

**FACTORS DE RISC CLÍNICS DE LA
PNEUMÒNIA ADQUIRIDA A LA COMUNITAT
EN ADULTS.
LA PERSPECTIVA DE BASE POBLACIONAL**

Tesi doctoral.

Universitat Autònoma de Barcelona, 2008.

Ignasi Bolívar Ribas

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA,
I DE MEDICINA PREVENTIVA

Àrea de Medicina Preventiva i Salut Pública

**FACTORS DE RISC CLÍNICS DE LA PNEUMÒNIA
ADQUIRIDA A LA COMUNITAT EN ADULTS.
LA PERSPECTIVA DE BASE POBLACIONAL**

Ignasi Bolívar Ribas

Setembre 2008

Memòria presentada per Ignasi Bolívar Ribas per a l'obtenció de títol de Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona, i realitzada sota la codirecció dels doctors Jordi Almirall Pujol i Xavier Bonfill Cosp.

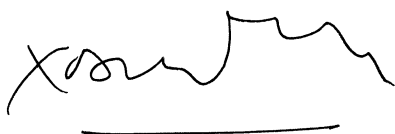
Certificació

El doctor Xavier Bonfill Cosp, professor associat de Medicina Preventiva i Salut Pública, i el doctor Jordi Almirall Pujol, professor associat del Departament de Medicina, ambdós de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN

que la tesi doctoral presentada per Ignasi Bolíbar Ribas, amb el títol “FACTORS DE RISC CLÍNICS DE LA PNEUMÒNIA ADQUIRIDA A LA COMUNITAT EN ADULTS. LA PERSPECTIVA DE BASE POBLACIONAL“, ha esta realitzada sota la seva direcció.

I perquè consti als efectes oportuns, signem el present certificat, el vint-i-tres de setembre de dos mil vuit.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Xavier Bonfill Cosp', with a horizontal line underneath.A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Jordi Almirall Pujol', with a horizontal line underneath.

Als meus pares,
a la Montse,
al Pol, al Raimon i a la Marta.

Agraïments

És extens mencionar els noms de tots les persones que a curt, a mig o a llarg termini han fet possible l'assoliment d'aquest treball. Han estat totes aquelles persones que des dels meus inicis han anat aportantme coneixement i experiència, tant personals com professionals. A tots ells els agraeixo sincerament la seva contribució que ara m'ha permès optar a la titulació de Doctorat.

De manera especial vull agrair a en Jordi Almirall, amic, company de treball incansable, emprenedor obstinat i perseverant, per ser l'impulsor principal des de l'any 1987 de la línia de recerca sobre les pneumònies adquirides a la comunitat. També al Dr. Xavier Balanzó que, des de la seva posició de Cap del Servei de la Unitat de Cures Intensives, va impulsar la realització dels diversos projectes. En el mateix sentit al Dr. Josep Ma Teniente, gerent del que en aquell moment eren els Serveis de Prevenció Assistencials i Socio-sanitaris (PASS), que va acollir el projecte. També vull agrair de manera especial al Dr. Carlos Alberto González, cap del que aleshores era l'Institut de Recerca Epidemiològica i Clínica, de qui he après de primera mà el saber profund de l'epidemiologia i la investigació científica, especialment dels estudis de casos i controls. De la mateixa manera vull agrair el treball compartit amb el Dr. Antoni Agudo, i la contribució d'en Guillem Pera en els moments difícils de transició d'aquest treball. A Cristina Mas, omnipresent en la història del projecte i garantia dels aspectes administratius. Al Dr. Mateu Serra per haver assumit brillantment el relleu metodològic del projecte i dur-lo a fi amb total eficàcia. A

Elisabet Palomera pel seu treball i anàlisi de les bases de dades. Del Principat d'Andorra vull agrair la contribució des de la perspectiva pneumològica del Dr. Jordi Roig. I finalment, amb la seva involucració més recent, al Dr. Xavier Bonfill, per la seva insistent empenta a fer el present treball i per la direcció del mateix des de la perspectiva de l'atenció sanitària basada en l'evidència.

Tots aquests agraïments però no tindrien sentit sense la contribució essencial dels coordinadors de cadascun dels subprojectes que composaren aquest estudi sota el nom de Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP): Dra. Mercè Agustí Paradera (Catalunya Oest), Dra. Immaculada Hospital Guardiola (Catalunya Sud), Dr. Joan Solanellas Castellví (pel seu intent amb Catalunya Centre), Dra. Eugènia Carandell Jäger (Mallorca), Dr. Andreu Estela Mantolan (Menorca) i Dra. Pilar Ayuso Martín (València). El seu treball entusiasta ha permès mobilitzar a centenars de professionals de l'atenció primària de la salut en favor de l'estudi, i fer valuoses aportacions en la interpretació i la discussió dels resultats. A tots aquests professionals de l'atenció primària de la salut, metges, infermers, administratius, tècnics en salut, gestors, els dec també l'agraïment més sincer i espero que el treball els porti elements d'ajuda importants a l'hora de tractar i prevenir als pacient amb sospita clínica de pneumònia.

En darrer lloc l'agraïment és per als pacients amb pneumònia i els controls sans que, en situació d'afectats els primers i de quotidianitat els segons, es van deixar estudiar voluntàriament i desinteressada per la millora del coneixement mèdic sobre la pneumònia adquirida a la comunitat.

Finançament

Aquest treball de recerca s'ha realitzat amb el finançament parcial d'una beca de recerca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Ministerio de Sanidad y Consumo, amb el número d'expedient 99/0002-01. També ha disposat d'una subvenció per a la correcció de tesis doctorals en català de la Unitat d'Assessorament Lingüístic i Traduccions del Servei de Llengües de la UAB.

Conflicte d'interessos

Ni el doctorand, ni els directors de tesi, ni cap membre de l'equip investigador ha pertangut o ha tingut alguna relació amb entitats vinculades directa o indirectament en els factors de risc estudiats, ni han rebut cap tipus de suport o ajuda per part d'aquestes.

Índex

	<u>Pàgina</u>
Resum. Resumen. Abstract.....	15
 INTRODUCCIÓ	
Pneumònia Adquirida a la Comunitat: conceptes i controvèrsies.....	21
La importància epidemiològica i sanitària de la PAC.....	23
Els factors de risc.....	24
Justificació del treball.....	31
 OBJECTIUS	
Objectiu general.....	41
Objectius principals.....	41
Objectiu secundari.....	42
 HIPÒTESI DE TREBALL	
Hipòtesis conceptuals.....	45
Hipòtesis de treball.....	45
 METODOLOGIA	
Disseny de l'estudi.....	49
Població.....	49
Definició de cas.....	51
Definició de control.....	54

Mostra.....	55
Organització del treball de camp.....	56
Identificació i reclutament dels casos.....	58
Selecció i inclusió dels controls.....	62
Recollida de la informació.....	65
Variables de l'estudi.....	75
Anàlisi estadística.....	80

RESULTATS

I. Descripció de la mostra de l'estudi

1. Obtenció dels casos i controls de l'estudi.....	92
2. Característiques de la mostra de l'estudi.....	102
3. Incidència i característiques clíniques dels casos de PAC.....	105

II. Antecedents mèdics

4.1 Ingressos hospitalaris els últims 5 anys.....	114
4.2 Realització d'exploracions mèdiques de les vies respiratòries altes durant el darrer any	117
4.3 Infecció de vies respiratòries altes.....	121
4.4 Pneumònies al llarg de la via.....	128
4.5 Resum dels factors de risc de PAC relacionats amb els antecedents mèdics.....	136
4.6 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els antecedents mèdics.....	137

III. Antecedents patològics

5.1 Diabetis.....	140
5.2 Malalties del cor.....	142
5.3 Malalties cròniques de l'aparell respiratori.....	149
5.4 Neuropaties.....	165
5.5 Malalties digestives.....	167
5.6 Malaltia crònica del fetge.....	171
5.7 Portador del virus de l'hepatitis B o C.....	172
5.8 Insuficiència renal crònica.....	173

5.9 Trastorns psiquiàtrics.....	174
5.10 Neoplàsia maligna.....	175
5.11 Consum de drogues per via endovenosa l'últim any.....	184
5.12 Portador del virus de la immunodeficiència humana.....	185
5.13 Altres malalties, o incapacitat física, mental o de d'algun altre òrgan.....	186
5.14 Resum dels factors de risc de PAC amb relació als antecedents patològics.....	188
5.15 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els antecedents patològics.....	190
IV. Hàbits medicamentosos	
6.1 N-acetilcisteïna.....	194
6.2 Àcid acetilsalicílic.....	195
6.3 Corticosteroides orals.....	197
6.4 Digoxina.....	201
6.5 Amiodarona.....	202
6.6 Diürètics.....	203
6.7 Teofil·lina.....	206
6.8 Antagonistes dels canals del Ca ⁺	207
6.9 Ansiolítics benzodiazepínics.....	209
6.10 Antiulcerosos.....	212
6.11 Alcalins.....	217
6.12 Oxigen.....	218
6.13 Inhaladors.....	220
6.14 Consum d'antibiòtics els 3 darrers mesos.....	226
6.15 Resum dels factors de risc de PAC sobre hàbits medicamentosos.....	236
6.16 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els hàbits medicamentosos.....	237
V. Anàlisis multivariades	
7.1 Models multivariats de sistema.....	242
7.2 Model multivariat final.....	254
DISCUSSIÓ	
1. Sobre la metodologia de l'estudi.....	265
2. L'estudi dels factors de risc clínics.....	274
2.1 Aparell respiratori.....	275

2.2 Aparell cardiovascular.....	307
2.3 Aparell neuropsíquic.....	323
2.4 Aparell digestiu i hepàtic.....	329
2.5 Malalties sistèmiques i immunitàries.....	333
2.6 Aparell osteoarticular.....	339
2.7 Altres factors de risc no vinculats a un òrgan o sistema.....	339
CONCLUSIONS.....	349
ANNEXOS	
ANNEX 1. Defenses de l'hoste per a les infeccions del tracte respiratori.....	359
ANNEX 2. Professionals i centres d'atenció primària del Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP) que han participat en l'estudi, segons subprojecte.....	362
ANNEX 3. Protocol del treball de camp de l'estudi.....	366
ANNEX 4. Qüestionari sobre factors de risc de PAC, i dades del diagnòstic, tractament i seguiment dels casos.....	404
BIBLIOGRAFIA.....	421

Resum

Amb l'objectiu d'identificar els factors de risc clínics de pneumònia adquirida a la comunitat (PAC) s'ha fet un estudi de casos i controls en una població de 859.033 habitants majors de 14 anys. Es van incloure 1.336 pacients amb PAC confirmada i 1.326 controls aparellats de manera grupal per edat, sexe i centre d'atenció primària durant 1 any. Es va estimar el risc relatiu de PAC mitjançant models bivariats i multivariats de regressió logística no condicional. Les variables respiratòries associades al risc de PAC van ser la broncoscòpia i el sondatge nasogàstric, les infeccions respiratòries de vies altes, l'antecedent de pneumònia, les malalties cròniques de l'aparell respiratori, l'oxigenoteràpia, i els inhaladors anticolinèrgics i corticosteroides. Com a factors de risc del sistema cardiovascular s'observaren la insuficiència cardíaca i els tractaments relacionats, com els diürètics de la nansa i l'amiodarona. Els inhibidors dels canals del calci mostraren una reducció del risc del 33%. L'epilèpsia va incrementar el risc de PAC, mentre que els trastorns psiquiàtrics i, possiblement, l'ús de benzodiazepines el reduïen. Els inhibidors de la secreció gàstrica podrien ser factors de risc segons el moment d'inici del seu consum. El càncer i els tractaments relacionats, i la seropositivitat al VIH van ser factors de risc poblacionals. L'antecedent d'hospitalització va mostrar-se com un marcador de risc de PAC. El present estudi mostra la PAC com una malaltia infecciosa de naturalesa multicausal, amb factors clínics de risc i protectors, a partir dels quals es poden establir intervencions preventives oportunes per tal de reduir-ne la seva morbimortalitat.

Resumen

Con el objetivo de identificar los factores de riesgo clínicos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se ha realizado un estudio de casos y controles en una población de 859.033 habitantes mayores de 14 años. Se incluyeron 1.336 pacientes con NAC confirmada y 1.326 controles apareados de forma grupal por edad, sexo y centro de atención primaria. Se estimó el riesgo relativo de NAC mediante modelos bivariados y multivariados de regresión logística no condicional. Las variables respiratorias asociadas al riesgo de NAC fueron la broncoscopia y el sondaje nasogástrico, las infecciones respiratorias de vías altas, el antecedente de neumonía, las enfermedades crónicas del aparato respiratorio, la oxigenoterapia, y los inhaladores anticolinérgicos y corticosteroides. Como factores de riesgo cardiovasculares se observaron la insuficiencia cardíaca y los tratamientos relacionados, como los diuréticos del asa y la amiodarona. Los inhibidores de los canales del calcio mostraron una reducción del riesgo del 33%. La epilepsia incrementó el riesgo de NAC, mientras que los trastornos psiquiátricos y, posiblemente, el uso de benzodiazepinas lo redujeron. Los inhibidores de la secreción gástrica podrían ser factores de riesgo según el momento de inicio de su consumo. El cáncer y los tratamientos relacionados, y la seropositividad al VIH fueron factores de riesgo poblacionales. El antecedente de hospitalización se mostró como un marcador de riesgo de NAC. El presente estudio muestra la NAC como una enfermedad infecciosa de naturaleza multicausal, con factores clínicos de riesgo y protectores, a partir de los cuales se pueden establecer intervenciones preventivas oportunas para reducir su morbimortalidad.

