancianos, con 126 856 pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica, como se muestra en la figura 3 y en la figura 4.

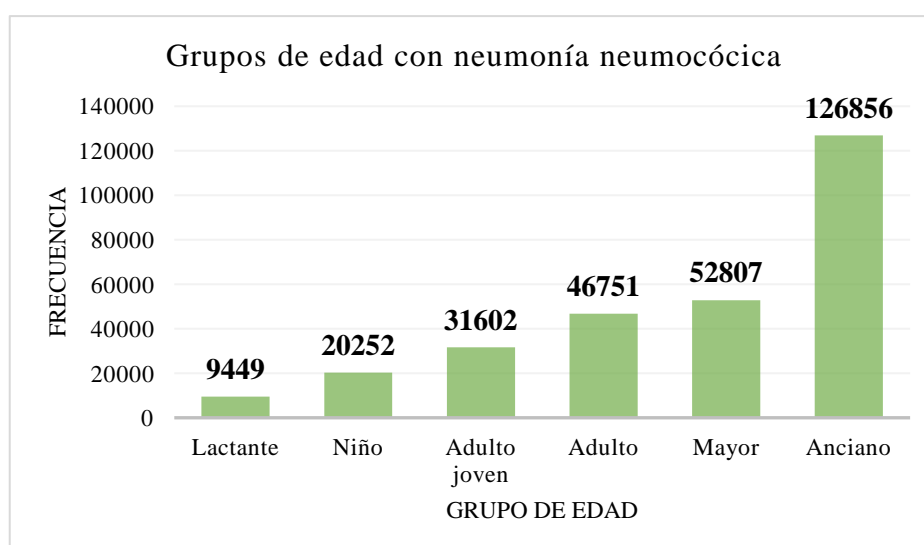


Figura 3. Frecuencia de grupos de edad con neumonía neumocócica.

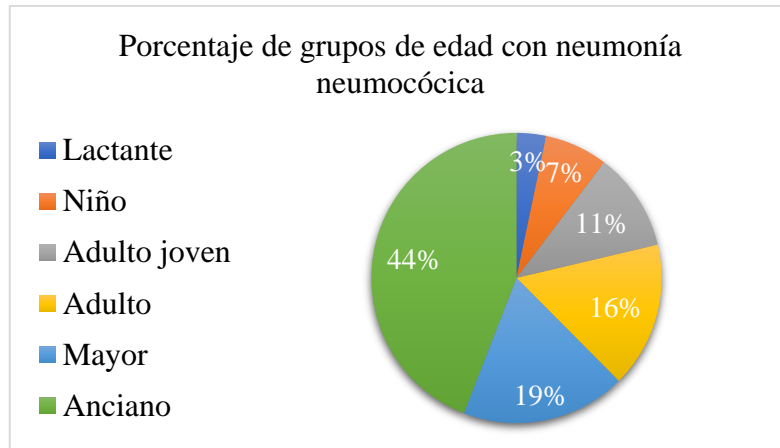


Figura 4. Porcentaje de grupos de edad con neumonía neumocócica.

4.4. Sexo

De los pacientes ingresados con neumonía neumocócica, la distribución por sexos fue un 61% de hombres (175 561 casos) y un 39% de mujeres (112 123 casos). Hemos encontrado 28 casos de sexo indeterminado y 5 casos de sexo no especificado en la historia clínica. En la figura 5 se pueden comprobar los picos de frecuencia en lactantes y ancianos, así como la existencia de una mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

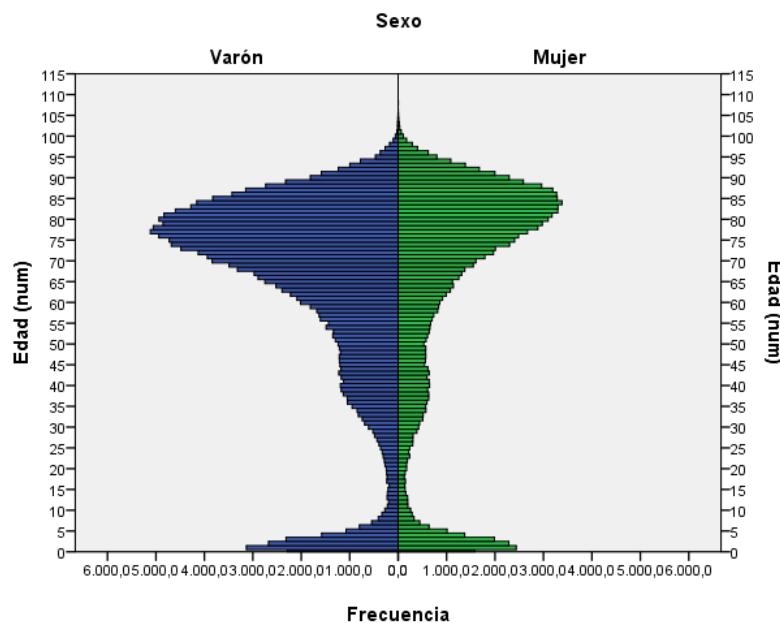


Figura 5. Pirámide poblacional de los pacientes con neumonía neumocócica.

La prueba T para muestras independientes no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres en lo que respecta a edad, días de estancia, coste y valor peso español.

4.5. Estancia

La estancia media de los 263 411 ingresos por neumonía neumocócica fue de 9,78 días, con una desviación estándar de 9,182 días. La mediana fue de 8 días y la moda de 7 días. Los cuartiles se situaron en 5 días (percentil 25) y 12 días (percentil 75). El número mínimo de días fue 0, y el máximo fue 701.

En la figura 6 representamos la distribución de la muestra respecto a los días de estancia.

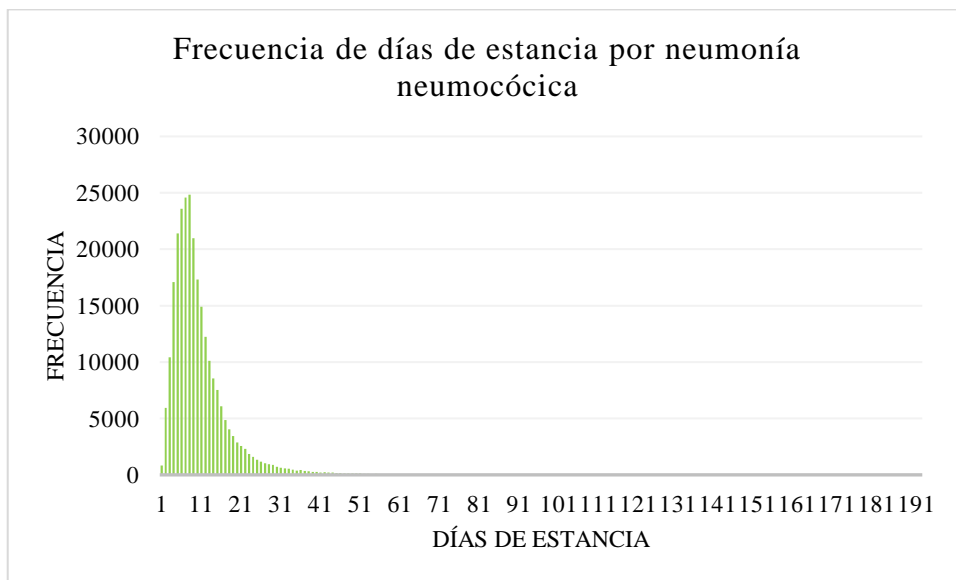


Figura 6. Frecuencia de días de estancia por neumonía neumocócica.

Dentro del grupo de los pacientes ingresados por la enfermedad, la prueba T para muestras independientes sugirió diferencias significativas con efecto considerable en los días de estancia dependiendo de la bacteriemia, meningitis neumocócica, dependencia alcohólica, hígado alcohólico, alcoholismo, necesidad de terapia respiratoria (general e invasiva) y necesidad de intervención invasiva en pulmón o bronquios. De los grupos mencionados, el efecto de la diferencia fue grande en meningitis neumocócica sí/no, terapia

respiratoria invasiva sí/no e intervención respiratoria invasiva en pulmón o bronquio sí/no; moderado en bacteriemia sí/no; y pequeño en el resto (tabla 3).

El mayor efecto se encontró en la necesidad de terapia respiratoria invasiva (d de Cohen = 1,921) con una diferencia de 16,72 días.

Tabla 3. Grupos con diferencia significativa de los días de estancia.

Variable		N	Días media	Desviación estándar	IC 99% diferencia de medias	p-value	d de Cohen
Bacteriemia	Sí	2689	16,26	16,42	(5,72 – 7,36)	<0,001	0,702
	No	225 698	9,72	9,2			
Meningitis neumocócica	Sí	55	19,27	17,26	(3,26 – 15,7)	<0,001	1,015
	No	228 332	9,8	9,33			
Dependencia alcohólica	Sí	5895	11,67	11,2	(1,54 – 2,3)	<0,001	0,206
	No	222 492	9,75	9,28			
Hígado alcohólico	Sí	3175	12,36	11,7	(2,06 – 3,13)	<0,001	0,279
	No	225 212	9,76	9,29			
Alcoholismo	Sí	7854	11,89	11,48	(1,83 – 2,51)	<0,001	0,233
	No	220 533	9,72	9,24			
Terapia respiratoria invasiva	Sí	5053	26,68	24,99	(16,36 – 18,17)	<0,001	1,921
	No	223 334	9,42	8,27			
Terapia respiratoria	Sí	43 799	11,9	12,41	(2,44 – 2,76)	<0,001	0,28
	No	184 588	9,3	8,37			
Intervención invasiva pulmón/bronquio	Sí	7624	18,69	16,35	(8,72 – 9,69)	<0,001	1,001
	No	220 763	9,49	8,84			

*IC: Intervalo de confianza; N: Tamaño muestral

4.6. Coste

El coste total de los 340 552 ingresos de pacientes con neumonía neumocócica durante el período 1997-2015, incluidos los que se trasladaron a otro hospital, ascendió a 1 608 960 245 €, una media de 84 682 245,15 € al año.

El coste medio de las 263 411 hospitalizaciones por neumonía neumocócica fue de 3818,27 €, con una desviación estándar de 4144,34 €. La mediana fue de 3318,70 €. Los cuartiles se situaron en 2734,85 € (percentil 25) y 4183,92 € (percentil 75). El coste mínimo fue de 1301,71 € (hemos excluido los casos codificados como 0 €), y el máximo de 116 051,54 €.

En lo que respecta a los pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica, la prueba T para muestras independientes mostró diferencias significativas con efecto considerable en el coste del ingreso para los grupos que diferían en éxitus, bacteriemia, VIH, meningitis neumocócica, dependencia alcohólica, hígado alcohólico, alcoholismo; y necesidad de tratamiento con terapia respiratoria (en general e invasiva) e intervención invasiva en pulmón o bronquio. De los grupos que se han mencionado, el mayor efecto se vio en terapia respiratoria invasiva sí/no (d de Cohen = 5,029), con una diferencia media de 17 029, 03 €. El efecto de esta diferencia fue grande, además, en bacteriemia sí/no y meningitis neumocócica sí/no.

En la tabla 4 hemos representado los resultados y el tamaño del efecto para estas diferencias significativas.

Tabla 4. Grupos con diferencia significativa de los costes.