Abstract

With the aim of identifying clinical risk factors of community-acquired pneumonia (CAP) a case-control study was conducted in a population of 859,033 inhabitants over 14 years. We included 1,336 patients with confirmed CAP and 1,326 controls frequency matched by age, sex and primary health care centre. The relative risk of CAP was estimated through bivariate and multivariate logistic regression models. The respiratory variables associated with the risk of CAP were bronchoscopy and nasogastric tube, upper airway respiratory infections, history of pneumonia, chronic respiratory diseases, oxygen therapy, and anticholinergic and corticosteroid inhalers. As cardiovascular risk factors we observed the heart failure and its related treatments such as loop diuretics and amiodarone. Calcium channel antagonist showed a risk reduction of 33%. The epilepsy increased the risk of CAP, while psychiatric disorders, and possibly the use of benzodiazepines reduced it. Gastric-acid suppressive drugs could be risk factors depending on the time of onset of their consumption. Cancer and related treatments, and HIV seropositivity were population risk factors. The history of hospitalisation was a risk marker of CAP. This study shows the CAP as an infectious disease of multicausal nature, with clinical factors of risk and protection, from which we can establish appropriate preventive interventions to reduce its morbidity and mortality.

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

Pneumònia adquirida a la comunitat: conceptes i controvèrsies

La pneumònia és una malaltia inflamatòria, generalment aguda, primàriament d'origen infecciós, amb afectació de la porció distal a les vies respiratòries de conducció (bronquíols respiratoris i unitats alveolars) i de l'interstici pulmonars¹. Es caracteritza per l'ocupació dels alvèols per un exsudat que es consolida i dóna al pulmó una consistència semblant a la del fetge (hepatització). És produïda per agents infecciosos diversos, la freqüència dels quals varia segons l'edat del pacient, el lloc d'adquisició de la malaltia (comunitat o hospital), o l'existència d'altres patologies de base (diabetis, grip, bronquitis crònica, etc.). La pneumònia és una malaltia clàssica dels temps passats i de l'actualitat que continua causant morbiditat i mortalitat importants. La pneumònia adquirida a la comunitat (PAC), la que es desenvolupa entre la població general, difereix de l'adquirida a l'hospital o a residències assistides en els agents etiològics que la produeix i en el tipus de pacient en què incideix, la qual cosa condiciona un millor pronòstic i un tractament diferenciat.

Malgrat que el concepte de PAC tingui una definició aparentment clara, a la pràctica, en la majoria d'estudis publicats, hi ha una notable disparitat de criteris clínics i metodològics². Així, a l'hora de seleccionar i classificar un cas de pneumònia com a PAC existeixen les següents dificultats:

- **No sempre es consideren els pacients tractats ambulatoriament**, que en el nostre entorn suposen el 50-80% del total de les PAC.
- S'utilitzen **critèris diagnòstics no uniformes**: hi ha estudis que es basen en el simple judici del metge sense confirmació radiològica, altres únicament en registres administratius de pacients, en certificats de defunció, o fins i tot en l'opinió del propi pacient.
- En els pacients prèviament hospitalitzats no hi ha un **punt de tall consensuat del temps transcorregut entre l'alta i el diagnòstic de pneumònia** per a considerar-la com a no nosocomial. Malgrat els esforços per fixar aquest temps, com el de la Normativa de la Societat Espanyola de Patologia Respiratòria (SEPAR) que l'estableix a 10 dies², en la literatura oscil·la entre 3 dies³ i 14 dies⁴ segons els autors.
- De la mateixa manera, s'han inclòs com a PAC les produïdes en **pacients que viuen en residències assistides**^{5,6}. En aquest sentit no hi ha un acord unànime sobre la manera en què s'han de considerar les pneumònies que afecten l'ancià resident en institucions tancades (asils, residències, pensions, centres socio-sanitaris). Al menys en aquells casos en els quals el pacient és més dependent, el patró etiològic de la pneumònia tendeix a assemblar-se al de la pneumònia nosocomial, per la qual cosa s'aconsella catalogar-la en aquest grup².
- El diagnòstic de PAC no es podria aplicar en alguns pacients que, tot i que provenen del medi extrahospitalari, presenten certes **patologies causants d'immunodepressió severa**. Aquesta condició els pot fer particularment vulnerables a patògens no habituals que molt rarament afectarien l'individu normal. En aquesta situació, l'àmbit d'adquisició de la infecció es considera irrellevant i se n'accepta de forma generalitzada la catalogació com a pneumònia de l'immunodeprimit, amb un maneig diferenciat. En aquest sentit, hi ha dos grups especialment importants a l'hora de fer estudis de base poblacional:
 - Els **portadors d'anticossos del virus de la immunodeficiència humana** (VIH). La pneumònia comunitària del pacient infectat pel VIH però amb immunitat aparentment conservada, no té un patró etiològic molt diferent del de la població general, per la qual cosa podria considerar-se nosològicament com a PAC. Contràriament, les pneumònies en pacients amb SIDA ja establert es consideren com una varietat de la pneumònia de l'immunodeprimit.
 - Els pacients amb **càncer actiu**. La consideració de pneumònia comunitària dependria també del grau d'immunodepressió i de l'afectació de l'estat general del pacient. Aquests vindrien determinats per l'estat avançat de la malaltia, el seguiment de tractaments oncològics i el contacte amb el medi hospitalari.
- Un altre factor que cal considerar és el seguiment fins a la curació, ja que la discordança entre el diagnòstic inicial i el final no és gens menyspreable.

L'experiència en el Consorci Hospitalari de Mataró va mostrar que, del total de pacients diagnosticats en el Servei d'Urgències durant un any que van ser controlats posteriorment, un 15% foren **falsos positius**⁷. Aquests resultats són similars als de Fang et al⁵ i Marrie et al⁸ que, incloent únicament pacients ingressats, obtingueren un percentatge de falsos positius de 9,4% i 22,8%, respectivament.

- Per últim, determinades infeccions del parènquima pulmonar adquirides a la comunitat no es consideren PAC, encara que a vegades tinguin una presentació clínica indiferenciable. És el cas de la **tuberculosi** o de la **pneumònia aspirativa**.

La importància epidemiològica i sanitària de la PAC

La PAC és una infecció freqüent però la seva situació real és difícil de precisar perquè, tal com s'acaba de descriure, els criteris que la defineixen són molt heterogenis. També és difícil de precisar perquè existeix una incidència molt variable dels patògens causants, ja sigui en el temps o entre els àmbits geogràfics⁹. Com a conseqüència d'això, les estimacions de la magnitud i de l'impacte sanitari de la PAC són força diferents. A més, una bona part dels estudis publicats sobre aquest tema tenen mancances importants i un baix nivell de rigor en la selecció dels casos de PAC¹⁰. Amb tot, considerant només els estudis estrictament poblacionals, amb diagnòstic radiològic del quadre clínic inicial i amb un decurs confirmatori del cas, la taxa d'incidència de PAC en adults va d'1,6 a 13,4 per mil habitants i any^{11,12,13,14,15}. La incidència és discretament superior en homes i predominant en les edats extremes de la vida¹⁶.

Entre els pacients adults diagnosticats de PAC als serveis d'urgències s'ha descrit un percentatge d'hospitalització que varia entre el 50 i el 90%^{7, 17, 18}. Si

aquesta xifra es valora només en estudis de base poblacional (en què s'inclouen els pacients diagnosticats ambulatòriament), l'hospitalització disminueix a un 22-51%^{12, 14, 15}. Les variacions es deuen a la mitjana d'edat de cada mostra estudiada, a la freqüència de malaltia subjacent crònica debilitant, o a les característiques clíniques i radiològiques de gravetat.

Entre sis¹² i catorze¹¹ de cada 100 pacients hospitalitzats requereixen un ingrés a una unitat de cures intensives (UCI) per necessitat de ventilació mecànica o *shock*.

Globalment, la pneumònia i la infecció pulmonar baixa representen la tercera causa de mort en el món¹⁹. La mortalitat en pacients hospitalitzats per PAC també varia notablement segons els estudis: del 3 al 24%^{7,17} i, si es considera el grup de pacients ingressats a la UCI s'assoleix el 22-54%²⁰. En els estudis poblacionals la taxa de mortalitat se situa entre el 0,1¹⁴ i el 0,7¹³ per mil habitants i any. Aquesta variabilitat s'ha atribuït als diferents criteris d'ingrés hospitalari, a aspectes metodològics dels estudis i a característiques dels pacients²¹.

Els factors de risc

D'acord amb el model multicausal del procés d'emmalaltir, la PAC és conseqüència de la interacció permanent de diversos factors biopsicosocials en les persones (factors genètics, culturals, socials, dels serveis sanitaris, etc.)²².

Es defineix **factor de risc** a tot atribut, aspecte de la conducta personal o de l'estil de vida, esdeveniment o situació en una persona o en un col·lectiu, exposició ambiental o de qualsevol altra naturalesa, o a tota característica congènita o hereditària que, basant-se en l'evidència epidemiològica, està associada amb un augment de la probabilitat de desenvolupar una PAC i que es considera important de prevenir²³. Aquesta visió probabilística de les causes de la pneumònia concorda amb la conceptualització dels models causals en Epidemiologia. L'utilitzat en aquest treball correspon al **model general de causa** de Kenneth J. Rothman^{24, 25}, seguint el corrent filosòfic de la inferència científica del determinisme modificat. Segons aquest, la PAC té diverses *causes suficients* (o mecanismes causals), cadascuna de les quals determina inexorablement l'ocurrència de la pneumònia en un individu. Alhora, cada causa suficient està formada per una constel·lació de *causes components* (factors de risc) que actuen en concert per produir la malaltia. Les causes components poden jugar un paper en una, dues, tres o més causes suficients. Els diversos factors de risc activarien diferents mecanismes causals que, quan superessin les defenses de l'hoste, locals del tracte respiratori o sistèmiques (Annex 1), desencadenarien el desenvolupament de la PAC. Entre les causes components es diferencia la *causa necessària*, aquella que es repeteix en tots els mecanismes causals, i que, si no existís, no hi hauria la malaltia. En el cas de les PAC, com en totes les malalties d'origen infeccios, es refereix evidentment al germen patògen. En la naturalesa de cada factor de risc es diferencia, entre d'altres, una direcció de l'efecte, una força, una interacció, un període d'inducció i una relació dosi-resposta. Finalment, cal tenir en compte la **inferència causal** que s'atribueix al factor de risc. Els estudis epidemiològics

només poden posar a prova hipòtesis causals mitjançant l'associació estadística entre l'exposició a factors de risc i la malaltia. L'establiment d'una exposició com a factor de risc requereix una valoració reflexiva de les mesures d'efecte estimades empíricament, tant des de la vessant de l'anàlisi estadística univariada com des de la multivariada. A més, cal tenir en compte els elements que determinen la precisió, la validesa interna i la generalització de l'estudi i descartar les explicacions no causals (biaixos, factors de confusió, atzar). Finalment, per tal que un factor es consideri com a veritablement contribuïdor en l'efecte de desenvolupar la pneumònia cal que compleixi els criteris de causalitat definits per diversos autors (temporalitat, consistència, plausibilitat, etc.). En cas que no els compleixi es parlaria de marcadors o indicadors de risc (atribut o exposició associat amb un increment de l'ocurrència de la malaltia sense ser-ne necessàriament un factor causal)²³.

Tot i el rigor del procés inferencial descrit, s'ha incriminat que l'Epidemiologia és una disciplina bàsicament no-experimental i que les relacions epidemiològiques són només suggestives, en comparació amb la certesa que la ciència experimental revela les relacions de causa-efecte^{25,26}. Amb tot, determinades relacions de causa-efecte no poden ser estudiades amb la recerca experimental^{27,28}. En concret, les exposicions que augmenten el risc d'una malaltia i que es produeixen en unes condicions comunitàries i en un context sanitari, com en el cas dels factors de risc de la PAC, no és possible, o no és ètic, fer estudis de disseny experimental. En aquestes situacions, on a més s'estudia una varietat àmplia de variables poc freqüents, d'efectes rars o a llarg termini, i d'aspectes que depenen de les creences i les preferències de

l'individu, el millor disseny de recerca, sinó l'únic possible, és el dels **estudis epidemiològics observacionals de tipus analític**. Dintre d'aquests, la relativa incidència de la PAC i el llarg període d'inducció d'alguns factors de risc fan que el disseny més pertinent sigui el dels estudis cas-control.

Cal reconèixer, però, que una gran proporció dels estudis analítics sobre les PAC presenten problemes metodològics²⁹. A més d'estar afectats pels problemes conceptuals en la definició de pneumònia esmentats anteriorment, també solen presentar els següents inconvenients:

- Diversos estudis han estat realitzats en pacients amb pneumònies nosocomials^{30, 31, 32}
- Aaltres s'han realitzat en PAC que requereixen ingrés a un hospital o a un servei d'urgències hospitalari, incorporant com a grup control pacients ingressats per una altra malaltia^{6, 10, 33, 34}
- Alguns estudis s'han desenvolupat en pacients amb PAC greu que necessiten ingrés en una UCI^{35, 36, 37}
- Finalment, altres estudis s'han basat en grups de PAC produïdes per gèrmens específics (pneumococ³⁸ o pneumococ resistent a la penicil·lina³⁹)

Tots aquest problemes incideixen bàsicament en la selecció dels casos de PAC de l'estudi i comporten una pèrdua important de la validesa interna i externa dels resultats²⁴. Els **errors en la selecció** dels casos es poden classificar en tres tipus:

- que s'incloguin pacients amb altres malalties respiratòries que no son PAC,
- que s'incloguin pneumònies que no són estrictament comunitàries,
- que els estudis mostrin resultats parcials de grups seleccionats de PAC i no mostrin els resultats reals de la població general.

L'origen de l'error es produeix al comparar la freqüència d'exposició entre els casos i els controls. Quan la relació entre exposició i malaltia és diferent per als

que participen i per a aquells que haurien de ser teòricament elegibles per l'estudi, incloent aquells que no participen. Això es produeix quan, al principi de l'estudi, en alguns dels individus, ja siguin casos o controls, existeixen determinants del resultat capaços d'influir en la participació dels subjectes en l'estudi. El resultat obtingut és el biaix de selecció, una distorsió de l'efecte mesurat que conduirà a una estimació de l'efecte entre els subjectes de l'estudi diferent a l'efecte que s'obtidria amb la població sencera.

Algunes de les situacions més freqüents de biaix de selecció es produeixen en els estudis epidemiològics sobre PAC, especialment en els **estudis de base hospitalària**⁴⁰. Els casos hospitalaris exclouen els subjectes que no es troben tan malalts com per requerir atenció hospitalària, o que degut a la distància o a altres factors hi tenen menys accessibilitat, que són una majoria, com ja hem descrit. El grup control es caracteritza per l'atribut d'indicar la freqüència de fons d'exposició en individus sense PAC. Per tant, ha de ser representatiu de la població a risc del resultat o desenllaç en estudi, és a dir de totes aquelles persones amb risc de patir una PAC i esdevenir un cas en la població general. Una altra condició bàsica que s'atribueix als controls és la seva selecció independent de l'exposició d'interès. Els controls hospitalaris no sempre representen la taxa d'exposició de fons de la població que produeix els casos, i la seva exposició a factors de risc de PAC pot estar relacionada amb la malaltia que els ha conduït a l'hospitalització. En l'estudi de les PAC aquests inconvenients són especialment evidents i és poc factible posar en pràctica les mesures per tal d'evitar o de disminuir aquest tipus de problemes (seleccionar els controls excloent els que tinguin un diagnòstic d'ingrés amb possibilitats

d'estar relacionat amb l'exposició d'interès). El fet que s'associïn a les PAC una gran diversitat d'exposicions impossibilita seleccionar uns controls adequats, sense que el motiu pel qual ingressin no es relacioni amb els factors de risc de PAC. Per exemple, la mateixa condició debilitant, immunitària o d'immobilització de la malaltia ja de per si determinaria un risc d'infecció i, per tant, de PAC.

Un dels principals biaixos de selecció que sol afectar especialment els estudis cas-control de base hospitalària és el **biaix de Berkson**⁴¹, també anomenat de la taxa d'ingrés⁴². Es tracta d'un tipus de biaix en què un conjunt de factors dóna lloc a casos i controls hospitalaris sistemàticament diferents. Aleshores, la freqüència relativa de la malaltia i dels factors d'exposició etiològics observats en la població hospitalària està esbiaixada quan es compara amb la població sencera a la qual es refereixen els resultats. Els arguments de Berkson criticaven els primers estudis cas-control de base hospitalària sobre tabaquisme i càncer de pulmó, raonant que la distribució conjunta de l'exposició i la malaltia era diferent en l'hospital que en la comunitat d'origen dels pacients: els fumadors amb càncer de pulmó tenien més probabilitat de ser hospitalitzats que els fumadors sense càncer. Com a conseqüència, s'observaria un percentatge d'exposició sistemàticament superior en els casos hospitalaris i sistemàticament inferior en els controls hospitalaris. El resultat és una distorsió sistemàtica de les *odds ratio* en el sentit d'una sobreestimació de l'efecte del tabac. En principi, no hi ha res que faci pensar que aquesta distorsió no pugui reproduir-se en els estudis de base hospitalària sobre tabaquisme o altres factors de risc i les PAC.

En estudis com aquest, en els quals els casos es restringeixen a pacients amb la malaltia diagnosticada de nou (estudis cas-control incidents) s'ha estimat que la magnitud del biaix de Berkson pot ser petita o fins i tot negligible⁴³. Això ocorreria en situacions assistencials pròpies de les malalties cròniques, quan el diagnòstic de la malaltia i l'hospitalització no es produeixin de manera simultània i quan la proporció de casos diagnosticats de nou que s'hospitalitzen és alta. Cap d'aquestes situacions es produeix en les PAC, de manera que per tal d'evitar el biaix es necessiten estudiar els casos hospitalitzats i els no hospitalitzats.

Una vegada tinguts en compte els errors sistemàtics i els problemes comentats sobre els estudis epidemiològics de les PAC, es poden deduir els factors de risc que mostren més evidència d'associar-se de manera causal, a l'ocurrència de PAC. Considerant els resultats publicats fins a l'actualitat s'accepta que els principals factors de risc de PAC es poden classificar en quatre grups.

1) Factors de l'individu:

- 1.1 Socio-demogràfics: l'envelliment^{44, 38, 30}
- 1.2 Hàbits tòxics: tabaquisme^{38, 45, 46} i alcoholisme³³
- 1.3 Mal estat nutricional³²

2) Comorbiditat i antecedents mèdics:

- 2.1 Malaltia pulmonar obstructiva crònica^{44, 38}
- 2.2 Cardiopatia congestiva^{37, 38}
- 2.3 Malalties cròniques debilitants de base: diabetis, neoplàsia, hepatopatia crònica i insuficiència renal crònica⁴⁷
- 2.4 Estats d'immunodeficiència: VIH i esplenectomia⁴⁸

3) Condicions mèdiques i terapèutiques:

3.1 Teràpies immunosupressores⁴⁸

3.2 Drogues endovenoses⁴⁸

3.3 Antibioteràpia inadequada⁴⁸

4) Factors externs:

4.1 Contaminació ambiental⁴⁸

4.2 Factors laborals⁴⁹

4.3 Condicions d'hàbitat i de vida⁵⁰

Els factors de risc clínics de la pneumònia adquirida a la comunitat, que són motiu del present treball, fan referència als grups de factors sobre comorbiditat i antecedents mèdics, i de condicions mèdiques i terapèutiques (incloent-hi diversos hàbits medicamentosos i determinades intervencions mèdiques del subjecte). Per la seva condició de ser relatiu o pertànyer a la clínica, tots ells es caracteritzen per poder-se estudiar només mitjançant l'examen directe del malalt.

Justificació del treball

Tal com s'ha comentat en anteriors seccions, la justificació d'aquest treball ve donada per dues raons fonamentals:

1) Nombre insuficient d'estudis epidemiològics de base poblacional sobre factors de risc de PAC

Dels apartats anteriors es dedueix la importància de realitzar estudis de base poblacional amb controls sans i residents en la comunitat que permetin confirmar amb major validesa els factors de risc associats a les PAC²⁹. La gran majoria de treballs publicats en els darrers anys sobre les PAC es

centren sobretot en l'etiologia de la infecció, en el seu pronòstic, i en el seu maneig diagnòstic i terapèutic, però no aborden l'estudi dels factors de risc². Per això, tot i la rellevància epidemiològica i sanitària de la PAC, resulta paradoxal que fins al moment sols es disposi de la publicació de sis treballs epidemiològics sobre **factors de risc analitzats en una base estrictament poblacional**:

- el de Koivula Y. et al, fet a Finlàndia amb 185 pacients majors de 60 anys i publicat l'any 1994⁵¹,
- el de Baik I et al, fet als EUA amb persones adultes de les cohorts del Health Professionals Follow-up Study i del Nurses'Health Study II, i publicat l'any 2000⁵²,
- el de Farr BM et al, fet a Nottingham amb 66 casos entre 15 i 79 anys i publicat també l'any 2000⁵³,
- els dos d'Almirall J et al, el primer fet al Maresme amb població major de 14 anys i publicat l'any 1999⁵⁰, i el segon fet a l'àrea geogràfica corresponent als Països Catalans també amb població major de 14 anys i publicat l'any 2008⁵⁴. Aquest últim és l'estudi en què es basa el present treball,
- el de Jackson ML et al, fet amb persones majors de 64 anys pertanyents a una organització per al manteniment de la salut de Washington i publicat l'any 2004⁵⁵.

El nostre anterior estudi de casos i controls, emmarcat en un únic àmbit comarcal (el Maresme) i amb un total de 205 casos de PAC, va ser realment útil per a comprovar els nombrosos factors de risc publicats en la literatura científica. Va constituir un primer estudi en un context científic caracteritzat per ser pioner en aquest camp, donada l'esmentada mancança d'antecedents previs. No obstant això, va tenir algunes limitacions en els següents aspectes:

- Per a determinats factors de risc poc prevalents o amb escassa variabilitat es precisa d'una mostra més nombrosa que proporcioni major potència estadística i millori la precisió dels intervals de confiança [IC] del risc

estimat de PAC. Algun dels exemples més evidents van ser l'ús de cambres inhalatòries (odds ratio [OR]= 1,31, IC al 95% = 0,49-3,76), la presa d'aminofil·lina (OR = 2,13, IC95% = 0,55-8,24), o el dèficit en l'índex de massa corporal (OR = 1,72, IC95% = 0,85-3,49).

- Es va incloure la investigació d'una gran quantitat de variables definides com a potencials factors de risc segons estudis publicats i l'opinió d'experts. Per a algunes variables sovint no existia una sustentació en estudis previs. Algunes d'elles van ser confirmades amb els nostres resultats, però en altres no va ser així (per exemple, la vacunació de la grip OR = 1,19, IC95% = 0,77-1,83), i en altres l'efecte observat va ser oposat a l'esperat (per exemple, el tractament amb benzodiazepines, OR = 0,46, IC 95% = 0,23-0,94, o la vacuna anticatarral polivalent OR = 4,41, IC95% = 1,14-17,0).
- Atesa la diversitat de situacions clíniques en les PAC, es fa necessària l'anàlisi de subgrups específics de pacients, per exemple, segons sexe, grups d'edat o diferents patologies de base. La grandària mostral del nostre estudi no va permetre realitzar algunes d'aquestes subanàlisis amb la suficient potència estadística.

Donades aquestes condicions de l'estudi del Maresme, els resultats per a alguns dels factors de risc no permetien arribar a conclusions definitives i fonamentades sòlidament. Com a conseqüència, es va iniciar el present projecte d'investigació, duent a terme un estudi coordinat i ampli, que garantia una millor detecció de factors de risc amb una mostra de major grandària i diversitat. En aquest estudi col·laboratiu s'ha procurat especialment la participació de l'atenció primària, donat que són els seus professionals els principals protagonistes en el diagnòstic i control de l'evolució de la PAC. Per aquest motiu es va constituir el **Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP)**, amb el qual es va establir una extensa xarxa de centres d'atenció primària participants en l'estudi. Per a això van ser fonamentals les reunions realitzades durant el XIII Congrés de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (Igualada, juny de 1998) i la Jornada "24 Hores Pneumològiques per a l'Assistència Primària" de Sitges el maig de 1998.

Com a resultat, el present estudi comprèn comarques de tot Catalunya, les comunitats autònomes de Balears i València i el Principat d'Andorra, amb la qual cosa s'ha obtingut una població total de referència de 859.033 habitants. Tot aquest esforç participatiu ha estat també possible gràcies a la col·laboració de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i de la Societat Catalana de Medicina d'Urgències.

En síntesi, el present treball permet ampliar l'escàs nombre d'estudis epidemiològics disponibles de base poblacional i fer un important avanç en el coneixement dels factors de risc de les PAC, corroborant els factors de risc de PAC observats en estudis anteriors o avançant en l'anàlisi de nous factors de risc.

2) Importància dels factors de risc per a la prevenció i el control de les PAC en el marc de la pràctica mèdica i l'atenció sanitària

El maneig de la PAC suposa un repte al judici clínic del metge en dos aspectes fonamentals:

- El diagnòstic: Els principals símptomes i signes de pneumònia, constitueixen un quadre clínic que pot estar produït per nombrosos processos de diversa etiologia (Taula 01). Com s'ha dit anteriorment, del total de pacients diagnosticats de PAC als hospitals entre el 9,4% i el 22,8% eren falsos positius^{5, 7, 8}.