Variable		N	Coste medio	Desviación estándar	IC 99% diferencia de medias	p-value	d de Cohen
Éxitus	Sí	17 433	6052,07	9145,26	(2208,58 – 2567,67)	<0,001	0,562
	No	209 665	3663,94	3545,78			
Bacteriemia	Sí	2689	10 140,23	15 312,02	(5652,94 – 7175,78)	<0,001	1,544
	No	225 698	3725,87	3839,63			
VIH	Sí	5020	5860,10	5537,17	(1902,32 – 2307,63)	<0,001	0,504
	No	223 367	3755,12	4165,52			
Meningitis neumocócica	Sí	55	14 314,27	20 382,00	(3177,44 – 17 853,39)	<0,001	2,499
	No	228 332	3798,86	4197,45			
Dependencia alcohólica	Sí	5895	4790,11	6715,46	(788,43 – 1241,40)	<0,001	0,241
	No	222 492	3775,19	4121,64			
Hígado alcohólico	Sí	3 175	5087,43	7707,70	(950,89 – 1657,44)	<0,001	0,31
	No	225 212	3783,26	4138,64			
Alcoholismo	Sí	7854	4899,98	7137,11	(929,03 – 1346,40)	<0,001	0,27
	No	220 533	3762,26	4063,56			
Terapia respiratoria Invasiva	Sí	5053	20 453,66	19 134,15	(16 335,34 – 17 722,71)	<0,001	5,029
	No	223 334	3424,63	1855,47			
Terapia respiratoria	Sí	43 799	5776,34	8681,39	(2336,22 – 2550,91)	<0,001	0,596
	No	184 588	3332,77	1708,98			
Intervención invasiva pulmón/bronquio	Sí	7624	6781,92	11 741,08	(2736,43 – 3430,49)	<0,001	0,743
	No	220 763	3698,46	3643,39			

* IC: Intervalo de confianza; N: Tamaño muestral; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

4.7. Incidencia

Durante el período 1997-2015, la incidencia media anual de neumonía neumocócica en España fue de 34,9 casos por cada 100 000 habitantes/año (IC 95% 34,09 – 35,19). La distribución de esta incidencia media anual no fue homogénea durante los años del estudio. Generalmente observamos una disminución de la tendencia, pero hemos comprobado un aumento entre los años 2004 y 2009, como vemos en la figura 7.

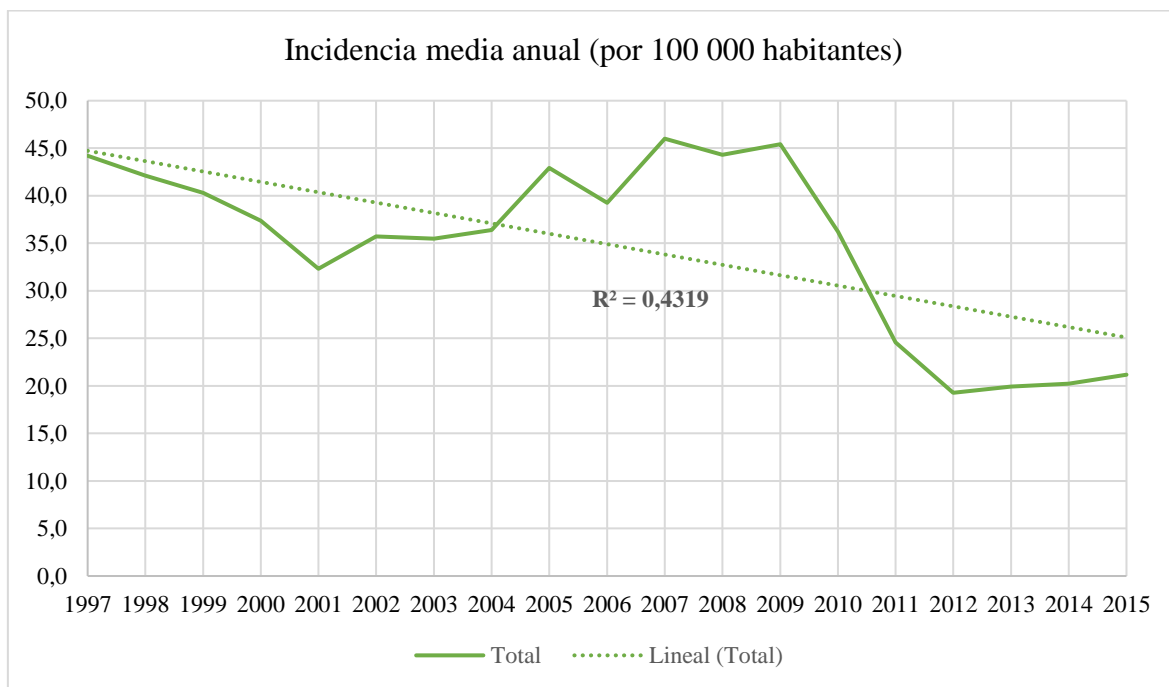


Figura 7. Incidencia media anual de neumonía neumocócica.

Al estudiar la incidencia media anual en los distintos grupos de edad, observamos la disminución en todos los grupos de edad, siendo esta más marcada en los grupos extremos como son el de lactantes y ancianos. En estos grupos observamos una mayor diferencia entre los valores iniciales y finales del período. En los grupos en los que la enfermedad es más frecuente, que son el de mayor y anciano, observamos también un aumento entre los años 2004 y 2009 (figura 8).

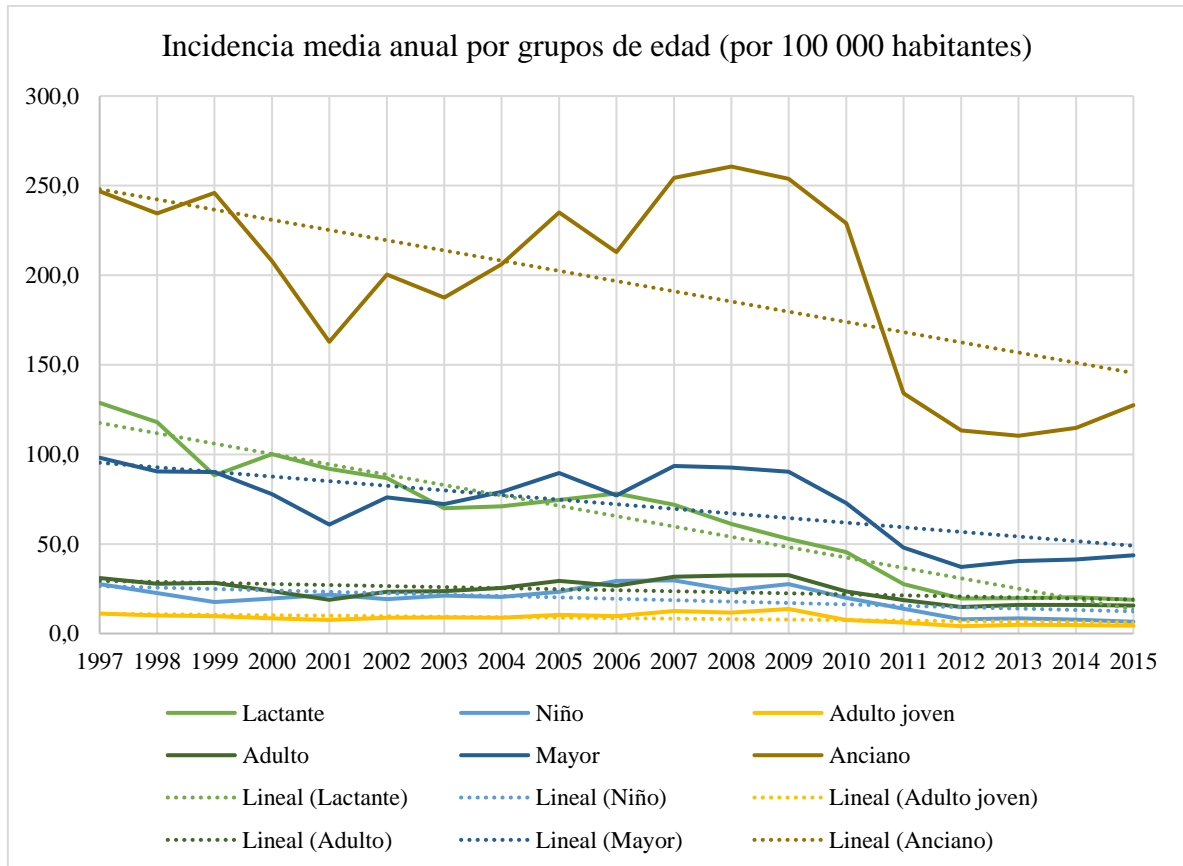


Figura 8. Incidencia media anual por grupos de edad de neumonía neumocócica.

También hemos encontrado diferencias en la incidencia en los grupos de hombres y mujeres. La incidencia media anual de hombres en el período fue de 43,4 casos por cada 100 000 habitantes/año, en tanto que la incidencia media anual de mujeres fue de 26,7 casos por cada 100 000 habitantes/año (figura 9). La diferencia entre hombres y mujeres es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El riesgo relativo hombre/mujer es 1,62 (IC 95% 1,6 – 1,63).

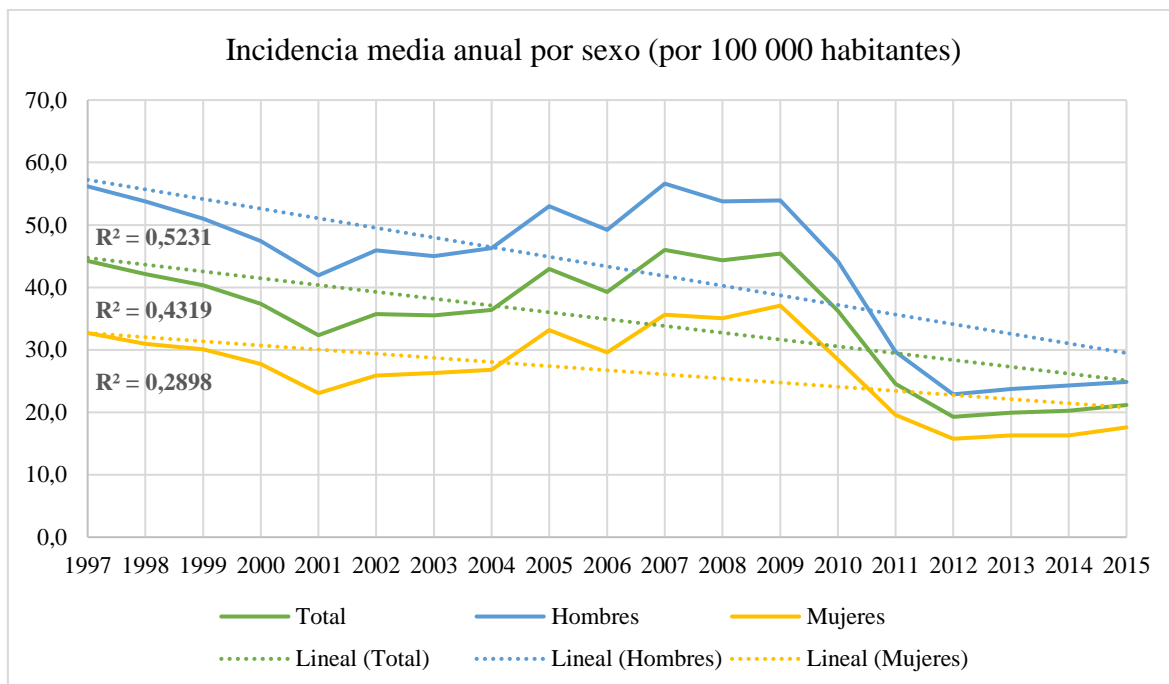


Figura 9. Incidencia media anual por sexo de neumonía neumocócica.

Si reagrupamos el tiempo del estudio en dos períodos (1997-2005 y 2006-2015), vemos que la incidencia media anual del primer período es de 38,5 casos por 100 000 habitantes/año, mientras que la del segundo es de 31,6. Esta diferencia de proporciones entre ambos períodos es significativa ($p < 0,001$). El riesgo relativo del primer período, comparado con el segundo, es de 1,22 (IC 95% 1,21 – 1,23).

4.8. Distribución geográfica

La incidencia media anual por 100 000 habitantes fue distinta en cada comunidad autónoma. En Melilla se halló la menor incidencia (14,7 casos cada 100 000 habitantes/año), y en Aragón la mayor (77 casos cada 100 000 habitantes/año) (figuras 10 y 11).