Taula 01 Entitats diagnòstiques que poden cursar amb un quadre clínic semblant a la PAC

Patologia infecciosa: pneumònia tuberculosa aguda, infecció micòtica, abscessos pulmonars, pneumònia aspirativa,
Patologia tòxica: inflamacions tòxiques o a substàncies irritants,
Patologia d'altra naturalesa: atelèctasi primària o sobreinfectada; neoplàsies; més rarament infart pulmonar; organitzacions pneumòniques cròniques; pneumònies secundàries a trastorns circulatoris, amb infiltrats pulmonars en el transcurs d'un edema agut de pulmó o d'una insuficiència cardíaca; a lesions bronquials com les bronquièctasis; estats mòrbids de naturalesa inflamatòria i autoimmune.

- El tractament. El tractament ha de ser causal i simptomàtic, i ha d'iniciar-se immediatament després del diagnòstic de PAC per tal d'evitar la morbimortalitat que pot comportar, sobretot en pacients de risc. Malauradament, no sempre existeix un agent etiològic que produeixi un quadre clínic suficientment típic com per permetre establir l'etiologia en un cas determinat. La utilitat real de l'orientació etiològica inicial basada en el diagnòstic clinicoradiològic (síndrome típica, atípica i indeterminada) també està en discussió. Les recomanacions de la Normativa SEPAR estableixen la seva estratègia diagnòstica i terapèutica en la classificació de les PAC en cinc grups definits segons la gravetat inicial de l'episodi (presentació o no de signes clínics o analítics correlacionats a una major morbimortalitat) i l'existència o no de factors de risc definits per a PAC "d'etiologia no habitual"² (Taula 0.2):
 - 1) PAC no greu, sense risc d'etiologia no habitual,
 - 2) PAC no greu, amb risc d'etiologia no habitual,
 - 3) PAC greu, sense risc d'etiologia no habitual,
 - 4) PAC greu, amb risc d'etiologia habitual
 - 5) PAC de presentació molt greu.

Taula 0.2 Classificació dels agents patògens de la PAC segons la seva freqüència a l'Estat espanyol, la síndrome clinicoradiològica en què se solen presentar i els factors de risc per a l'etiologia no habitual².

Freqüència	Agent patògen	Síndrome clínico-radiològica predominant	Factors de risc per a l'etiologia no habitual
Patògens "comuns"	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Típica	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Atípica	
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Atípica	
	<i>Coxiella burnetii</i>	Atípica	
	<i>Chlamydia psittacci</i>	Atípica	
	Virus respiratoris	Atípica	
Patògens "no habituals"	<i>Legionella pneumophila</i>	Típica	<p>Senilitat</p> <p>Patologies cronicodebilitants (comorbiditat):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) ▪ Insuficiència cardíaca ▪ Cirrosi hepàtica ▪ Insuficiència renal crònica ▪ Diabetis mellitus ▪ Alcoholisme ▪ Diversos tipus d'immunodepressió parcial (incloent VIH+ conegut sense SIDA) <p>Falta aparent de resposta a un tractament antibiòtic empíric correcte (passades 48-72 h)</p> <p>Presència de signes radiològics indicatius de patògen no habitual:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospita d'aspiració ▪ Presentació inicial molt greu
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
	Enterobacterias		
	Flora sapròfita bucal (aeròbia i anaeròbia)		
	<i>Moraxella catarrhalis</i>		
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	Patògens oportunistes (<i>Nocardia, Aspergillus</i>)		

Els factors de l'individu, la comorbiditat i els antecedents mèdics, i les condicions mèdiques i terapèutiques a què ha estat sotmès poden contribuir a estimar la probabilitat o el risc que un subjecte de la població general pateixi una PAC en un temps futur. En el cas que presenti una sospita de pneumònia poden contribuir a estimar el risc que realment la tingui. D'aquesta manera, a partir de les categories dels factors de risc es podrien predir els subjectes amb més risc d'adquirir una PAC i, possiblement, amb major gravetat i pitjor pronòstic. Un exemple equivalent utilitzat per a la prevenció primària de la malaltia coronària són les taules pel càlcul del risc coronari en 10 anys de Framingham o Regicor. Un cop quantificat aquest risc es podria utilitzar un punt de tall a partir del qual es considerés la instauració d'intervencions preventives que potser no serien eficaces en la població general però sí en aquests grups d'alt risc. Aquesta capacitat predictiva del risc de PAC també podria facilitar-ne el diagnòstic precoç i contribuir a l'estratègia diagnòstica i terapèutica més adient i de la manera més immediata possible. Aquest fets són els que defineixen la importància dels factors de risc per al control de les PAC en la **pràctica mèdica habitual**.

La importància dels factors de risc per al control de les PAC també es fa palesa en **l'atenció sanitària**. En aquest sentit, destaquen les intervencions sanitàries de prevenció que podran constituir un marc essencial per al control de la PAC en el futur. En els darrers anys han destacat dues estratègies de prevenció primària, encara pendents d'establir-se definitivament: la vacunació i les intervencions per tal de

controlar els factors de risc modificables. Les vacunes contra agents infecciosos respiratoris, com les vacunes contra l'*Streptococcus pneumoniae*, la grip i l'*Haemophilus influenzae*, poden ser una mesura preventiva eficaç, fins i tot amb una bona relació cost-efectivitat^{56,57,58}. Per altra banda, les intervencions sanitàries dirigides a controlar els factors de risc, ja sigui com a estratègia individual, de grups d'alt risc o comunitària, podrien tenir un elevat impacte en el control de les PAC. Amb tot, avui en dia encara no s'han definit intervencions preventives sobre factors de risc de PAC, ni existeixen experiències avaluades en cap medi sanitari que puguin aportar evidències sobre el seu efecte preventiu.

En resum, els resultats del present treball poden comportar una aportació potencial per tal de: 1) estimar la probabilitat o el risc que un subjecte de la població general pateixi una PAC en un temps futur, 2) millorar l'eficàcia diagnòstica i terapèutica de les PAC en la pràctica mèdica habitual, i 3) desenvolupar estratègies de prevenció de la PAC en l'atenció sanitària del nostre medi. En conseqüència, es podrà avançar en la reducció de la incidència d'aquesta important malaltia respiratòria i de la seva morbimortalitat.

OBJECTIUS

OBJECTIUS

Objectiu general

El present treball pretén aprofundir en el coneixement, des de la perspectiva poblacional, dels factors de risc de naturalesa clínica que actuen damunt l'organisme adult per produir una pneumònia adquirida a la comunitat. La finalitat darrera del treball és aportar coneixement per tal de contribuir a la prevenció i al control d'aquesta important patologia respiratòria a fi de disminuir-ne la incidència.

Objectius principals

D'acord amb l'objectiu general, s'han establert tres objectius principals.

1. Conèixer els factors clínics associats a un risc o a una protecció de l'ocurrència de pneumònies adquirides a la comunitat en la població major de 14 anys, amb especial èmfasi en:
 - 1.1 Certs antecedents mèdics (ingressos hospitalaris, exploracions mèdiques de les vies respiratòries, infeccions respiratòries altes i pneumònies prèvies).
 - 1.2 La comorbiditat crònica i
 - 1.3 Els hàbits medicamentosos.

2. Per a aquells factors que resultin més importants, conèixer aspectes més específics de la manera en què actuen, com:
 - l'existència de possibles modificacions de l'efecte degudes a la interacció entre diversos factors associats,
 - l'efecte de la durada del temps d'exposició sobre el factor de risc i
 - l'existència d'un gradient biològic (relació dosi-resposta).

Objectiu secundari

1. Contrastar els resultats que s'obtinguin amb els publicats en la literatura científica, especialment amb els nostres estudis previs del Maresme, per tal d'observar el compliment dels criteris de causalitat, com el de consistència de les associacions, plausibilitat biològica i coherència amb el coneixement existent. Aquest objectiu té una especial aplicació en els factors en què l'evidència disponible no permet arribar a conclusions definitives sobre el risc de desenvolupar una PAC.

HIPÒTESI DE TREBALL

HIPÒTESI DE TREBALL

Hipòtesis conceptuals

El procés d'emmalaltir per una pneumònia adquirida en la comunitat consisteix en un procés biològic individual i agut de tipus inflamatori, primàriament d'origen infecciós, amb afectació de la porció distal a les vies respiratòries i de l'interstici pulmonar. Els diversos gèrmens patògens actuen com a agents etiològics o causa necessària però no suficient per tal de produir la malaltia. També hi intervenen altres causes components d'etiologia multifactorial tant de tipus individual com d'àmbit col·lectiu. Les diferents combinacions de causes necessàries i components interactuen en concert donant lloc als diversos mecanismes causals (o causes suficients) de la pneumònia, la qual es produirà inexorablement quan es superin les defenses locals i sistèmiques de l'hoste.

Hipòtesis de treball

Els factors de risc clínics de la PAC, mesurats amb l'examen directe del malalt, estan associats amb un augment de la probabilitat d'ocurrència de la PAC i se'n considera important la prevenció²³. En el present estudi es planteja la hipòtesi que els següents factors clínics s'associen a l'ocurrència de PAC en persones adultes, destacant els **antecedents mèdics** del pacient, la **comorbiditat crònica** que presenta i els **hàbits medicamentosos**. Aquests factors poden

actuar com a factors causals o com a marcadors de risc i poden ser identificats amb una anamnesi i una observació adequada del malalt. Alguns d'ells són reversibles o modificables.

Cada factor de risc té una forma específica d'actuar sobre la PAC i entre ells poden interactuar fent que el seu efecte sobre l'ocurrència de PAC sigui diferent a l'observat individualment. També alguns factors de risc poden presentar un comportament diferent segons la tipologia del pacient (edat, sexe o presència de malaltia bronquial crònica entre d'altres).

El coneixement d'aquests factors de risc i del seu comportament en els subjectes amb diferents característiques contribueix a definir les mesures preventives, augmentar l'eficàcia de la pràctica clínica i establir actuacions sanitàries que contribueixin al control de la malaltia i la disminució de la seva incidència.

METODOLOGIA

METODOLOGIA

Disseny de l'estudi

Estudi observacional, prospectiu, de casos i controls, de base poblacional, i multicèntric, dirigit específicament a conèixer els factors de risc clínics de PAC en persones adultes majors de 14 anys. Els casos, que consistien en pacients incidents de PAC, i els controls que eren individus sans concomitants, van ser inclosos a l'estudi de manera prospectiva. La captació dels subjectes va durar 13 mesos (1/11/1999 - 30/11/2000). L'estudi es va estructurar com un projecte de recerca coordinat que involucrava un ampli territori corresponent als Països Catalans.

Població

La base poblacional de l'estudi va venir definida per la creació del Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP). Es tractava d'un grup col·laboratiu de professionals de l'atenció primària (AP), a través dels quals es va obtenir la participació d'un nombre ampli i heterogeni de centres d'AP. Tot aquest esforç participatiu va estar possible gràcies a la col·laboració de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària i de la Societat Catalana de Medicina d'Urgències. La xarxa de centres d'AP del

PACAP va estar consolidada a través de reunions i contactes personals directes amb sessions d'informació i discussió del projecte. El grup PACAP va permetre involucrar a 328 metges de l'atenció primària i hospitalària en favor de l'estudi, el qual va abastar, com hem dit, les comunitats autònomes de Catalunya, Comunitat Valenciana i les Illes Balears, juntament amb el Principat d'Andorra. La població de l'estudi va estar formada pels habitants d'ambdós sexes, majors de 14 anys adscrits (o assignats) a centres d'AP. El nombre total de centres d'AP participants va ser de 64, els quals es detallen a l'Annex 2, juntament amb el nom dels professionals involucrats. El projecte es va dividir en set zones (o subprojectes) d'acord amb criteris geogràfics i d'organització, el conjunt de les quals cobria una població de 859.033 habitants majors de 14 anys (Taula 1).

Taula 1 Base poblacional de l'estudi.