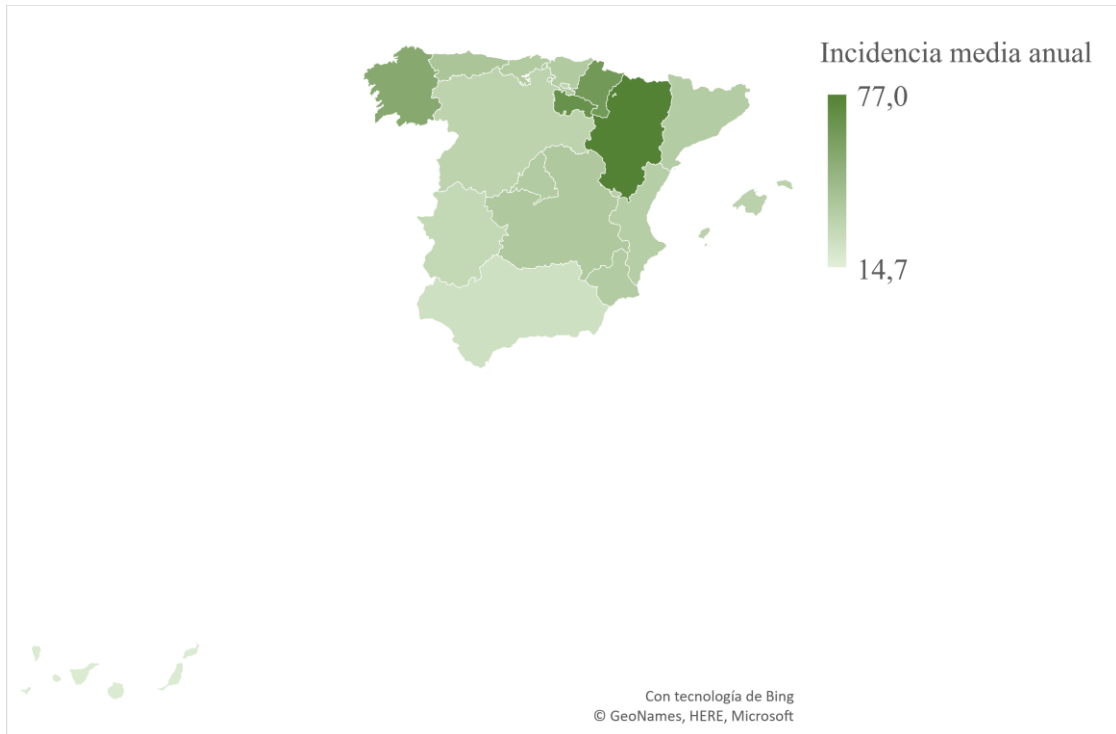


Figura 10. Mapa de incidencia media anual de neumonía neumocócica.

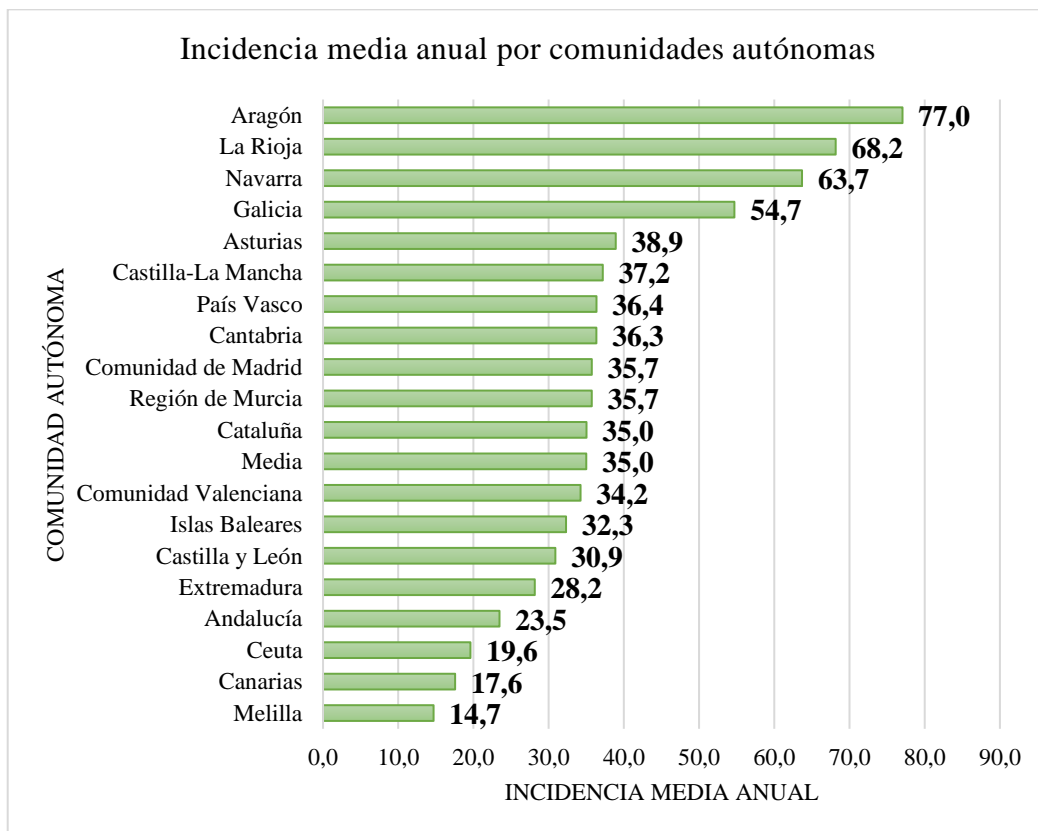


Figura 11. Incidencia media anual por comunidades autónomas.

4.9. Mortalidad

La mortalidad total de la neumonía neumocócica entre los años 1997 y 2015 en España fue de 67,08 éxitus cada 100 000 habitantes (IC 95% 66,32 – 67,86).

La mortalidad cruda media anual de la enfermedad ha sido de 3,53 muertes por cada 100 000 habitantes y año (IC 95% 3,49 – 3,57).

La mortalidad media anual de pacientes ingresados por neumonía neumocócica durante el período fue de 2,1 fallecimientos cada 100 000 habitantes y año (IC 95% 2,07 – 2,13). Hemos encontrado una disminución de la mortalidad a lo largo de los años del período (figura 12).

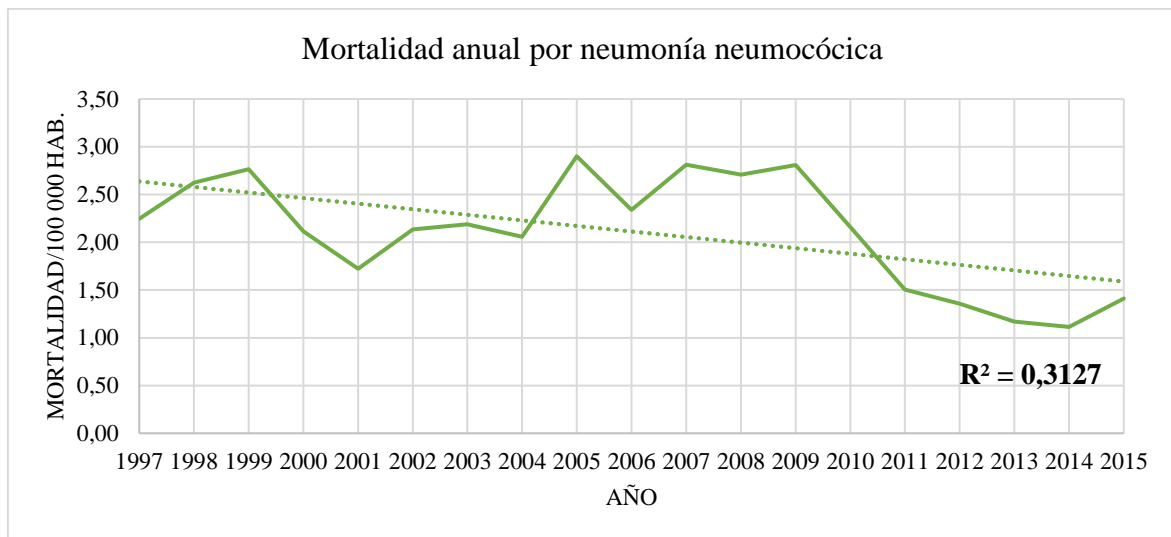


Figura 12. Mortalidad anual por neumonía neumocócica.

La letalidad de la neumonía neumocócica en España entre los años 1997 y 2015 ha sido del 7,68% (IC 95% 7,57 – 7,79). El 92,32% de pacientes hospitalizados por la enfermedad sobrevivieron. De forma similar a la mortalidad, en la tendencia de la letalidad también se ha observado una leve disminución gradual a lo largo del período (figura 13).

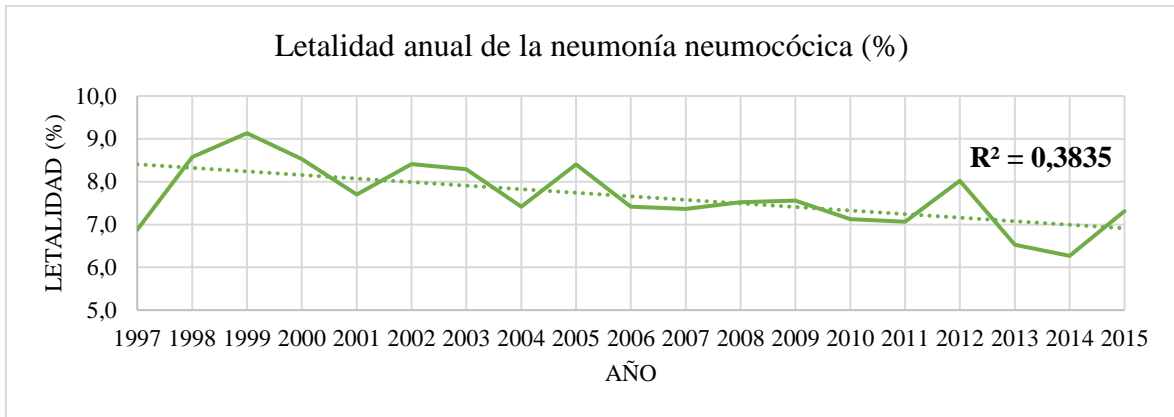


Figura 13. Letalidad anual de la neumonía neumocócica.

La tasa de letalidad difiere según el grupo de edad. Hemos encontrado que el grupo con menor letalidad es el de niños (0,30%), mientras que el de mayor letalidad es el de ancianos (12,18%) (figura 14).

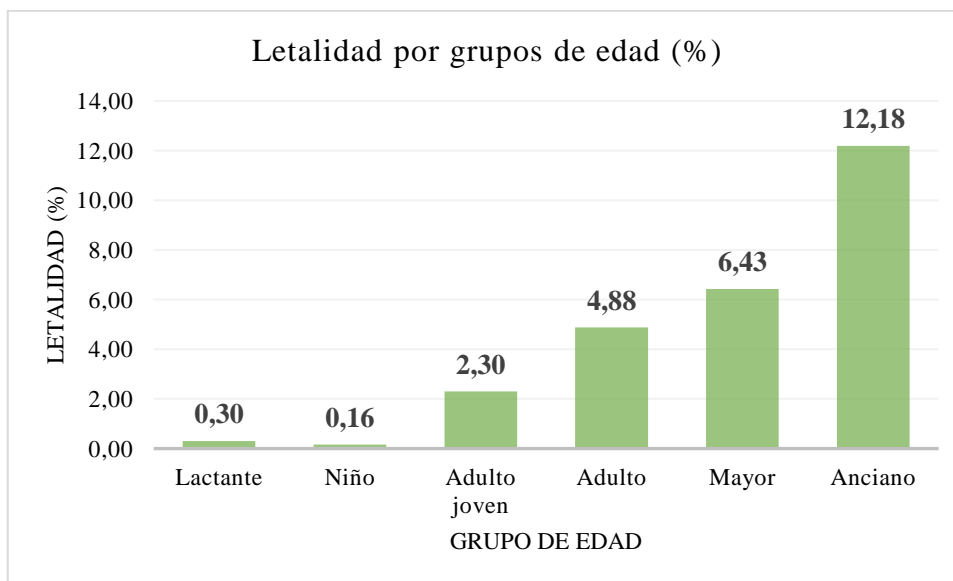


Figura 14. Letalidad de neumonía neumocócica por grupos de edad.

4.10. Comorbilidades, posibles factores de riesgo y posibles factores protectores

En este trabajo hemos analizado las principales comorbilidades y factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en la neumonía neumocócica. La principal comorbilidad asociada fue la EPOC, con un 28,1% de los ingresos de la enfermedad, seguida del tabaquismo, con un 21,7%. Por otra parte, la comorbilidad estudiada menos frecuente fue la meningitis neumocócica, que solamente se encontró codificada en 55 pacientes, menos de un 0,01% de la población estudiada (figura 15).

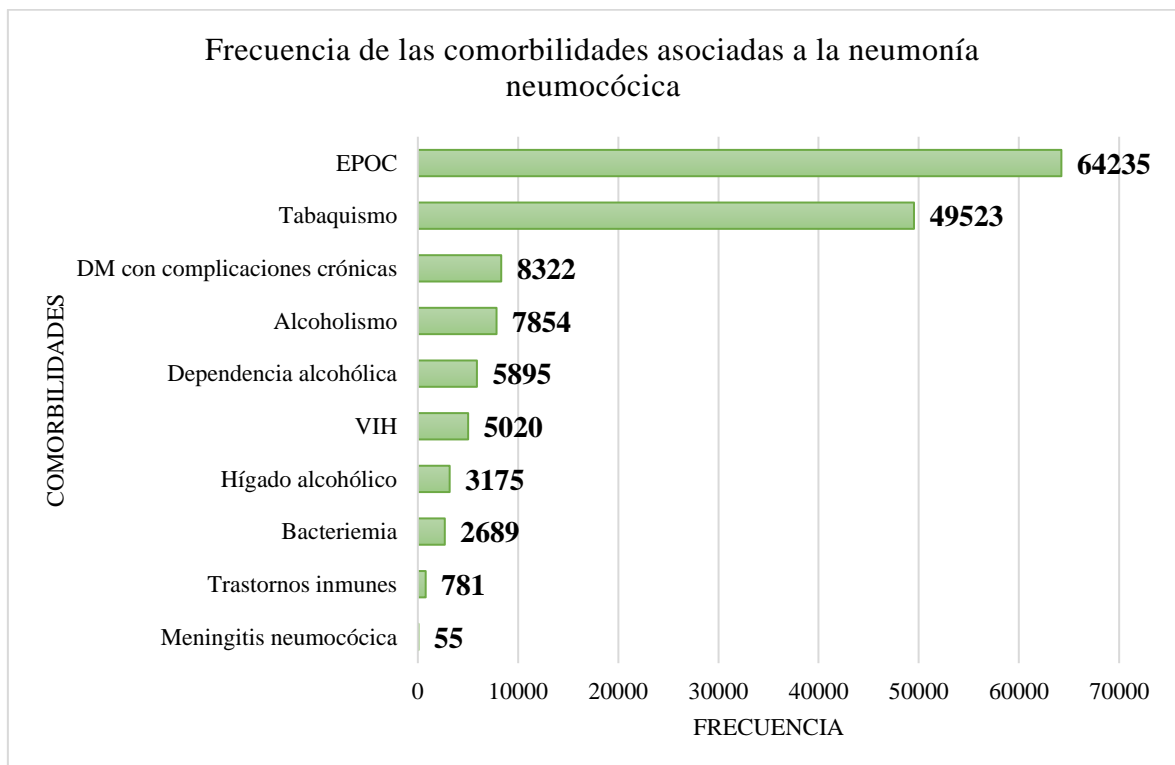


Figura 15. Frecuencia de las comorbilidades asociadas a la neumonía neumocócica.

También hemos estudiado las necesidades de distintos tratamientos durante la estancia hospitalaria de los pacientes (figura 16).

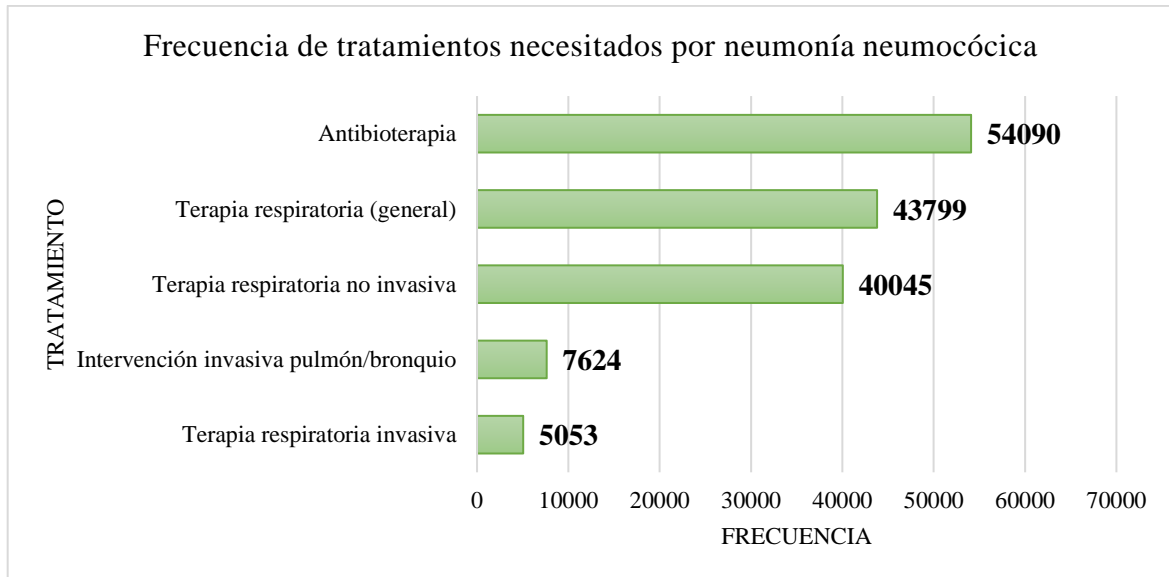


Figura 16. Frecuencia de las necesidades de tratamiento por neumonía neumocócica.

4.11. Análisis bivariante y multivariante de los factores asociados al éxito

En este trabajo hemos realizado un análisis bivariante y multivariante (mediante regresión logística) de varios factores para estudiar la relación que pueden tener con el éxito. En este análisis se han incluido variables de comorbilidades, complicaciones, estancia, necesidades de tratamiento, sexo y grupos de edad. Las variables que en el análisis bivariante tuvieron una significación de $p < 0,1$ se incluyeron en el análisis multivariante.

En la columna de análisis multivariante se han utilizado colores para resaltar la dirección del efecto. Rojo significa factor de riesgo para éxito, verde significa factor protector y la ausencia de color en la casilla indica que no hemos hallado relación significativa entre la variable y el éxito.

4.11.1. Comorbilidades y complicaciones

Las comorbilidades o complicaciones de la neumonía neumocócica en las que hemos encontrado una asociación de factor de riesgo para el éxito son: bacteriemia, infección por VIH, hígado alcohólico, alcoholismo, y meningitis neumocócica. El mayor efecto de esta asociación se encontró en la meningitis neumocócica, con un OR de 6,6 (IC 95% 3,33 – 13,09) (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Análisis bivariante y multivariante de las comorbilidades y complicaciones de la neumonía neumocócica.

Variable		Éxitus		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		Sí	No	p-value	OR (IC 95%)	p-value	OR ajustada (IC 95%)
Bacteriemia	Sí	607 (22,3%)	2121 (77,7%)	<0,001	3,53 (3,22 – 3,87)	<0,001	1,85 (1,66 – 2,08)
	No	16 826 (7,5%)	207 544 (92,5%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
VIH	Sí	249 (5,1%)	4607 (94,9%)	<0,001	0,65 (0,57 – 0,73)	<0,001	1,79 (1,54 – 2,08)
	No	17 184 (7,7%)	205 058 (92,3%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
EPOC	Sí	4339 (6,8%)	59 727 (93,2%)	<0,001	0,83 (0,8 – 0,86)	<0,001	0,63 (0,6 – 0,65)
	No	13 094 (8%)	149 938 (92%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Hígado alcohólico	Sí	359 (11,3%)	2829 (88,7%)	<0,001	1,54 (1,38 – 1,72)	<0,001	1,46 (1,22 – 1,73)
	No	17 074 (7,6%)	206 836 (92,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Alcoholismo	Sí	688 (8,8%)	7117 (91,2%)	<0,001	1,17 (1,08 – 1,27)	<0,001	1,33 (1,17 – 1,51)
	No	16 745 (7,6%)	202 548 (92,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Tabaquismo	Sí	2226 (4,5%)	47 625 (95,5%)	<0,001	0,5 (0,48 – 0,52)	<0,001	0,5 (0,48 – 0,53)
	No	15 207 (8,6%)	162 040 (91,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Trastornos inmunes	Sí	49 (5,9%)	787 (94,1%)	0,048	0,75 (0,56 – 0,99)	0,755	1,05 (0,77 – 1,43)
	No	17 384 (7,7%)	208 878 (92,3%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 6. Análisis bivariante y multivariante de las comorbilidades y complicaciones de la neumonía neumocócica (continuación).

Variable		Éxito		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		Sí	No	p-value	OR (IC 95%)	p-value	OR ajustada (IC 95%)
DM con complicaciones crónicas	Sí	747 (8,6%)	7929 (91,4%)	<0,001	1,14 (1,05 – 1,23)	0,001	0,87 (0,81 – 0,95)
	No	16 686 (7,6%)	201 736 (92,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Meningitis neumocócica	Sí	27 (49,1%)	28 (50,9%)	<0,001	11,61 (6,84 – 19,71)	<0,001	6,6 (3,33 – 13,09)
	No	17 406 (7,7%)	209 637 (92,3%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Dependencia alcohólica	Sí	449 (7,7%)	5388 (92,3%)	0,963	1 (0,91 – 1,11)		
	No	16 984 (7,7%)	204 277 (92,3%)		Grupo de referencia		

*DM: Diabetes Mellitus; IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio

4.11.2. Necesidad de tratamientos

Se han analizado los siguientes tratamientos: uso de antibioterapia, terapia respiratoria general, terapia respiratoria no invasiva, terapia respiratoria no invasiva e intervención invasiva en el pulmón o en el bronquio. La necesidad de terapia respiratoria invasiva tuvo el mayor efecto de todo el estudio, con un OR de 9,2 (IC 95% 8,06 – 10,5) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis bivariante y multivariante de las necesidades de tratamiento en la neumonía neumocócica.

Variable		Éxito		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		Sí	No	p-value	OR (IC 95%)	p-value	OR ajustada (IC 95%)
Antibioterapia	Sí	3999 (7,1%)	52 123 (92,9%)	<0,001	0,9 (0,87 – 0,93)	<0,001	0,9 (0,87 – 0,94)
	No	13 434 (7,9%)	157 542 (92,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Terapia respiratoria NO invasiva	Sí	3939 (9,4%)	37 936 (90,6%)	<0,001	1,32 (1,27 – 1,37)	<0,001	0,56 (0,49 – 0,65)
	No	13 494 (7,3%)	171 729 (92,7%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Terapia respiratoria invasiva	Sí	2216 (43,9%)	2830 (56,1%)	<0,001	10,64 (10,04 – 11,28)	<0,001	9,2 (8,06 – 10,5)
	No	15 217 (6,9%)	206 835 (93,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Terapia respiratoria	Sí	5700 (12,5%)	39 885 (87,5%)	<0,001	2,07 (2 – 2,14)	<0,001	2,37 (2,05 – 2,75)
	No	11 733 (6,5%)	169 780 (93,5%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Intervención invasiva pulmón/bronquio	Sí	638 (8,4%)	6963 (91,6%)	0,017	1,11 (1,02 – 1,2)	0,006	0,87 (0,79 – 0,96)
	No	16 795 (7,7%)	202 702 (92,3%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia

* IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio

4.11.3. Estancia, grupos de edad y sexo

También se han incluido el análisis estadístico las variables de los grupos de edad (lactante, niño, adulto joven, adulto, mayor y anciano), sexo (varón o mujer) y la estancia o no de más de 10 días hospitalizado. El grupo de edad niño tuvo un importante efecto como factor protector: OR 0,02 (IC 95% 0,02 – 0,03), y el grupo de edad anciano dio como resultado factor de riesgo, con OR de 2,35 (IC 95% 2,25 – 2,47) (tabla 8).

Tabla 8. Análisis bivariante y multivariante de la estancia, grupos de edad y sexo en la neumonía neumocócica.