ZONA O SUBPROJECTE	COMARQUES	TIPOLOGIA	HABITANTS > 14 ANYS	CASOS DE PAC ESPERATS ⁽¹⁾ (13 mesos)
ZONA 1. CATALUNYA EST	El Gironès La Selva El Maresme	Urbana Rural Residencial-Urbana	157.200	276
ZONA 2. CATALUNYA OEST	La Noguera El Segrià L'Urgell El Bages El Pallars Jussà	Rural Urbana Rural Urbana Rural	148.850	261
ZONA 3. CATALUNYA SUD	El Tarragonès L'Alt Camp El Baix Camp El Baix Ebre La Terra Alta Ribera d'Ebre	Urbana Rural Rural Urbana Rural Rural	221.200	388
ZONA 4. ANDORRA	Tot el Principat	Urbana-Rural	52.618	92
ZONA 5. MALLORCA	Palma de Mallorca	Rural-Urbana-Residencial	165.138	290
ZONA 6. MENORCA	Maó i Ciutadella	Rural-Urbana	40.227	70
ZONA 7. VALÈNCIA	Àrea de Salut 8 i 9 Port de Sagunt	Urbana Rural	73.800	130
TOTAL			859.033	1.507

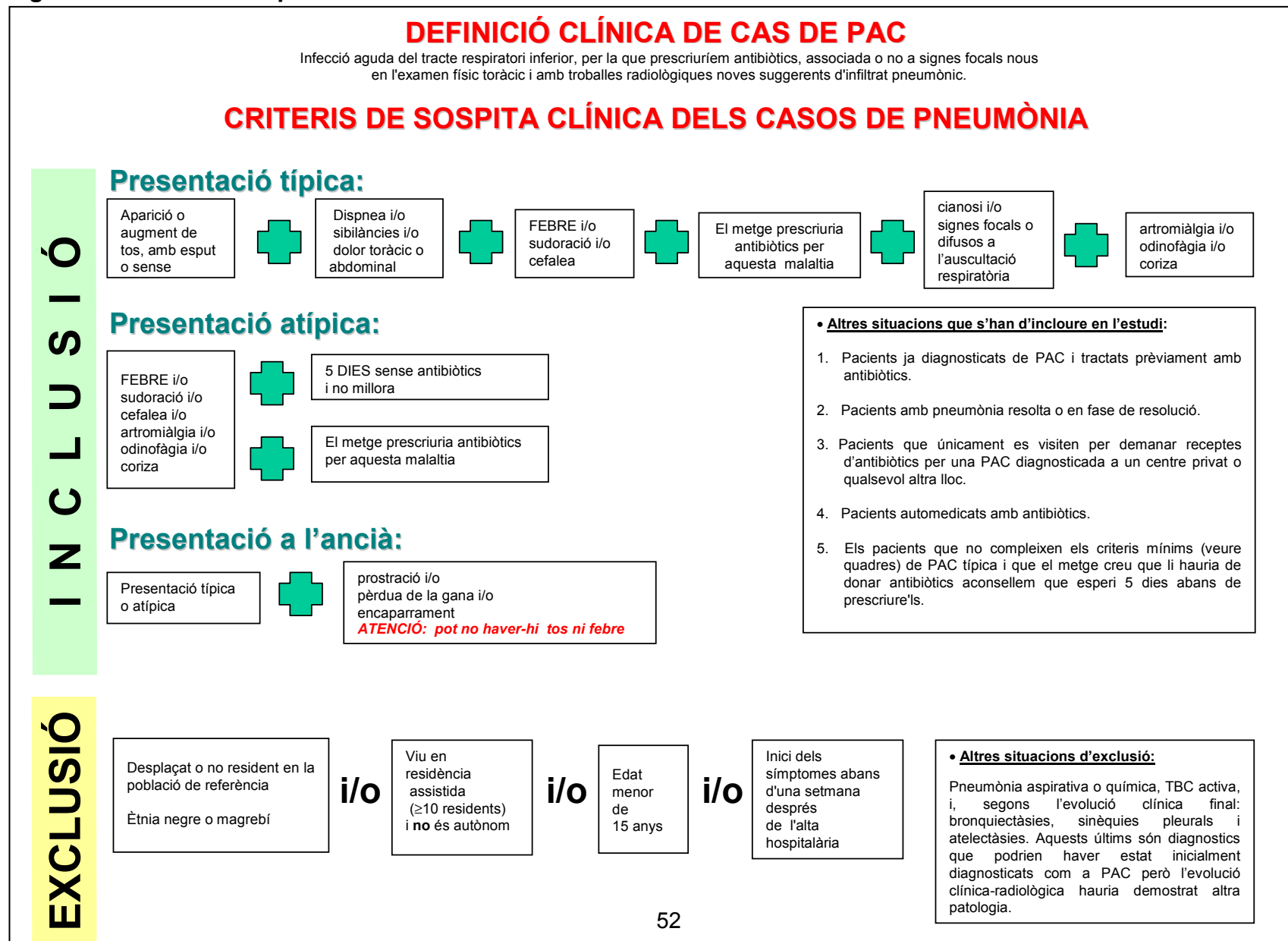
(1) Assumint una taxa d'incidència de 1,62 casos per 1000 habitants i any¹¹.

Definició de cas

Els casos van consistir en tots els pacients diagnosticats de PAC durant el període de 13 mesos, entre el novembre de 1999 i el novembre de 2000, d'ambdós sexes, d'edat major de 14 anys y que residien en la comunitat de la població base de l'estudi. Clínicament es va definir pneumònia a tota infecció aguda del tracte respiratori inferior, per a la que es prescriuriem antibiòtics, associada o no a signes focals nous en l'examen físic toràcic, i amb troballes radiològiques noves suggerents d'infiltrat pneumònic^{7,53}. A partir d'aquesta definició es van concretar les diverses situacions clíniques en què es pot presentar una PAC i els criteris clínics de cadascuna d'elles que havien de fer sospitar un cas com a PAC (Figura 1). El diagnòstic de PAC es basava en aquests criteris clínics preestablerts i en la confirmació radiològica. Al mateix temps es requeria una evolució clínica i/o radiològica fins a la curació compatible amb pneumònia. El diagnòstic de PAC es va realitzar per part dels metges participants en els respectius centres d'atenció primària i hospitalaris de l'estudi.

- **Criteris clínics de diagnòstic de pneumònia adquirida a la comunitat.**
- **Confirmació radiològica:** Afectació de la Rx de tòrax compatible amb nova imatge de condensació pulmonar uni o bilateral.
- **Evolució clínica i/o resolució radiològica** compatible amb pneumònia fins a la curació.

Figura 1 Criteris de sospita clínica de cas de PAC utilitzats en l'estudi.



Es van establir els següents criteris d'exclusió:

- la tuberculosi activa
- la pneumònia química
- la pneumònia aspirativa
- la pneumònia nosocomial:
 - ✓ adquirida en una residència assistida (10 o més residents)
 - ✓ amb inici dels símptomes abans del setè dia després d'una alta hospitalària
- les persones no localitzades per errors administratius o canvi de domicili
- les persones hospitalitzades o no presents per motius de salut
- les persones absents per motius personals, laborals o d'oci.
- l'ètnia africana o magrebí (donades les dificultats de comunicació, les possibles diferències culturals de concepció de les variables estudiades i l'accessibilitat més irregular al sistema sanitari).
- els pacients que en l'evolució clínico-radiològica no es confirmava el diagnòstic de PAC, o es demostrava que es tractava de bronquièctàsis, sinèquies pleurals, atelèctasis (infectades o no), neoplàsia o altra patologia no pneumònica.
- la defunció del control. Els casos morts no es van excloure a fi d'evitar l'exclusió de les PAC amb major gravetat, de manera que en aquestes situacions el qüestionari va ser administrat a una persona que conegués bé al pacient.
- el subjecte present però que ell o la persona responsable es nega a contestar el qüestionari.

- la persona seleccionada incapacitada per respondre el qüestionari i sense una altra persona vàlida per a respondre.
- l'incompliment d'algun dels criteris d'inclusió: sospita clínica de PAC sense poder-se confirmar radiològicament, edat < 15 anys, subjecte no resident a l'àrea de l'estudi o subjecte no registrat a l'ABS.

Els pacients addictes a drogues per via parenteral (ADVP), portadors del VIH, amb càncer actiu o que treballaven en centre sanitari no van ser criteris explícits d'exclusió. No obstant, van ser analitzats separatament donat el seu potencial caràcter de pneumònies d'etiologia no habitual i que alguns autors qüestionen el seu caràcter comunitari.

Definició de control

Els individus control es van definir per ser aquells que, si haguessin desenvolupat una PAC, haurien estat seleccionats com a cas en l'estudi. Per aquest motiu havien de ser representatius de la població origen dels casos, i havien de tenir la mateixa oportunitat d'exposició als factors de risc que els casos. D'aquesta manera, els controls van consistir en subjectes sense PAC seleccionats aleatòriament a partir de la mateixa base poblacional que els casos. La procedència dels controls va ser el registre de subjectes inscrits a les àrees bàsiques de salut (ABS) involucrades en l'estudi.

Es va seleccionar un control per cada cas, aparellant per edat ± 5 anys, sexe i àrea de residència (aquesta última definida com la zona de referència d'una ABS). El procediment de l'aparellament va ser grupal (*frequency matching*), és a dir, seleccionant els controls segons el nombre de casos en les categories de les variables d'aparellament⁴⁰. La freqüència amb què es va fer els aparellaments dels controls va ser de 3 mesos com a màxim, i el mètode de selecció va ser l'aleatori simple.

Mostra

La base poblacional del present estudi, caracteritzada per ser multicèntrica, de gran magnitud i de variabilitat geogràfica àmplia, era necessària per donar una resposta adequada als objectius plantejats. En especial era imprescindible per assolir la suficient potència estadística a l'hora d'evidenciar les associacions entre els factors de risc i la PAC. Així, en la població de 859.033 habitants-any s'esperaria un nombre de casos amb PAC de 1.500 en 13 mesos, assumint una taxa d'incidència de 1.62 casos per 1000 habitants i any, d'acord amb l'estudi previ realitzat al Maresme¹¹. Incloent un control per cas s'obtidrien 1.500 controls, fent un total de 3.000 subjectes estudiats.

Aquesta grandària de la mostra va permetre disposar d'una potència del 80% per detectar com a significatives estimacions de risc de PAC (odds ratio, OR) d'1.53 amb un error $\alpha=0.05$ i per a factors de risc amb una prevalença

d'exposició (en el grup control) del 5%¹. Igualment, amb una potència del 95% es podria detectar com a significatives OR d'1.5 per a prevalences d'exposició del 10%, o OR majors d'1.6 per a prevalences d'exposició del 5%.

Organització del treball de camp

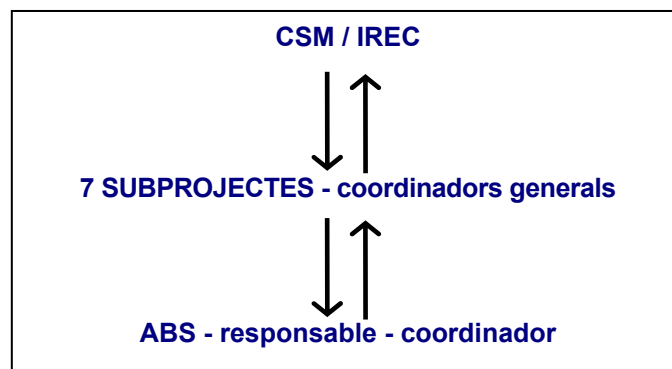
La organització del treball de camp es va configurar com un projecte coordinat entre tots els centres del PACAP segons les 7 zones definides. Es van establir tres nivells de responsabilitat i coordinació:

- Funcionalment, la **direcció del treball** de camp es va localitzar al Consorci Sanitari del Maresme (CSM), institució on pertanyia el director general del projecte (Dr. Jordi Almirall). Disposava de l'aleshores Institut de Recerca Epidemiològica i Clínica (IREC), actualment Unitat de Recerca del CSM, per fer les tasques de coordinació tècnica i metodològica. En aquesta institució hi treballava l'autor del present treball de tesi doctoral.
- Cada zona disposava d'un **coordinador general de subprojecte**, responsable de l'estudi en la seva zona i de la coordinació de les ABS participants. Els set coordinadors generals juntament amb l'investigador principal i l'epidemiòleg de la Unitat de Recerca constituïen l'equip que dirigia totes les decisions del projecte, tant de caràcter científic com de

¹ Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. Epidat Versión 3.1. Organización Panamericana de la Salud. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, Dirección Xeral de Saúde Pública. Basat en la referència: Conner R. J. Sample size for testing differences in proportions for the paired-sample design. *Biometrics* 1987; 43: 207-11.

tipus organitzatiu i operatiu. El coordinador també era el responsable de concretar la població de referència de l'estudi en funció dels centres que seleccionava per participar. També era el responsable de la contractació de les persones per fer les enquestes de l'estudi i de distribuir-les als diferents centres d'atenció primària participants segons els casos que anaven notificant. Seguidament havia de garantir l'adequació dels mètodes d'identificació i reclutament, tant dels casos (sistema de vigilància activa) com dels controls (mostreig aleatori de base poblacional) dins de la seva zona geogràfica. A més, duia a terme l'organització de la recollida de la informació, la verificació dels diagnòstics de PAC i el control de qualitat de la informació recollida en la seva zona.

- El tercer i més important nivell organitzatiu va ser el propi **centre d'atenció primària**. A cada centre hi havia una persona responsable de l'organització, execució i coordinació del treball de camp. Els seus professionals sanitaris identificaven els casos de l'estudi amb el seu treball assistencial del dia a dia. El centre d'AP també era el responsable de la realització de les enquestes i del seguiment dels casos.