Variable		Éxitus		Análisis bivariante		Análisis multivariante	
		Sí	No	p-value	OR (IC 95%)	p-value	OR ajustada (IC 95%)
Estancia más de 10 días	Sí	5895 (8,5%)	63 745 (91,5%)	<0,001	1,17 (1,13 – 1,21)	<0,001	1,34 (1,29 – 1,39)
	No	11 538 (7,3%)	145 920 (92,7%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Lactante	Sí	23 (0,3%)	7679 (99,7%)	<0,001	0,04 (0,02 – 0,05)	<0,001	0,04 (0,03 – 0,06)
	No	17 410 (7,9%)	201 986 (92,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Niño	Sí	29 (0,2%)	18 227 (99,8%)	<0,001	0,02 (0,01 – 0,03)	<0,001	0,02 (0, 02 – 0,03)
	No	17 404 (8,3%)	191 438 (91,7%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Adulto joven	Sí	511 (2,3%)	21 740 (97,7%)	<0,001	0,26 (0,24 – 0,29)	<0,001	0,25 (0,22 – 0,28)
	No	16 922 (8,3%)	187 925 (91,7%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Adulto	Sí	1729 (4,9%)	33 710 (95,1%)	<0,001	0,58 (0,55 – 0,61)	<0,001	0,61 (0,57 – 0,66)
	No	15 704 (8,2%)	175 955 (91,8%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Mayor	Sí	2611 (6,4%)	37 996 (93,6%)	<0,001	0,79 (0,76 – 0,83)	<0,001	0,43 (0,41 – 0,45)
	No	14 822 (7,9%)	171 669 (92,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Anciano	Sí	12 530 (12,2%)	90 313 (87,8%)	<0,001	3,38 (3,26 – 3,5)	<0,001	2,35 (2,25 – 2,47)
	No	4903 (3,9%)	119 352 (96,1%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia
Sexo	V.	10 600 (7,8%)	126 035 (92,2%)	0,073	1,03 (0,99 – 1,06)	<0,001	1,31 (1,27 – 1,36)
	M.	6831 (7,6%)	83 605 (92,4%)		Grupo de referencia		Grupo de referencia

4.12. Tipo de ingreso

De las 332 443 hospitalizaciones con neumonía neumocócica que hubo durante el período el 95,2% fue de forma urgente, el 4,6% de forma programada y hubo 655 ingresos (0,2%) de los que no disponemos datos.

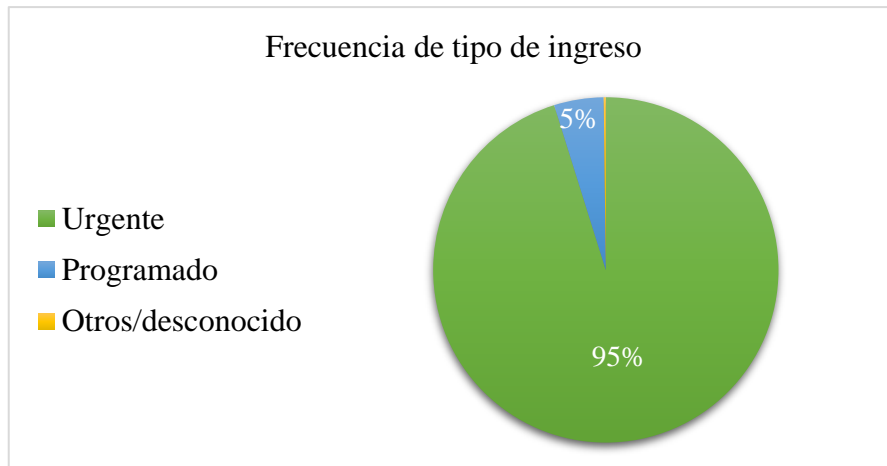


Figura 17. Frecuencia de tipo de ingreso con neumonía neumocócica.

4.13. Tipo de alta

Como se ve en la figura 18, 8079 hospitalizaciones fueron dadas de alta como traslado a otro hospital. El grupo más frecuente fue el de alta al domicilio con 293 688, un 86,2% de las hospitalizaciones. No disponemos datos del tipo de alta de 2326 (0,7%) hospitalizaciones.

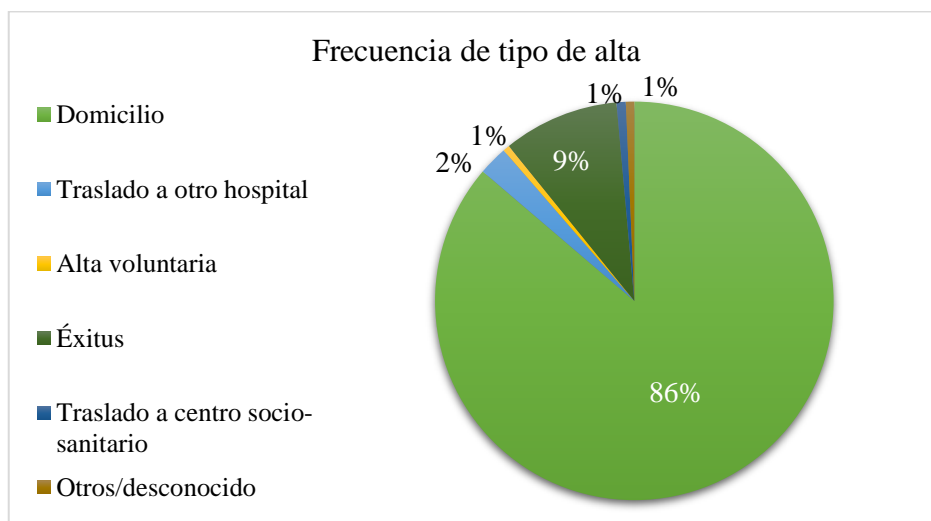


Figura 18. Frecuencia de tipo de alta con neumonía neumocócica.

4.14. Nivel de severidad. Relación con el éxito

Los niveles de severidad y mortalidad se codifican desde 2004. Hemos dividido la muestra en cuatro niveles de severidad: menor, moderado, mayor y extremo. Como se muestra en la figura 19, el grupo con mayor frecuencia de casos fue el de nivel de severidad mayor.

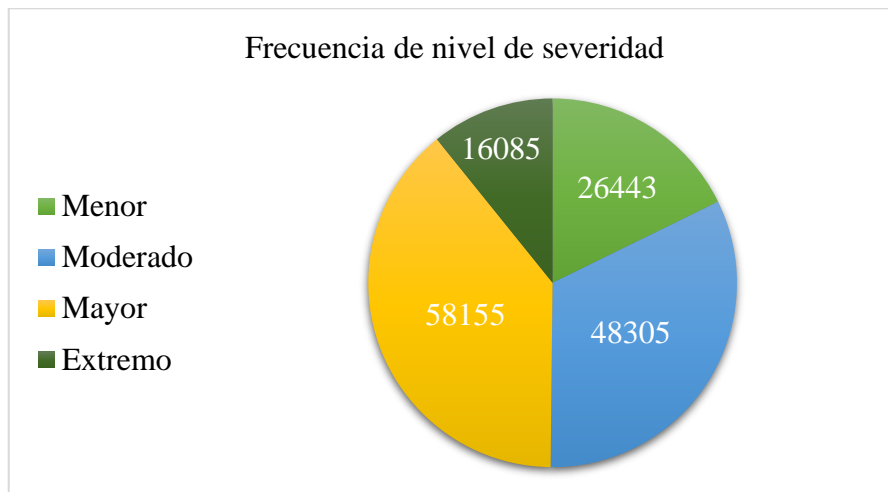


Figura 19. Frecuencia de nivel de severidad por neumonía neumocócica.

Encontramos un aumento de la letalidad a medida que empeora el nivel de severidad de los pacientes (figura 20). La diferencia de letalidad según el grupo de nivel de severidad fue significativa ($p < 0,001$), con un efecto pequeño (V de Cramer = 0,26).

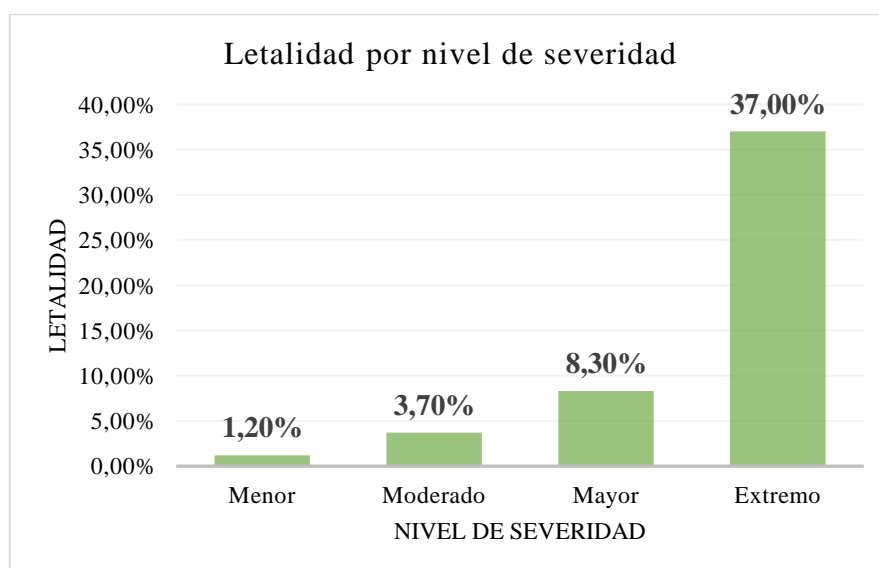


Figura 20. Letalidad de neumonía neumocócica por nivel de severidad.

4.15. Riesgo de mortalidad. Relación con el éxito

Por la misma razón que en el apartado anterior solamente hemos tomado los ingresos de 2004 en adelante, y para el riesgo de mortalidad se divide la muestra en las mismas categorías. El grupo con mayor frecuencia fue el de riesgo moderado y el de menor frecuencia, el de riesgo extremo (figura 21).

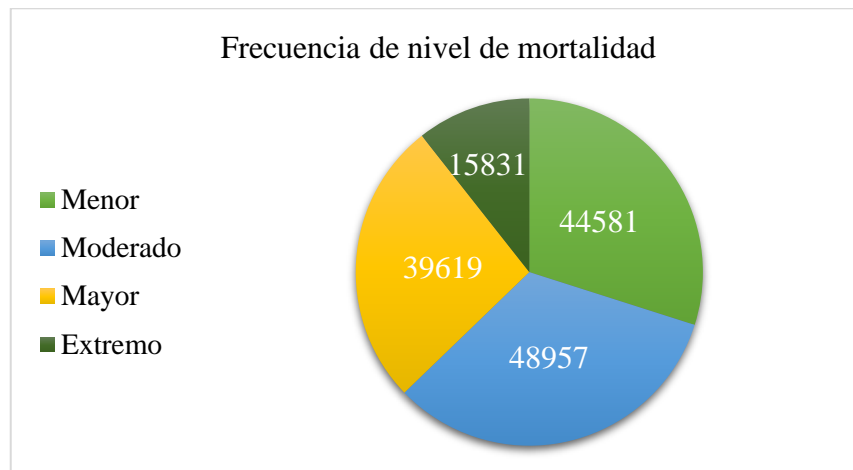


Figura 21. Frecuencia de nivel de mortalidad por neumonía neumocócica.

De igual manera, encontramos un aumento de la letalidad a medida que empeora el nivel de mortalidad de los pacientes (figura 22). La diferencia de letalidad según el grupo de nivel de mortalidad fue significativa ($p < 0,001$), con un efecto pequeño (V de Cramer = 0,303).

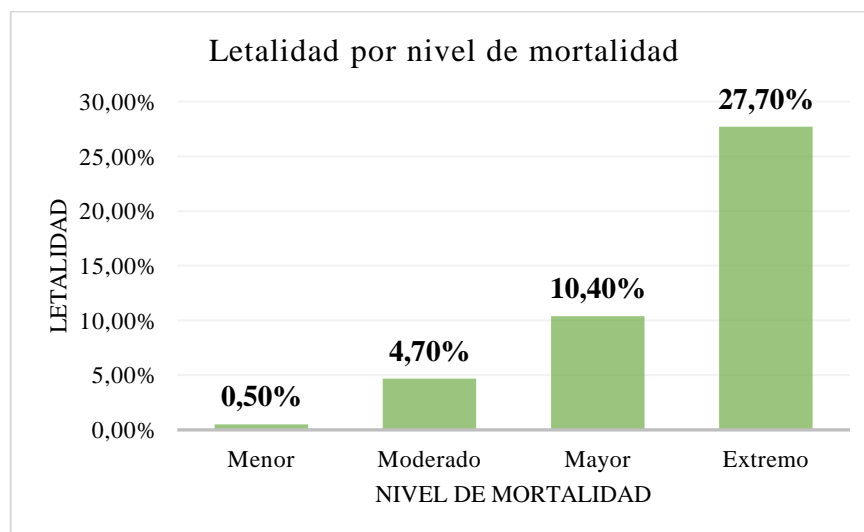


Figura 22. Letalidad de neumonía neumocócica por nivel de mortalidad.

5. Discusión

En este trabajo hemos realizado el análisis de los 340 522 ingresos con neumonía neumocócica que hubo en España entre los años 1997 y 2015. Hemos estudiado la incidencia de la enfermedad en la población hospitalizada, las características epidemiológicas (edad, sexo, coste, días de estancia, etc.) y finalmente, la mortalidad y los posibles factores de riesgo y protectores para la misma.

5.1. Incidencia y evolución temporal

Durante el período 1997-2015, la incidencia media anual de neumonía neumocócica en España fue de 34,9 casos por cada 100 000 habitantes/año (IC 95% 34,09 – 35,19). En la comparación con países de un desarrollo y nivel de vida similar, como Estados Unidos, podemos observar algunas similitudes. En ese país la incidencia de neumonía estimada para el año 2015 fue de 248 casos por cada 100 000 habitantes (IC 95% 235 – 261), y el porcentaje de casos atribuidos al neumococo en un estudio prospectivo del mismo año fue del 5% ¹⁰. Estudios europeos de metaanálisis han encontrado, en el sur de Europa, incidencias similares a las comentadas en Estados Unidos ¹¹. Como vemos en la figura 20, en el año 2015 hubo en España aproximadamente 20 hospitalizaciones con neumonía neumocócica por cada 100 000 habitantes españoles. Esto significa que, asumiendo incidencias similares, un 8% de los pacientes con neumonía ingresarían con el diagnóstico de neumonía neumocócica. Podemos observar un ligero aumento de la incidencia a partir del año 2012, lo que concordaría con los hallazgos de LeBlanc et al. en un país con un sistema sanitario similar, como es Canadá ¹³.

5.2. Distribución geográfica

Aragón, La Rioja, Navarra, Galicia y Asturias fueron las 5 comunidades autónomas con mayor incidencia de ingresos a lo largo de los años del período de estudio. Está descrito en la literatura que la incidencia de la neumonía puede variar entre países e incluso regiones del mismo país, con una posible contribución de las diferencias climáticas, socioeconómicas, médicas y clínicas ⁷; sin embargo no hemos encontrado bibliografía que describa esa situación entre las comunidades autónomas españolas.

5.3. Factores de riesgo y mortalidad

La letalidad intrahospitalaria de la neumonía neumocócica es mayor a medida que avanza la edad del paciente. Durante nuestro estudio, la letalidad en pacientes que tenían entre 65 y 74 años fue del 6,43%, y en pacientes con 75 años o más fue del 12,18%. Similares números se observan en países europeos con un desarrollo similar a España. En Francia, Casez et al. encontraron una letalidad intrahospitalaria del 13,66% en pacientes con 65 años o más (IC 95% 10,74 – 17,22) ³¹. En Inglaterra, Houseman et al. hallaron, en el período 2006-2016, una letalidad significativamente descendiente cada año epidemiológico (OR 0,93; IC 95% 0,89 – 0,98; $p=0,003$) ³².

En nuestro análisis estadístico, han resultado factores de riesgo o protectores para la mortalidad intrahospitalaria los representados en la tabla 10.

Tabla 9. Factores de riesgo o protectores para la mortalidad intrahospitalaria.

Factores de riesgo	Factores protectores
Bacteriemia	Tabaquismo
VIH	EPOC
Hígado alcohólico	DM con complicaciones crónicas
Alcoholismo	Tratamiento con antibioterapia
Meningitis neumocócica	Tratamiento con terapia respiratoria NO invasiva
Tratamiento con terapia respiratoria general	Intervención invasiva en pulmón o bronquio
Tratamiento con terapia respiratoria invasiva	Lactantes
Estancia hospitalaria mayor de 10 días	Niños
Ancianos	Adultos jóvenes
Sexo masculino	Adultos
	Mayores

*EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: Diabetes Mellitus; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

En el análisis multivariante de nuestro estudio hemos encontrado que la comorbilidad con EPOC en la neumonía neumocócica es un factor protector para la mortalidad intrahospitalaria, con una OR ajustada de 0,63 (IC 95% 0,6 – 0,65) (tabla 5). Así, la magnitud de esta protección es leve. Las características de un paciente con EPOC son factores predisponentes para la neumonía neumocócica ¹⁷, y en el año 2014 Gómez-Junyent et al. hallaron que el EPOC es un factor de riesgo independiente para contraer la neumonía neumocócica ¹⁸. No obstante, existen estudios como el de Liapikou et al. que no encuentran diferencias en la proporción de *S. pneumoniae* aislado comparando pacientes con y sin EPOC ¹⁹. En este último estudio se ha descrito la EPOC como factor de riesgo para la mortalidad, lo que no concuerda con nuestros hallazgos. Una razón posible sería la mala codificación de los pacientes con EPOC, por lo que sería conveniente realizar un estudio prospectivo para poder resolverlo.

Hemos obtenido también como factor de riesgo para la mortalidad a la bacteriemia, con una OR ajustada de 1,85 (IC 95% 1,66 – 2,08). En un estudio retrospectivo realizado entre los años 2006 y 2016 en Inglaterra, Houseman et al. obtuvieron un valor similar (OR 2,3; IC 95% 1,64 – 3,21; $p < 0,001$) ³². En el mismo estudio encontraron que el abuso de alcohol también es factor de riesgo para la mortalidad, con una OR ajustada de 2,48 (IC 95% 1,67 – 3,68; $p < 0,001$). En nuestro estudio hemos hallado que el alcoholismo es factor de riesgo independiente para el éxito, con una OR ajustada de 1,33 (IC 95% 1,17 – 1,51), es decir, con un menor tamaño del efecto que el resultado del grupo inglés.

De igual manera que sugiere la literatura ²¹⁻²⁴, hemos encontrado en nuestro análisis que existe diferencia significativa en la edad entre los pacientes infectados y no infectados de VIH. La edad media de las personas hospitalizadas que estaban infectadas de VIH fue de 40,29 años, mientras que la edad de media de las que no estaban infectadas fue de 62,9, es decir, hubo una diferencia de 22,61 años (IC 99% 22,23 – 22,98; $p < 0,001$; d de Cohen = 0,842). Como ya comentaron Cillóniz et al. ²⁴, esta diferencia podría explicar por qué en nuestro análisis univariante de la mortalidad el VIH tuvo una OR protectora (tabla 5). Sin embargo, al hacer nuestro análisis multivariante, el VIH resultó factor de riesgo para el éxito, con una OR ajustada de 1,79 (IC 95% 1,54 – 2,08; $p < 0,001$).

En el estudio anteriormente comentado no se encontraron diferencias en la mortalidad a los 30 días del ingreso entre pacientes infectados de VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 350 y pacientes sin infección por VIH, así como tampoco diferencias en los días de estancia hospitalaria ($p=0,76$)²⁴. Coincidiendo con este último resultado, no hemos hallado diferencia significativa en los días de estancia entre pacientes con y sin infección por VIH.

5.4. Tabaquismo

Entre los años 1997 y 2015, en la población de hospitalizados por neumonía neumocócica en España, falleció el 4,5% de los fumadores. En cambio, en la misma población, el porcentaje de fallecidos entre los no fumadores ascendía a un 8,6%.

En el análisis estadístico hemos hallado que el tabaquismo es un factor protector independiente para el éxito en los pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica. Su efecto no es despreciable, ya que nuestro resultado fue un OR de 0,5 (IC 95% 0,48 – 0,53; $p<0,001$).

Existen estudios en los que se describe el tabaquismo como factor de riesgo para el fallecimiento: Bello et al. encontraron que el tabaco es factor de riesgo para el éxito a los 30 del ingreso con un OR de 4,0 (IC 95% 1,3 – 12,6; $p=0,015$) al comparar fumadores y no fumadores, y con un OR de 3,9 (IC 95% 1,2 – 12,3; $p=0,021$) al comparar fumadores en el momento del estudio con exfumadores⁴⁰. Consideramos que este estudio pudo haberse visto limitado por el tamaño de su muestra ya que, de las 35 muertes, 10 ocurrieron en fumadores.

Podemos pensar que nuestro estudio podría tener el sesgo de que algunos de los pacientes codificados como no fumadores en realidad sí lo fueron, y fueron codificados de esta forma porque no tenían ninguno de los siguientes diagnósticos al alta: trastorno por consumo de tabaco, efecto tóxico de tabaco, historia de uso de tabaco y trastorno de tabaquismo que complica el embarazo, el parto o el puerperio.

No obstante, a pesar de las limitaciones de los estudios retrospectivos con datos del CMBD, nuestros hallazgos concuerdan con otros estudios prospectivos. En el año 2006, Fisman et al. obtuvieron un riesgo relativo de 0,79 (IC 95% 0,68 – 0,91; $p < 0,001$) al realizar un estudio prospectivo en una población de 62 918 adultos en Estados Unidos ³⁷. Aunque no tiene el mismo tamaño del efecto que nuestro resultado, vemos que sí tiene la misma dirección. En nuestro país se realizó un estudio de características similares en el año 2008, donde Garau et al. encontraron un riesgo relativo de 0,85 (IC 95% 0,77 – 0,94; $p < 0,001$) ³⁸. Basándose en estos estudios, en 2016 Beatty et al. hallaron un OR de 0,51 (IC 95% 0,35 – 0,75; $p < 0,001$). Hipotetizaron que la razón puede ser una menor edad en los pacientes fumadores, así como el contagio de serotipos de *S. pneumoniae* menos letales ³⁹. Sin embargo, como hemos comentado en el apartado “Resultados. Edad y grupos de edad”, no hemos encontrado que el tabaquismo tenga un efecto significativo en la diferencia de edad.

Existen variables del grupo de fumadores que no hemos podido estudiar, tales como el número de cigarrillos al día, la edad de inicio o el serotipo de la bacteria en cada paciente. Hay evidencias de que el tabaco es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC y neumonía neumocócica ^{35,36}, pero consideramos que su efecto en el fallecimiento de los pacientes ya diagnosticados de la enfermedad sigue siendo incierto ³⁷⁻⁴⁰.

5.5. Edad y sexo

La mediana de edad de los pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica fue de 72 años, situándose los cuartiles en 51 años (percentil 25) y 82 años (percentil 75). La edad mínima fue de 0 años y la edad máxima, de 110 años. En la tabla 2 hemos representado las características y comorbilidades que causan diferencias de edad en la muestra. La mayor diferencia de edad se encuentra al dividir la muestra entre los pacientes que tienen VIH y los que no, con una diferencia de medias de 22,61 años (IC 99% 22,23 – 22,98; $p < 0,001$; d de Cohen = 0,842).

En la figura 14 se puede observar cómo aumenta la tasa de letalidad a medida que aumenta la edad, lo que apoya el hallazgo de que la edad mayor de 74 años sea un factor de riesgo para el éxito intrahospitalario.

Entre los años 2010 y 2015, LeBlanc et al. observaron que una mayor edad se relaciona con un menor riesgo de necesitar ventilación mecánica en pacientes ingresados por neumonía neumocócica ¹³. En nuestros resultados hemos observado que no hay diferencia significativa de la edad al separar la muestra según si se ha recibido terapia respiratoria invasiva (tabla 2).

Hemos obtenido como factor de riesgo independiente para el éxito el sexo masculino, con una magnitud del efecto pequeña: OR ajustada de 1,31 (IC 95% 1,27 – 1,36). Otros estudios, como el de Houseman et al., publicado en Inglaterra en el año 2019, obtienen este mismo efecto: ellos hallaron que ser varón es factor de riesgo independiente para la mortalidad, con una OR ajustada de 1,57 (IC 95% 1,24 – 1,98; $p < 0,001$) ³².