Identificació i reclutament dels casos

La **detecció exhaustiva de tots els casos de PAC** produïts durant el període analitzat en la població, ha estat un dels aspectes metodològics més crucials de l'estudi. Sense la identificació de tots els casos de PAC, la validesa interna de l'estudi podria estar sèriament compromesa per la possibilitat de produir-se un biaix de selecció entre els subjectes seleccionats. Per aquest motiu, es va instaurar un **sistema de vigilància activa**, àgil i efectiu que va comptar amb la col·laboració estreta i personalitzada de cadascun dels metges de família dels centres d'atenció primària participants. Aquest sistema de vigilància es fonamentava en què la majoria de pacients amb una possible PAC contacten a curt o mig termini amb el seu metge de capçalera, bé per realitzar el diagnòstic i tractament complets, bé per controlar la seva evolució, o simplement per a obtenir les receptes dels antibiòtics prescrits per altres facultatius. A partir dels centres d'atenció primària participants es cobria directament la major part de les consultes al metge realitzades en la població, donat que la majoria de les persones eren beneficiàries principalment del sistema sanitari públic.

Per fomentar que el sistema de vigilància fos realment exhaustiu es van seguir les següents estratègies:

- 1) Fer especial èmfasi en la detecció de casos atesos en centres assistencials de caràcter privat: mútues d'afiliació obligatòria o voluntària, clíniques, centres mèdics, metges privats, etc. Així, el coordinador general de cada subprojecte demanava la col·laboració dels

centres privats de la seva àrea d'influència, ja sigui participant activament en la declaració de casos o permetent la revisió periòdica dels seus registres de pacients. Al mateix temps el sistema de vigilància també va necessitar de l'accés als registres d'ingressos dels serveis d'urgències dels hospitals de referència de les zones de l'estudi (públics i privats), doncs un important nombre de casos, sobretot els de major gravetat, iniciaven aquí la seva atenció mèdica.

2) Mantenir un contacte directe i freqüent dels coordinadors de cada subprojecte amb els responsables de l'estudi a cada centre d'AP, així com amb els respectius metges de capçalera. Es van utilitzar sistemes informàtics i de correu electrònic, però sobretot es van realitzar reunions periòdiques. En aquestes es feia èmfasi en la necessitat de notificar totes les sospites clíniques de PAC i se'ls demanava els casos de PAC ocorreguts durant el darrer període. També s'informava de la marxa de l'estudi, es discutien els problemes que anaven sorgint i es feia partícip a tots els metges col·laboradors de l'avenç del treball de camp. Així s'aconseguia una coresponsabilització en l'estudi de tots els professionals participants, i es mantenia l'interès i la motivació en la declaració activa dels casos sospitosos de PAC.

3) El coordinador de cada centre i de cada subprojecte comprovaven que la dinàmica d'inclusió de casos fos l'esperada, de manera que el nombre de casos observats fos similar al nombre de casos esperats segons les taxes d'incidència poblacionals. En cas que no fos així, calia

buscar les possibles causes i corregir-les (infradeclaració per desmotivació o cansament, descoordinació en el sistema de vigilància, o contràriament una incidència realment més baixa que l'esperada).

4) Possibilitar una organització del treball de camp el màxim àgil i operatiu possible. Cada projecte coordinat va tenir una organització i dinàmica pròpies d'acord amb les institucions sanitàries de la seva zona. Així, el respectiu coordinador general va tenir la màxima autonomia per a prendre qualsevol decisió en el treball de camp: incloure o excloure ABS en l'estudi, contractar personal investigador, etc.

La identificació i reclutament dels casos també va requerir el rigor necessari per **garantir que tots els casos finalment inclosos en l'estudi complissin els criteris definits**. Així, cada cas diagnosticat o amb sospita clínica de PAC va requerir confirmar que residís en la població base definida i que complís els criteris clínics, radiològics i evolutius definits. El rigor de la inclusió dels casos de PAC en l'estudi va estar garantida per les següents actuacions:

1) Es va tenir en compte que el compliment d'aquests criteris a vegades es tractava d'un judici mèdic subjectiu, i, per tant, susceptible de variació d'un facultatiu a un altre. Conseqüentment, es va fer un esforç especial per disposar d'una definició estandarditzada de sospita de PAC, el màxim sensible i específica possible, i que havia de ser utilitzada homogèniament per a tots els metges col·laboradors de l'estudi. Igualment es van establir definicions operatives de PAC tenint en compte

les diferents situacions clíniques en què es pot presentar una PAC (típica, atípica i presentació en l'ancià). Aquestes definicions van ser difoses a tots els metges notificadors de casos de PAC de l'estudi (Figura 1).

2) Calia fer obligatòriament l'estudi radiològic durant els tres primers dies del diagnòstic per confirmar la presència d'una imatge compatible amb condensació pulmonar. Aquest requisit va suposar un autèntic repte organitzatiu pels coordinadors de cada subprojecte: havien d'anar recordant als metges de capçalera que sempre sol·licitessin la radiografia de tòrax davant d'una sospita clínica de PAC; havien de coordinar les ABS amb els centres radiològics corresponents i demanar la col·laboració als radiòlegs; i havien de tenir a l'abast els mitjans necessaris per facilitar el transport sanitari dels pacients (ambulància i altres sistemes de transport finançat), sobretot dels que vivien sols o eren d'edat avançada.

3) A fi que un pacient pogués ser confirmat com a cas de l'estudi hi havia d'haver un seguiment clínic i/o radiològic fins a la seva curació definitiva o sortida de l'estudi (no localització, negativa a participar, etc.). La confirmació dels casos va ser d'especial importància donat que l'experiència en estudis anteriors al Maresme establí que més d'un 20% dels casos inicialment sospitosos de PAC eren exclosos en el control als 30 dies d'evolució⁷. En cas que l'evolució confirmés un altre diagnòstic el pacient era retirat de l'estudi.

4) Els casos més dubtosos de PAC van ser revalorats i confirmats amb el coordinador general de cada subprojecte. En cas de persistir la incertesa, l'investigador principal del projecte prenia la decisió diagnòstica final amb l'assessorament d'un grup d'experts (dos internistes, un pneumòleg i un radiòleg).

Selecció i inclusió dels controls

A partir dels casos de PAC confirmats es procedia a la **selecció dels controls**. Amb aquesta finalitat cada coordinador general de subprojecte tenia accés, directa o indirectament, a la informació sobre el nom, cognoms, direcció, data de naixement, sexe i, a ser possible, telèfon de tota la base poblacional de la seva àrea.

Els controls havien de ser representatius de tota la població origen dels casos de l'estudi, i ser escollits independentment de l'exposició. Per aconseguir-ho els controls havien de ser seleccionats mitjançant **mètodes aleatoris**. D'aquesta manera tothom de la població havia de tenir la mateixa probabilitat de sortir seleccionat com a control per a l'estudi. La persona responsable d'aquest procediment a cada subprojecte va ser formada per conèixer la metodologia d'aleatorització (veure l'Annex 3), i la Unitat d'Investigació Epidemiològica i Clínica del projecte (IREC) va donar l'assessorament i el suport metodològic necessari.

Les **fonts d'informació** van ser els registres de població adscrita a cada ABS. Idealment s'havia de disposar de tots els registres de la població, però també es va acceptar tenir-ne una disponibilitat parcial. Aquesta darrera solució va ser necessària davant d'algunes negatives o dificultats institucionals per tenir accés a la totalitat dels registres. Així, es va acceptar, per exemple, disposar d'unes 30 persones de cada decenni d'edat i sexe adscrites a cada centre d'atenció primària. Era desitjable disposar de les dades dels registres en format electrònic. En cas contrari, es demanava tenir els llistats en paper amb els registres ordenats per sexe i edat a fi de facilitar el procés de selecció aleatòria.

En el cas de disposar solament de llistats parcials de persones de la població aquesta condició de representativitat poblacional podia ser vulnerable. Per exemple, a vegades els registres podien seguir algun ordre predefinit (noms de carrer, barri, unitats censals, cognoms, números de família,...) que no permetien la representativitat poblacional. Si no es trencava aquest ordre, els llistats podrien tenir un excés d'individus, per exemple, que vivia al mateix carrer o illa de cases, que tenia el mateix cognom, o gent del mateix nucli familiar. En aquests casos, doncs, calia garantir especialment que les persones s'extraguessin dels registres poblacionals per processos de selecció aleatòria. En aquells centres de l'estudi amb més dificultats tècniques i metodològiques, per fer la selecció aleatòria de la població es va acceptar fer servir mètodes sistemàtics (agafar-ne 5 de cada 10; 5 de l'inici, 5 del mig i 5 del final de cada pàgina; etc.), després de comprovar que els llistats no seguien cap ordre preestablert.

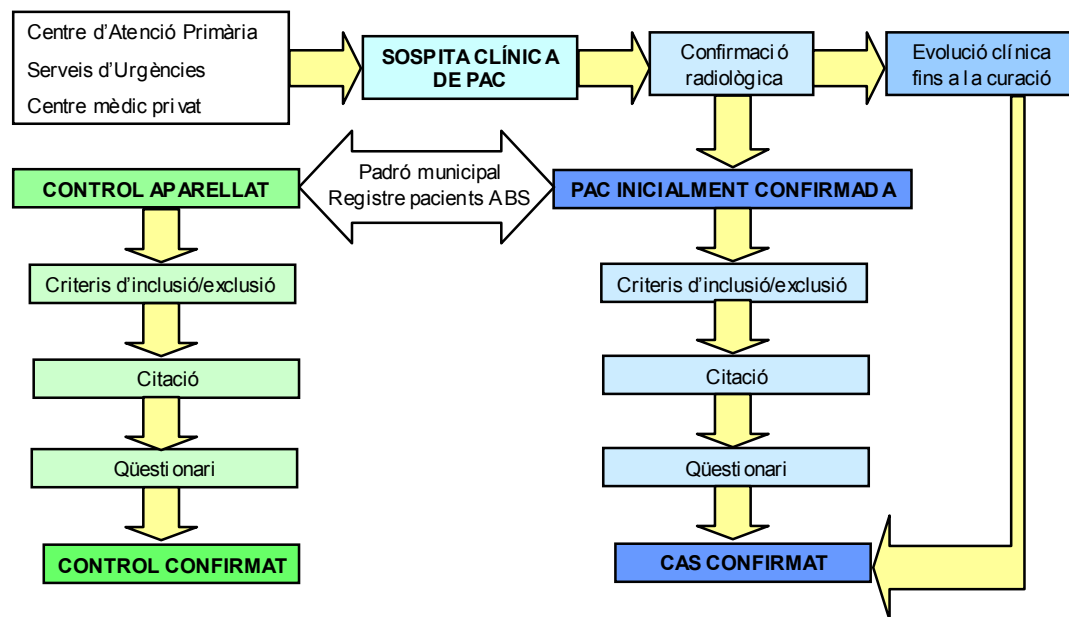
Un cop disponibles els llistats totals o parcials de la població el coordinador de l'estudi havia de procedir a la **selecció aleatòria dels controls**. Donat el gran nombre de centres participants es va deixar una certa flexibilitat per tal que cada ABS pogués utilitzar la metodologia d'aleatorització que millor li convingués per obtenir els controls: des de programes informàtics específics, fins a taules de números aleatoris, o el *random digit* de les calculadores de butxaca. Aquesta selecció es feia amb una periodicitat màxima de 3 mesos seguint l'esquema de l'aparellament grupal per edat i sexe.

Per cada control es van fer un màxim de tres trucades telefòniques o visites a domicili en hores diferents a fi de contactar amb ells i fer-los l'estudi. Si després del tercer intent no s'havia pogut contactar amb la persona, aquesta va ser substituïda per una altra amb les mateixes característiques (àrea geogràfica, grup d'edat i sexe), i utilitzant els mateixos procediments de selecció.

Tota aquesta dinàmica de treball es va mantenir durant 13 mesos, entre l'1 de novembre de 1999 i el 30 de novembre de 2000, període requerit per aconseguir la grandària mostral calculada. En tot moment es va tenir una relació molt estreta amb els centres d'AP, per saber la seva situació quant als casos observats en relació als esperats, i controlar l'estat de cadascuna de les persones contactades per a l'estudi. Per ajudar en tot aquest procés cada investigador principal disposava d'un registre de casos i de controls del seu subprojecte. Es tractava d'una base de dades senzilla on hi constava només la informació essencial per identificar els casos i controls, gestionar-los bé, fer

l'aparellament periòdic, i facilitar totes les etapes prèvies per a la realització de l'entrevista (Annex 3.2).

En resum, l'esquema que es va seguir per al desenvolupament del treball de camp va ser el següent.



Recollida de la informació

La recollida de la informació va consistir en la realització d'una **entrevista personal** basada en un qüestionari sobre factors de risc de PAC. Es feia per part de diplomats d'infermeria o llicenciats en medicina especialment formats per a aquesta tasca, i tenia una durada estimada d'una hora per persona.

Persona entrevistada. El qüestionari va ser administrat personalment i directament a la persona seleccionada, fos cas o control. En cas de mort,

malaltia, discapacitat física, discapacitat mental o algun altre motiu que impedia a la persona seleccionada respondre adequadament al qüestionari es va administrar a una altra persona que la conegués bé (familiar, cuidador o responsable del malalt). Quan no es trobava una persona prou vàlida per respondre el qüestionari era motiu d'exclusió de l'estudi.