5.6. Costes y días de estancia

Entre los años 1997 y 2015, el coste medio de una hospitalización por neumonía neumocócica en España fue de 3818,27 €. El valor de la mediana fue 3318,70 €, con el rango intercuartílico situado entre 2734,85 € y 4183,92 €. En los años 2013 y 2014, Tong et al. estimaron el coste medio de esta hospitalización en Estados Unidos en 10 962,5 USD (IC 95% 10 822,8 – 11 102,2) ³³. Esto significa que en España una hospitalización tiene un coste entre 2 y 3 veces menor que en Estados Unidos. Esto podría deberse a las diferencias entre los dos sistemas sanitarios: si bien tienen prestaciones similares, es posible que en el español se optimicen más las medidas al ser de cobertura pública.

Por otra parte, al compararlo con un sistema sanitario diferente, como el de Brasil, observamos como en el país sudamericano el coste es menor. Michelin et al. estimaron el coste medio en 746 USD para los ingresos de adultos menores de 65 años, y 2119 USD para personas de 65 años o más ³⁴.

En nuestro estudio, de los grupos de población en los que el coste es significativamente mayor (tabla 4), el único que no está asociado a mayor o menor éxito (tabla 14) es el de dependencia alcohólica. Cabe destacar también el grupo de pacientes que recibió tratamiento con terapia respiratoria invasiva, en los que el coste fue, de media, 17 029,03 € mayor. El efecto de esta diferencia fue grande (d de Cohen = 5,029).

Hemos encontrado que la estancia media todas las hospitalizaciones por neumonía neumocócica fue de 9,78 días, con una desviación estándar de 9,182 días. La mediana fue de 8 días y la moda de 7 días. En Estados Unidos, Isturiz et al. obtuvieron un resultado diferente: en una muestra de 12 055 pacientes entre los años 2013 y 2016 la estancia media fue de 7,1 días ¹⁶. En su revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2017, Lee et al. encontraron que los días de estancia se reducían en 3 días (diferencia de medias de -3,05 días) al comparar los pacientes que recibían tratamiento con betalactámicos y macrólidos con los pacientes que recibían tratamiento con betalactámicos y quinolonas ⁵¹. Debido a que en los datos del CMBD no había codificación para el tipo de antibiótico, no hemos podido comprobar este posible efecto en nuestro trabajo.

5.7. Limitaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio radica en el carácter retrospectivo del CMBD. A este hecho debemos añadir la variabilidad entre hospitales e incluso entre profesionales, ya que el juicio diagnóstico depende de los médicos y la codificación de los diagnósticos en el CIE-9-MC compete también a los técnicos de documentación médica de los hospitales. Este efecto se pone de manifiesto en un resultado obtenido y comentado en el apartado “Tabaquismo”, donde cabe la posibilidad de que fumadores reales no fueran codificados como tal y este hecho haya podido confundir nuestro análisis.

En el CMBD no se especifica el método de diagnóstico de la neumonía neumocócica, este queda al criterio del personal médico que atendió al paciente. Otra limitación al trabajar con el CIE-9-MC es el número limitado de códigos. Por ejemplo, no existe ningún código en el CIE-9-MC que indique la vacunación o no contra *S. pneumoniae*.

No obstante, y a pesar de las limitaciones del trabajo desde la perspectiva de la atención hospitalaria de la población española, se podría afirmar que durante el período de estudio se ha reducido la incidencia de la neumonía neumocócica; que la meningitis neumocócica, la bacteriemia, el VIH y la edad avanzada fueron los factores de riesgo más importantes para la mortalidad; y que el tabaquismo ha sido factor protector independiente para la mortalidad intrahospitalaria.

6. Conclusiones

1. La incidencia media anual de la neumonía neumocócica en España, entre los años 1997 y 2015, ha sido de 34,9 casos por cada 100 000 habitantes y año. Esta incidencia ha disminuido de forma significativa a lo largo del período.
2. Aragón, La Rioja, Navarra, Galicia y Asturias fueron las 5 comunidades autónomas que mayor incidencia de ingresos registraron a lo largo de los años del período de estudio. La comunidad o ciudad autónoma con menor incidencia anual fue Melilla, con 14,7 casos por cada 100 000 habitantes y año.
3. La letalidad intrahospitalaria por neumonía neumocócica durante este período ha sido de un 7,68 % (IC 95% 7,57 – 7,79), siguiendo una tendencia descendente a lo largo del estudio.
4. El tabaquismo fue, entre otros, un factor protector para la mortalidad intrahospitalaria por neumonía neumocócica, con una OR ajustada de 0,5 (IC 95% 0,48 – 0,53).
5. Los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria más importantes fueron la meningitis neumocócica (OR 6,6; IC 95% 3,33 – 13,09), el VIH (OR 1,79; IC 95% 1,54 – 2,08), la bacteriemia (OR 1,85; IC 95% 1,66 – 2,08), la necesidad de terapia respiratoria invasiva (OR 9,2; IC 95% 8,06 – 10,5) y ser anciano (OR 2,35; IC 95% 2,25 – 2,47).
6. Los principales factores protectores para la mortalidad intrahospitalaria fueron (además del tabaquismo) la EPOC, el tratamiento con antibióticos y con terapia respiratoria no invasiva, y pertenecer a un grupo de edad inferior al de ancianos.
7. La mediana de edad fue de 72 años (rango intercuartílico 51 – 82). La edad mínima fue de 0 años y la edad máxima, de 110 años. El grupo de edad con mayor mortalidad fue el de ancianos (mayores de 74 años).
8. El coste medio de una hospitalización por neumonía neumocócica en España fue de 3818,27 €, con una mediana de 3318,70 €. El coste total generado por los ingresos con neumonía neumocócica ha sido de 1 608 960 245 €, obteniéndose una media de 84 682 245,15 € al año.

7. Bibliografía

1. Mandell LA, Wunderink RG. Neumonía. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine (Vol 2). 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2017. p. 803–13.
2. Goldblatt D, O'Brien KL. Infecciones neumocócicas. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine (Vol 2). 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2017. p. 946–54.
3. Dockrell DH, Whyte MKB, Mitchell TJ. Pneumococcal pneumonia: Mechanisms of infection and resolution. *Chest*. 2012;142(2):482–91. DOI: 10.1378/chest.12-0210
4. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: Current pitfalls and the way forward. *Infect Chemother*. 2013;45(4):351–66. DOI: 10.3947/ic.2013.45.4.351
5. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: Invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):4–15. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.1.4
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–9. DOI: 10.1136/thx.2009.129502
7. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med* 2018;137:6–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.007
8. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66(4):340–6. DOI: 10.1136/thx.2010.143982
9. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children and for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study Team. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870

10. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245
11. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, Van Der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: A meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(3):305–16. DOI: 10.1007/s10096-012-1778-4
12. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Vila-Rovira A, Aragon M, Esteban-Julvez L, Chamorro N, et al. Incidence and Risk of Pneumococcal Pneumonia in Adults with Distinct Underlying Medical Conditions: A Population-Based Study. *Lung*. 2020;198(3):481–9. DOI: 10.1007/s00408-020-00349-y
13. Leblanc J, Elsherif M, Ye L, Mackinnon-Cameron D, Ambrose A, Hatchette TF, et al. Age-stratified burden of pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalised Canadian adults from 2010 to 2015. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):1–10. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000550
14. Government of Canada. Pneumococcal vaccine: Canadian Immunization Guide - Canada.ca [Internet]. 2016 [citado Feb 26 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html>
15. Ministerio de Sanidad C y BS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Enfermedad neumocócica invasiva - Ciudadanos - Vacunas [Internet]. [citado Feb 26 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunas/ciudadanos/enfNeumococicaInvasiva.htm>
16. Isturiz RE, Ramirez J, Self WH, Grijalva CG, Counselman FL, Volturo G, et al. Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Vaccine*. 2019;37(25):3352–61. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.087

17. Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravittles M, Davis KJ, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: A population database analysis. *Respir Med.* 2012;106(8):1124–33. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.008
18. Gómez-Junyent J, Garcia-Vidal C, Viasus D, Millat-Martínez P, Simonetti A, Salud Santos M, et al. Clinical features, etiology and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014;9(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0105854
19. Liapikou A, Polverino E, Ewig S, Cillóniz C, Marcos MA, Mensa J, et al. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J.* 2012;39(4):855–61. DOI: 10.1183/09031936.00067111
20. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(7):445–55. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01060-6
21. van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018;24(June):89–100. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.05.016
22. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold AL, et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000. *J Infect Dis.* 2005;191(12):2038–45. DOI: 10.1086/430356
23. Garcia Garrido HM, Mak AMR, Wit FWNM, Wong GWM, Knol MJ, Vollaard A, et al. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease and community-acquired pneumonia in human immunodeficiency virus-infected individuals in a high-income setting. *Clin Infect Dis.* 2020;71(1):41–50. DOI: 10.1093/cid/ciz728
24. Cillóniz C, Torres A, Manzardo C, Gabarrús A, Ambrosioni J, Salazar A, et al. Community-Acquired Pneumococcal Pneumonia in Virologically Suppressed HIV-Infected Adult Patients: A Matched Case-Control Study. *Chest.* 2017;152(2):295–303. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.007

25. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017;80:10–27. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.03.011
26. Bartlett JG. Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Infect Dis Clin Pract.* 2004;12(2):138–9. DOI: 10.1097/01.idc0000121032.62151.fb
27. Grau I, Ardanuy C, Liñares J, Podzamczar D, Schulze MH, Pallares R. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease. *HIV Med.* 2009;10(8):488–95. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00717.x
28. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae* : Invasion and Inflammation . *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-004-2018
29. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2016–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1005384
30. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
31. Casez P, Fauconnier J, Jorgensen L, Gutterman EM, Gray S, Munson S, et al. Longitudinal DRG-based survey of all-cause and pneumococcal pneumonia and meningitis for inpatients in France (2005-2010). *Med Mal Infect.* 2015;45(11–12):446–55. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.10.004
32. Houseman C, Chapman KE, Manley P, Gorton R, Wilson D, Hughes GJ. Decreasing case fatality rate following invasive pneumococcal disease, North East England, 2006–2016. *Epidemiol Infect.* 2019;147:0–5. DOI: 10.1017/S0950268819000657

33. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008–2014. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1–8. DOI: 10.1186/s12913-018-3529-4
34. Michelin L, Weber FM, Scolari BW, Menezes BK, Gullo MC. Mortality and costs of pneumococcal pneumonia in adults: A cross-sectional study. *J Bras Pneumol.* 2018;45(6):1–7. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180374
35. 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. DOI: 10.1159/000479089
36. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGreer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2000;342(10):681–9. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002
37. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1093–101. DOI: 10.1086/501354
38. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, García-Rey C, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(4):322–9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01915.x
39. Beatty JA, Majumdar SR, Tyrrell GJ, Marrie TJ, Eurich DT. Current Smoking and Reduced Mortality in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Population-Based Cohort Study. *Chest.* 2016;150(3):652–60. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.020
40. Bello S, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest.* 2014;146(4):1029–37. DOI: 10.1378/chest.13-2853
41. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EEL. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Cmaj.* 1997;156(5):703–11.

42. Kaysin A, Viera AJ. Community-acquired pneumonia in adults: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2016;94(9):698–706.
43. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):882–8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02223.x
44. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(SUPPL. 2). DOI: 10.1086/511159
45. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014;15(1):1–9. DOI: 10.1186/1465-9921-15-50
46. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. *Am Fam Physician*. 2011;83(11):1299–306.
47. Gadsby NJ, Russell CD, Mchugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817–23. DOI: 10.1093/cid/civ1214
48. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA*. 2014;311(21):2199–208. DOI: 10.1001/jama.2014.4304
49. Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia. *Respir Med*. 2012;106(3):451–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.017
50. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:1–10. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.01.014

51. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -lactam plus macrolide more effective than β -lactam plus fluoroquinolone among patients with severe community-acquired pneumonia?: A systemic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):77–84. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.1.77
52. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):E45–67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
53. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544
54. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragón M, Vila-Rovira A, et al. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: Results from the EPIVAC cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1–10. DOI: 10.1186/s12879-018-3096-7
55. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013;310(20):2191–4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053

8. Anexos

8.1. Anexo 1: Códigos del CIE-9-MC para las variables del estudio

Tabla 10. Códigos del CIE-9-MC para las variables del estudio.