Lloc de l'entrevista:

- 1) preferentment en el domicili del subjecte entrevistat,
- 2) en el centre d'atenció primària, aprofitant una visita de control o mitjançant citació expressa del subjecte,
- 3) a la capçalera del llit de l'hospital si es tractava d'un cas ingressat i el seu estat de salut ho permetia.

Moment d'administració del qüestionari. En els casos de PAC l'administració del qüestionari va fer-se en el moment més proper possible a la sospita diagnòstica, sense esperar a la confirmació de l'evolució clínica i/o radiològica. Contràriament, podria produir-se un biaix de recordatori en aquells factors de risc amb un període de temps de referència curt. Així, podrien estar afectats els factors de risc de les preguntes referides al moment del diagnòstic o als dies immediatament anteriors.

Aquest requeriment es contraposava amb el retard que es produeix sovint (fins a un 20%) en la confirmació diagnòstica de la PAC. Així, els casos finalment no confirmats que ja se'ls hi havia administrat el qüestionari havien de ser eliminats de l'estudi. Això implicava una pèrdua d'eficiència del treball de camp a favor d'una menor probabilitat d'error sistemàtic.

Per altra banda, no era recomanable fer l'entrevista el mateix dia del diagnòstic inicial de PAC perquè l'afectació de l'estat general del pacient podria dificultar les respostes al qüestionari. Per aquest motiu es va recomanar fer el qüestionari en els dies successius al dia de la sospita diagnòstica, idealment al segon control radiològic que acostuma a fer-se al quart dia del diagnòstic. En qualsevol cas, el temps transcorregut des del diagnòstic fins a la realització del qüestionari en cap cas no havia de ser superior als 21 dies.

En els controls l'administració del qüestionari també es va procurar fer el més aviat possible després de la seva selecció aleatòria, la qual, com s'ha dit, es feia amb una periodicitat màxima de 3 mesos seguint l'esquema de l'aparellament grupal. D'aquesta manera els controls van tenir la mateixa oportunitat d'exposició a aquells factors externs i mediambientals que els casos.

Citació dels subjectes de l'estudi. Es va planificar un sistema de citació dels casos i dels controls des de cada centre de salut participant. La citació va ser un punt clau de l'estudi perquè determinava molt la participació dels subjectes (i per tant la validesa i l'èxit de l'estudi), sobretot dels controls. Per aquest motiu abans de la citació es van seguir les següents etapes d'acord amb les estratègies per aconseguir una bona participació:

- ✓ informar a la persona sobre l'estudi i sobre els aspectes concrets que s'analitzaven,
- ✓ comunicar-li que havia estat seleccionada per entrar en l'estudi,

- ✓ informar a la persona sobre els aspectes concrets que se li demanaven: contestar un qüestionari que li administraria un entrevistador,
- ✓ demanar-li el seu consentiment per a la participació de manera voluntària.

En els casos, la majoria de vegades el primer contacte es va fer directament de forma oral, mentre que en els controls es va fer sobretot telefònicament. Ja que la citació es realitzava majoritàriament des del propi centre de salut, amb la intermediació del propi metge de família de l'individu, si feia falta, s'esperava que la participació fos elevada (100,0% dels casos i 88,3% dels controls en l'anterior estudi del Maresme). Les visites domiciliàries i la disponibilitat del número de telèfon de l'individu van ser aspectes importants per a obtenir una bona participació. Quan no es disposava del número de telèfon s'intentava localitzar a la persona a partir d'altres fonts alternatives, com telèfons de familiars, veïns, informació telefònica o directament presentant-se al domicili. En els centres on es detectava una baixa taxa de participació s'enviava una carta personalitzada, signada pel metge de capçalera i amb el logotip del centre abans del primer contacte oral o telefònic a fi de motivar la participació.

Quan la persona acceptava participar en l'estudi, se'l citava un dia i una hora concrets a conveniència del subjecte. Quan els controls finalment rebutjaven participar en l'estudi s'anotava el motiu i se'ls substituïa per altres individus de característiques idèntiques als originals (edat, sexe, centre de salut) i emprant la mateixa metodologia de selecció.

El qüestionari de factors de risc de PAC (Annex 4). El qüestionari utilitzat en l'estudi va ser bàsicament el mateix que el de l'anterior estudi al Maresme. Els factors de risc que definien les preguntes procedien en primer lloc de la revisió de la literatura científica, incloent tant aquells amb evidència demostrada de la seva associació amb la PAC com aquells sense evidència suficient. Per aquest motiu es va fer una revisió exhaustiva de la literatura mèdica publicada sobre factors de risc de PAC a partir de Medline. En alguns casos es va contactar amb l'autor de l'estudi per sol·licitar-li una còpia del qüestionari emprat en el seu estudi¹⁵. També es van realitzar diverses reunions amb metges de capçalera del grup PACAP, per incloure els factors de risc que, objectivament o subjectivament, la seva experiència clínica els feia pensar que estaven relacionats amb l'ocurrència de PAC. Igualment es va disposar de l'assessorament de diversos experts en pneumònies de l'àmbit nacional i internacional, a fi que completessin els factors de risc a incorporar i discutissin els resultats obtinguts amb el qüestionari de l'estudi del Maresme:

- M. J Fine, Universitat de Pittsburg
- J. Garau, Hospital Mútua de Terrassa
- J. T. Grayston, Universitat de Washington
- C. Jokinen, Hospital Universitari de Kuopio, Finlàndia
- F. Manresa, Hospital de Bellvitge
- J. T. McFarlane, Hospital de la Ciutat de Nottingham, UK
- J. Morera, Hospital Germans Trias i Pujol
- J. Roig, Hospital de Nostra Sra. de Meritxell, Andorra
- A. Torres, Hospital Clínic de Barcelona

El qüestionari resultant va mostrar ser de gran utilitat per a la determinació dels factors de risc de PAC. Això es va comprovar en un estudi pilot que determinava la concordança de les respostes donades en 36 entrevistes (14 casos i 22 controls) després que el mateix entrevistador els repetís el qüestionari al cap d'un període de 3 setmanes. **L'anàlisi de la concordança** de les preguntes més importants va donar resultats acceptables, amb índexs Kappa de 0.83 a 1.00 en la majoria d'elles⁵⁰. Els menors índexs k ponderats es van observar per la variable status de fumar (0.82), la bronquitis crònica (0.74), i els antecedents de diabetis (0.54). Degut a aquests bons resultats en la concordança es va decidir utilitzar el mateix qüestionari pel present treball. Tanmateix, es van introduir millores a partir de l'experiència obtinguda amb els resultats de l'estudi inicial i amb les aportacions dels coordinadors de cada subprojecte. Les millores van anar dirigides bàsicament a aprofundir en aspectes concrets per a augmentar la validesa de la informació dels factors de risc, i en eliminar preguntes innecessàries. Més del 90% del contingut d'ambdós qüestionaris era idèntic.

El qüestionari es caracteritzava per ser de respostes tancades, amb cada opció de resposta codificada, i només amb una resposta possible. Cada pregunta del qüestionari tenia una definició del concepte al qual feia referència. La paraula clau de la pregunta es destacava en negreta, i el període de temps que feia referència es subratllava.

Els enquestadors. Totes les persones entrevistadores eren diplomades en infermeria o llicenciades en medicina, la qual cosa els permetia tenir els

coneixements bàsics per poder administrar el qüestionari. Estaven especialment entrenades en tècniques generals d'entrevista i en la realització particular del qüestionari.

La formació per a l'estudi va desenvolupar-se de forma centralitzada, a partir de les reunions amb els investigadors principals de cada subprojecte, i a partir d'un curs general amb la participació de tot l'equip d'investigadors del projecte juntament amb els entrevistadors. Aquest últim va consistir en una reunió, d'un dia sencer de durada, amb la finalitat de garantir una recollida homogènia i fiable de la informació en tot el territori de l'estudi. Es va dur a terme a la seu de la SCMFIC de Barcelona a l'inici del treball de camp (divendres 22 d'octubre de 1999). Com a material de suport es va elaborar el Protocol del Treball de Camp presentat a l'Annex 3. El seu objectiu fou proporcionar els coneixements i les habilitats necessàries per tal que totes les actuacions del treball de camp es duguessin a terme correctament. El contingut del curs va consistir en:

- INFORMACIÓ SOBRE L'ESTUDI I DELS SEUS ASPECTES METODOLÒGICS. Criteris de sospita clínica dels casos de pneumònia.
- DESCRIPCIÓ DE L'ORGANITZACIÓ I EL FUNCIONAMENT DEL TREBALL DE CAMP: inclusió de casos i de controls, realització de les entrevistes, estudi de validació
- REVISIÓ DE LES TÈCNiques I DELS PROCEDIMENTS QUE HAN DE SEGUIR ELS ENTREVISTADORS PER A ADMINISTRAR EL QÜESTIONARI: Paper dels enquestadors durant l'entrevista, primer contacte amb l'entrevistat, instruccions per als enquestadors, tipus d'errors i tècniques d'entrevista, lloc on es fa l'entrevista, el comiat

- EXAMEN EN DETALL DEL QÜESTIONARI, proporcionant tots els elements necessaris per a recollir la informació de forma correcta i homogènia per a tothom.

Gran part del curs es va dirigir a definir l'actuació dels entrevistadors. En resum, es va explicar com ser el màxim de correctes en la seva presentació, adoptant una actitud cordial però professional, com ser capaços de transmetre l'interès de l'estudi, i com facilitar la participació a les persones amb dificultats o incapacitats. D'aquesta manera s'augmentava la taxa de resposta i la validesa del qüestionari. També es va explicar com recollir les dades de la manera més fiable i vàlida possible. Es va demanar que fossin absolutament objectius i no introduïssin biaixos ni diferències entre ells en la forma d'administrar el qüestionari. L'entrevista s'havia de realitzar en unes condicions estàndard, sempre iguals en tots els subjectes casos i controls. Especialment important era formular el text de les preguntes, sempre de la mateixa manera, d'acord com establia el qüestionari i sense introduir cap variació en l'anunciat. Si després de repetir una pregunta persistien dificultats de comprensió aleshores l'entrevistador si que podia donar les explicacions pertinents per aclarir els dubtes dels enquestats. Els entrevistadors també havien de comprovar el registre de les respostes i les codificacions de les mateixes per tal que fossin correctes. Finalment es van presentar els principals tipus d'error, tant relatius a l'entrevistat com a l'entrevistador, i les tècniques d'entrevista per a contraposar-los: mostrar interès, dedicar el temps necessari per cada entrevistat, crear un clima relaxat, adaptar-se al nivell educatiu i cultural de la persona, no fer cap judici de valor, no anticipar les respostes, no donar per suposada cap resposta, i no forçar ni influir en cap resposta.

Es va recomanar que tots els entrevistadors es familiaritzessin amb la dinàmica del qüestionari aplicant-lo prèviament a diverses persones i que comentessin amb l'investigador principal qualsevol problema o dificultat.

Si durant el qüestionari es produïen situacions de resposta poc fiable o de manca de documentació mèdica, en cap moment es podien consultar altres fonts d'informació alternatives, com la història clínica. Així, tant per als casos com per als controls la font d'informació va ser la mateixa en tot moment.

Cal tenir en compte que els entrevistadors, per la informació que van rebre de l'estudi i per l'alta qualificació sanitària que tenien, coneixien les hipòtesis i els objectius de l'estudi. Al mateix temps, atesa la seva dedicació al treball de camp i a la implicació directa en l'administració del qüestionari també podien conèixer si la persona entrevistada era un cas o un control.

Gestió de les entrevistes. La organització de la recollida de la informació va estar a càrrec del coordinador general de cada subprojecte, qui, a més, verificava el diagnòstic, els mètodes d'identificació i el reclutament dels casos. Es va haver de tenir una cura especial en comprovar sistemàticament que la persona estudiada residís a la zona adscrita a l'estudi. Finalment, el coordinador general també havia de comprovar la informació recollida en els qüestionaris. Això incloïa les preguntes amb respostes en blanc, les inconsistències internes de les respostes i els valors fora de rang. Només quan la parella cas-control tenia totes les comprovacions realitzades i tota la seva informació correcta podia remetre's a l'investigador principal per al seu registre i

inclusió en l'estudi. Així, s'enviaven els quaderns de recollida de dades al centre coordinador de l'estudi, a Mataró, per correu certificat o missatgeria.

A nivell de subprojecte també es van haver de planificar els següents aspectes d'importància transcendent per a la recollida de la informació:

- 1) cerca i selecció dels entrevistadors de cada àrea bàsica de salut,
- 2) coordinació dels serveis de radiologia de cada zona per a assegurar la confirmació radiològica dels casos,
- 3) estandardització de l'accés al registre d'usuaris de cada àrea bàsica de salut a fi de garantir la selecció aleatòria dels controls de l'estudi,
- 4) coordinació amb els hospitals i centres d'urgències de referència per a la captació de pacients amb PAC.