VARIABLE	CÓDIGOS CIE-9-MC
Bacteriemia	038.2
VIH	042, 079.53, V08
EPOC	490, 491, 492, 493, 494, 495, 496
Hígado alcohólico	571.2, 571.3
Dependencia alcohólica	303.9
Tabaquismo	305.1, 989.84, V15.82, 649.0
Trastornos inmunes	279
DM con complicaciones crónicas	250.4, 250.5, 250.6, 250.7, 250.8, 250.9
Meningitis neumocócica	320.1
Alcoholismo	303.9, 571.2, 571.3
Antibióterrapia	00.14, 99.21, 99.22
Terapia respiratoria NO invasiva	93.9
Terapia respiratoria invasiva	96.7
Terapia respiratoria	93.9, 96.7
Intervención invasiva pulmón/bronquio	32, 33

*CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Edición, Modificación Clínica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: Diabetes Mellitus; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LAS HOSPITALIZACIONES POR NEUMONÍA NEUMOCÓCICA EN ESPAÑA ENTRE LOS AÑOS 1997 Y 2015



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

Autor
Alberto Segura Segovia¹
Director
Antonio Guerrero Espejo¹

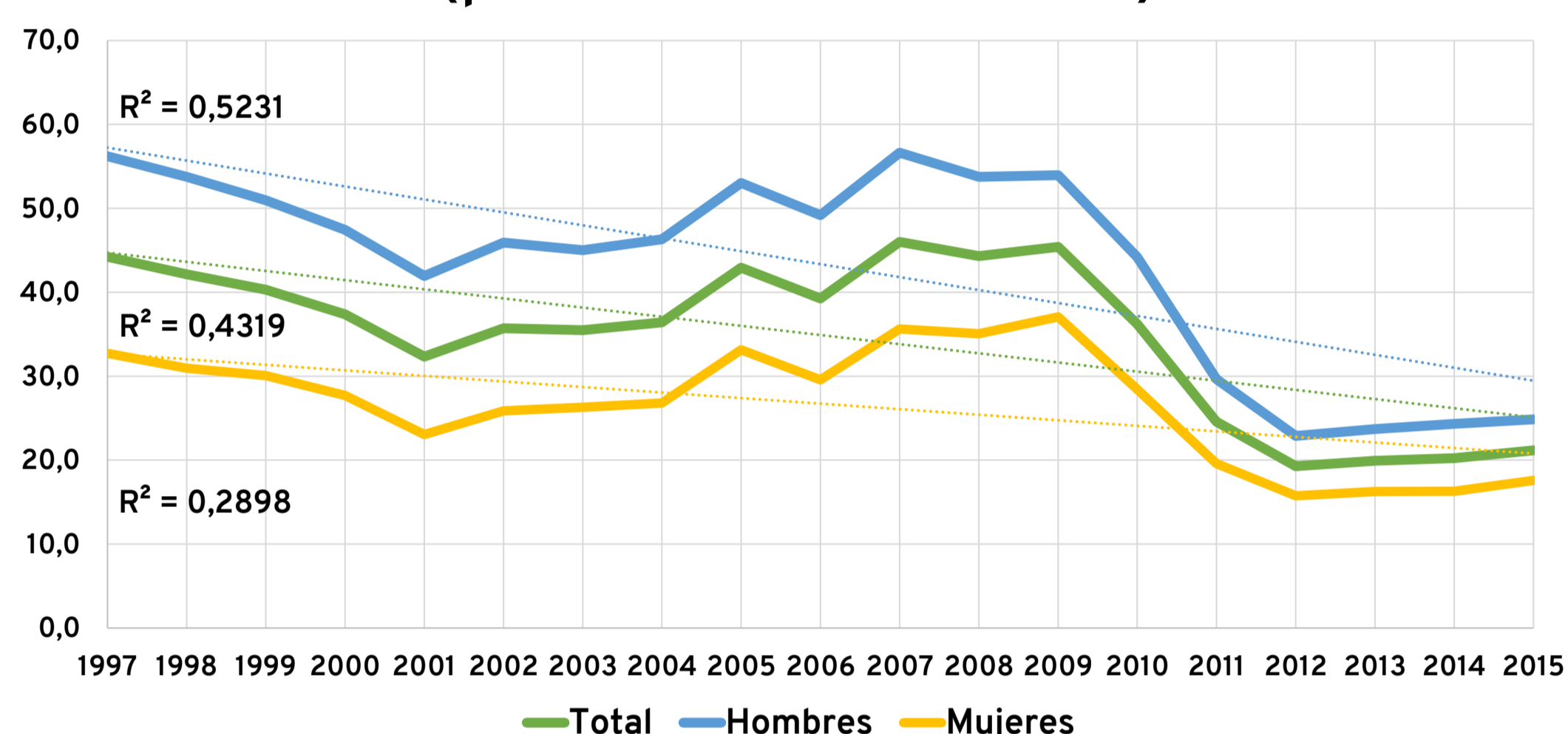
INTRODUCCIÓN Y MÉTODOS

La neumonía neumocócica es una enfermedad infecciosa de gran importancia mundial, asociada a una gran morbilidad y elevados costes sanitarios. Esto se debe al número creciente de pacientes mayores hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad.

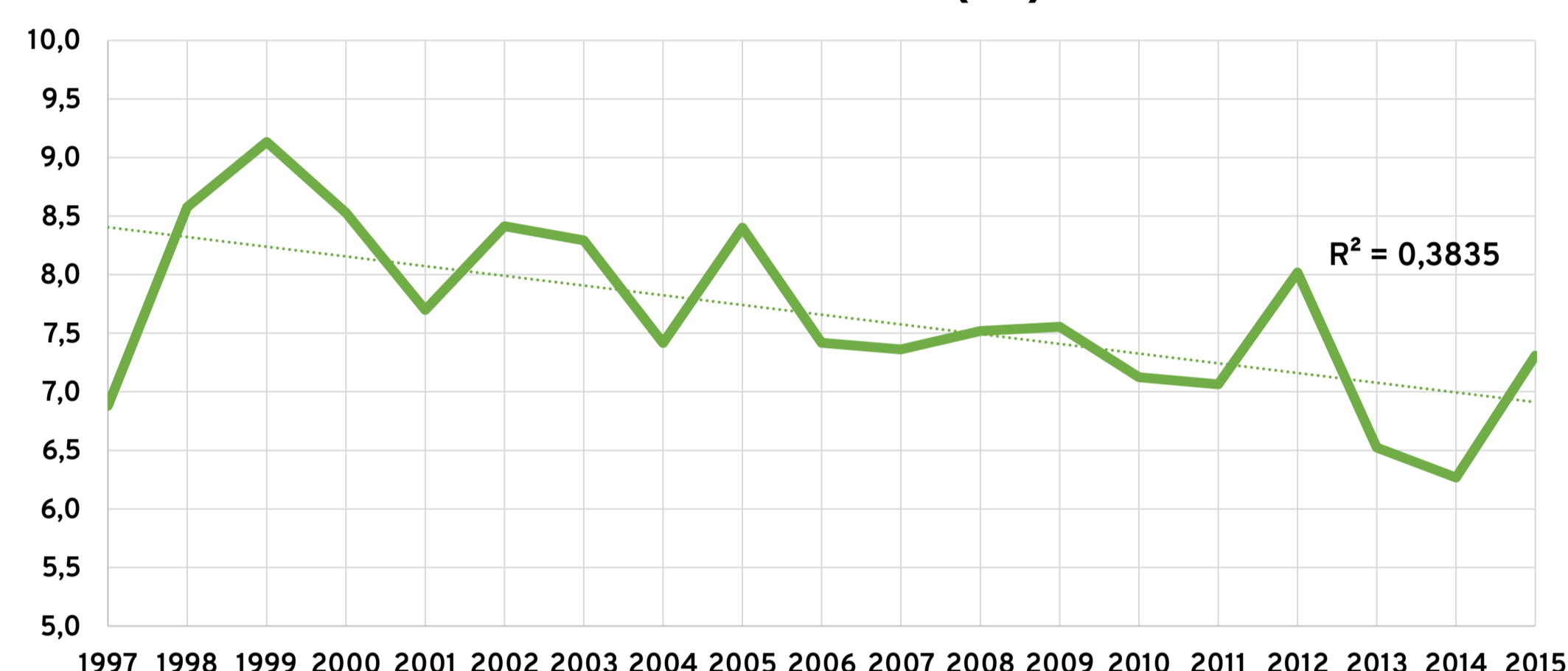
Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes hospitalizados con la enfermedad en los hospitales españoles entre los años 1997 y 2015, con datos del CMBD estatal y códigos del CIE-9-MC. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante para la mortalidad intrahospitalaria.

RESULTADOS

Incidencia media anual por sexo
(por 100 000 habitantes)



Letalidad anual de la neumonía
neumocócica (%)



Factores de riesgo ajustados para la mortalidad (IC 95%)

Bacteriemia / **OR 1,85** (1,66 – 2,08)
VIH / **OR 1,79** (1,54 – 2,08)
Hígado alcohólico / **OR 1,46** (1,22 – 1,73)
Alcoholismo / **OR 1,33** (1,17 – 1,51)
Meningitis neumocócica / **OR 6,6** (3,33 – 13,09)
Tratamiento con terapia respiratoria general / **OR 2,37** (2,05 – 2,75)
Tratamiento con terapia respiratoria invasiva / **OR 9,2** (8,06 – 10,5)
Estancia hospitalaria mayor de 10 días / **OR 1,34** (1,29 – 1,39)
Ancianos / **OR 2,35** (2,25 – 2,47)
Sexo masculino / **OR 1,31** (1,27 – 1,36)

Factores protectores ajustados para la mortalidad (IC 95%)

Tabaquismo / **OR 0,5** (0,48 – 0,53)
EPOC / **OR 0,63** (0,6 – 0,65)
Diabetes mellitus / **OR 0,87** (0,81 – 0,95)
Tratamiento con antibioterapia / **OR 0,9** (0,87 – 0,94)
Tratamiento con terapia respiratoria NO invasiva / **OR 0,56** (0,49 – 0,65)
Intervención invasiva en pulmón o bronquio / **OR 0,87** (0,79 – 0,96)
Lactantes / **OR 0,04** (0,03 – 0,06)
Niños / **OR 0,02** (0,02 – 0,03)
Adultos jóvenes / **OR 0,25** (0,22 – 0,28)
Adultos / **OR 0,61** (0,57 – 0,66)
Mayores / **OR 0,43** (0,41 – 0,45)

CONCLUSIONES

La **incidencia** de la neumonía neumocócica en España ha descendido durante el período estudiado, con una media de **34,9 casos por cada 100 000 habitantes/año** (IC 95% 34,09 – 35,19).

La **letalidad** de la enfermedad ha sido de un **7,68%** (IC 95% 7,57 – 7,79). También ha descendido durante este período.

La **mortalidad** se asoció de forma significativa al desarrollo de **bacteriemia, VIH, hígado alcohólico, alcoholismo, meningitis neumocócica, tratamiento con terapia respiratoria general e invasiva, estancia hospitalaria mayor de 10 días, ser anciano y el sexo masculino.**

Fueron **factores protectores** para la mortalidad el **tabaquismo, la EPOC, pertenecer a grupos de edad jóvenes, el tratamiento con antibióticos, la intervención en las vías respiratorias y la diabetes.**

El **papel protector del tabaquismo es controvertido** y concuerda con algunos estudios prospectivos recientes. Serían deseables nuevas investigaciones en las que se tengan en cuenta más variables sobre el tabaquismo; incluyendo serotipos de neumococo, que parecen diferir entre los grupos de fumadores y no fumadores ⁽¹⁾.

(1) Beatty JA, Majumdar SR, Tyrrell GJ, Marrie TJ, Eurich DT. Current Smoking and Reduced Mortality in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Population-Based Cohort Study. Chest. 2016;150(3):652-60.