Finalment, durant els mesos de setembre-octubre es va dur a terme un estudi pilot per comprovar el bon funcionament de la organització i logística de l'estudi, i l'adequació del qüestionari a utilitzar. Cada centre de salut va provar de fer un número petit de qüestionaris que incloïen com a mínim 2 casos i 2 controls.

Amb una periodicitat trimestral la informació recollida s'entregava a l'IREC per a realitzar el **tractament de les dades**. Aquest incloïa en primer lloc la gravació de la informació en suport magnètic utilitzant una base de dades especialment dissenyada *ad hoc*. La gravació es va dur a terme per part d'una empresa especialitzada que, a més, validava les dades registrades mitjançant la seva entrada doble. En segon lloc es van anar realitzant controls de qualitat periòdics a nivell central, addicionals als realitzats per cada coordinador

general. Amb aquesta sistemàtica es va disposar de la base de dades amb tota la informació definitiva de l'estudi.

D'acord amb la legislació vigent, el tractament de les dades personals (proporcionades voluntàriament per cada individu participant) va ser completament confidencial i anònima. En cap cas es va recollir informació que pogués identificar directament l'individu. Per això s'utilitzava un codi d'identificació definit a partir d'algoritmes predeterminats, formats pel codi de subprojecte i de centre de salut, d'un número d'identificació assignat correlativament per l'estudi, i de si el subjecte era cas (1) o control (0).

El projecte de recerca va ser presentat al Comitè d'Investigació dels Hospitals del Consorci Sanitari del Maresme (Mataró, Blanes i Calella), en la sessió del mes de juny de l'any 1988, en la qual va ser aprovat.

Variables de l'estudi

Les variables de l'estudi, que constituïen el qüestionari administrat, estaven adreçades a conèixer els factors de risc associats a l'aparició de les PAC (Annex 4). El qüestionari va estar estructurat en cinc grans seccions:

I. Antecedents mèdics:

- Ingressos hospitalaris en els últims anys.

- Realització d'exploracions mèdiques diagnòstic-terapèutiques que involucrin les vies respiratòries durant el darrer any: exploració ORL de nas o gola, broncoscòpia, gastroscòpia, sonda nasogàstrica i anestèsia general.
- Infecció respiratòria de vies altes repetida l'últim any, i infecció respiratòria alta durant el mes anterior.
- Pneumònies al llarg de la vida.
- Antecedents patològics confirmats per un metge algun cop al llarg de la vida:

- Diabetis
- Malalties del cor: Insuficiència cardíaca
Valvulopatia
Malaltia arterial coronària
- Malalties de l'aparell respiratori:
Bronquitis crònica
Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)
Asma clínic simptomàtic i diagnosticat
Altres malalties respiratòries cròniques
Tuberculosi pulmonar no activa
- Neuropaties: Epilèpsia
Parkinson
Malaltia neuromuscular debilitant
Afectació de parells cranials
Demència, Alzheimer
Malaltia vascular cerebral (AVC)
- Malaltia digestiva: Clínica de regurgitació gastroesofàgica (RGE)
Hèrnia hiatal
Úlcus
- Malaltia crònica del fetge (excepte colelitiasi)
- Portador del virus de la hepatitis B o C
- Insuficiència renal crònica
- Tractament amb diàlisi
- Malaltia psiquiàtrica o depressió
- Extirpacions d'amígdales i d'adenoides
- Càncer i tractament el darrer any amb radioteràpia, quimioteràpia, intervenció quirúrgica oncològica o tract. simptomàtic - pal·liatiu
- Consum de drogues per via endovenosa l'últim any
- Portador del virus de la immunodeficiència humana
- Altres malalties o incapacitat física, mental o de d'algun altre òrgan

Els antecedents patològics considerats tenien evidències que afavoreixen presumiblement l'aparició de PAC segons la literatura mèdica. En determinades patologies, malgrat la formulació de la pregunta del qüestionari, el subjecte podia creure tenir malalties que realment no tenia,

o a l'inrevés, podia desconèixer malalties que si tenia. Per això es va incloure una definició operativa de cada malaltia. Algunes només requerien confirmar que el pacient tingués símptomes clínics típics de la malaltia, altres requerien haver-se fet alguna prova diagnòstica o seguir algun tractament relacionat, i altres fins i tot requerien algun tipus de document o informe mèdic que ho confirmés. Per exemple, en el cas de l'asma, es va diferenciar l'asma clínic simptomàtic de l'asma diagnosticat. El primer corresponia als subjectes que només podien demostrar els símptomes clínics relacionats amb l'asma validats en els estudis epidemiològics nacionals i internacionals⁵⁹, i el segon als subjectes amb documentació mèdica confirmatòria. El fet de que es fes la majoria d'entrevistes al domicili va facilitar molt aquest tipus de comprovacions. Per cada antecedent patològic que tenia el subjecte es demanava l'any del diagnòstic.

II. Hàbits medicamentosos:

Es tractava d'un llistat de fàrmacs també relacionats amb l'aparició de PAC en la literatura mèdica. Es van preguntar aquells de la llista que prenia o havia pres en el darrer any de manera regular o periòdica.

- N-acetilcisteïna
- Àcid acetilsalicílic
- Corticosteroides orals
- Digoxina
- Amiodarona
- Diürètics
- Teofil·lina
- Inhibidors dels canals del Ca⁺
- Ansiolítics benzodiazepínics
- Antiulcerosos (inhibidors de la bomba de protons i antagonistes dels receptors H₂)
- Alcalins
- Oxigen
- Inhaladors (amb i sense cambra): Corticosteroides, Salbutamol, Ipratropi, Salmeterol, Formoterol
- Consum d'antibiòtics els 3 darrers mesos: Penicil·lines, Cefalosporines, Altres β lactàmics, Macròlids, Aminoglicòsids, Quinolones, Altres.

Durant l'administració del qüestionari es van tenir en compte les dificultats de l'entrevistat per saber el nom dels medicaments que prenia i els detalls de la dosi, pauta i temps del consum. Així, per recollir-ho de la manera més fidel possible, en primer lloc no se li va preguntar pel nom del fàrmac sinó per les

seves respectives indicacions generals, utilitzant un llenguatge senzill i no medicalitzat. Seguidament se li preguntava el nom del medicament i, en cas de dubte, l'entrevistador tenia l'ordre de comprovar la medicació sol·licitant els envasos del medicament o algun informe mèdic que ho indiqués. Finalment es recollien les següents variables del medicament:

- el nom comercial (a partir del qual es va obtenir el principi actiu),
- la dosi per unitat presa en mg,
- la pauta en forma de nombre de preparats (comprimits, gotes, vials, etc.) per setmana,
- la durada acumulada anual en setmanes durant tot l'any,
- si l'havia pres o no la darrera setmana.

Quan el consum del medicament era habitual però de manera irregular calia registrar el terme mitjà.

Per l'oxigen es feia una mitjana acurada de les hores diàries del seu consum, encara que els pacients diguessin que l'utilitzaven a demanda.

Pel consum d'antibiòtics el període de record no va ser un any sinó 3 mesos; la dosi en mg en les penicil·lines equivalia als milions d'unitats internacionals; la pauta es registrava com a preparats per dia; la durada va ser en dies i s'especificava la data d'inici de la darrera presa.

Aquesta informació va permetre calcular el consum anual acumulat del medicament (dosi x freqüència x durada) i el consum mitjà setmanal (dosi x freqüència).

Totes les variables dels medicaments van ser revisades abans de fer la seva anàlisi estadística, comprovant que els noms, dosis, pautes i durades fossin correctes. Per aquest motiu es van utilitzar com a fonts d'informació de referència el registre de Medicamentos Autorizados en España (uso humano) de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.agemed.es), i la Guia de prescripció terapèutica GPT1, adaptació espanyola del British National Formulary, editada també per l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁶⁰. Aquestes fonts documentals també van ser utilitzades per obtenir les dosis equivalents entre grups de principis actius de fàrmacs (ex. dosis antiinflamatories equivalents dels corticosteroides).

III. Condicions mèdiques actuals:

- Pes i alçada segons declaració del subjecte, a partir dels quals s'ha obtingut l'índex de massa corporal (IMC).
- Salut bucodental: Visites al dentista l'últim mes
Sagnat de genives
Flemó

Caiguda de dents (edèntul)
Molèstia dental amb el dolç, l'escalfor o al mastegar
Moviment de les dents
Ús de pròtesi dental

- Vacunacions de la grip, del pneumococ i de l'Haemophilus

IV. Hàbits tòxics:

Història de l'hàbit tabàquic i característiques del tabac utilitzat, tabaquisme passiu, i freqüència i grams d'alcohol consumits per setmana.

V. Condicions de vida i de treball:

- Estat civil
- Convivència amb més de 10 persones i tipus de vivenda
- Contacte habitual amb nens (<15 anys)
- Contacte amb animals domèstics (ocells, gats, gossos o altres)
- Nivell d'estudis acomplerts
- Ocupació laboral actual o darrera del subjecte entrevistat i del cap de família
- Contacte amb determinades substàncies en algun moment de la vida laboral (fums, gasos i vapors; benzina, petroli i hidrocarburs; pols; fibres orgàniques i inorgàniques; radiacions ionitzants i no ionitzants; animals, excrements o vísceres)
- Canvis bruscos de temperatura en el lloc de treball
- Treball en un hospital o centre sanitari en els darrers 3 mesos

Finalment, i només en el grup de casos de PAC, es van recollir dades referents als següents aspectes: moment del diagnòstic (exploració física, radiografia de tòrax i analítica), estudi microbiològic, antibioticoteràpia prèvia, resultats clínics i consum de recursos sanitaris.

En el present treball s'aprofundeix específicament en els factors de risc de PAC de naturalesa clínica, de manera que només s'estudien aquelles variables del qüestionari de les seccions I i II. Els resultats del seu estudi es presenten

agrupats en tres apartats: antecedents mèdics, antecedents patològics i hàbits medicamentosos. La resta de variables no tenen una naturalesa tan clínica i han estat estudiades en la tesi doctoral "*Influència dels hàbits tòxics, estils de vida, condicions ambientals i la vacuna antipneumocòccica en l'aparició de pneumònia adquirida a la comunitat en adults*"⁶¹. El motiu de la seva menció aquí és perquè, aquelles que es van mostrar importants en l'etiologia de les PAC, es fan servir com a factors d'ajust en l'anàlisi multivariada final. Una definició més detallada de cadascuna de les variables de l'estudi es mostra en el qüestionari de l'Annex 4.

Anàlisi estadística

El tractament i anàlisi estadística de les dades va incloure els següents apartats.

Anàlisi descriptiva de les dades. En el cas de variables numèriques simètriques es va utilitzar la mitjana (\bar{x}) com a mesura de tendència central i la desviació estàndard (de) com a mesura de dispersió. Quan la distribució de la variable no s'aproximava a la normalitat, es va utilitzar la mediana (M) i el rang de valors mínim i màxim. En algunes ocasions les variables numèriques es van transformar en percentils o categories definides segons un criteri clínic. Les variables categòriques es van expressar com a percentatge.

Anàlisi dels factors de risc de PAC. Per l'anàlisi de l'exposició als factors de risc

en els casos i els controls es van utilitzar les següents proves estadístiques:

- Per a la comparació de proporcions entre les categories d'una variable s'ha aplicat la prova de la khi quadrat, o el test exacte de Fisher en cas que hi hagués alguna casella amb un valor esperat inferior a 5.
- Per a la comparació de les mitjanes de les variables numèriques s'ha aplicat el test de la t de Student o l'anàlisi de la variància (ANOVA) per a dades independents que segueixen una distribució aproximadament normal; del contrari, es va aplicar la prova de la U de Man Whitney (2 categories) o Kruskal Wallis (k categories).
- Com a mesura d'associació entre els factors de risc i l'aparició de PAC es va estimar el risc relatiu mitjançant l'odds ratio (OR) amb els seus intervals de confiança del 95% (IC95%). Aquestes es van calcular utilitzant la regressió logística no condicional donat que l'aparellament seguit per seleccionar els controls va ser grupal. Per cada variable independent es va disposar del coeficient β (B), el seu error estàndard, l'estadístic de Wald, els graus de llibertat (g.l.), la odds ratio estimada amb el seu interval de confiança del 95%, i la significació estadística del *likelihood ratio test* si la variable era eliminada del model.

La significació estadística es va considerar existent quan el valor de la p era $\leq 0,05$. Tot l'anàlisi estadística es va fer amb el paquet SPSS versió 11.5.0.

En primer lloc es van **analitzar de manera bivariada** totes les variables independents, ja fossin contínues, ordinals (test de tendència) o categoritzades. Algunes anàlisis bivariades es feien en subgrups de subjectes específics; aleshores, com que es trencava l'aparellament grupal de l'estudi, l'estimació de les OR sempre es feia ajustant per les variables d'aparellament, és a dir, per edat, sexe i àrea de residència. Donada que aquesta última venia definida per les 64 ABS de l'estudi, la qual cosa comportava afegir al model de regressió logística 63 graus de llibertat, es

va substituir aquest ajust pels 7 subprojectes de l'estudi (6 graus de llibertat).

Per cada variable independent que mostrava una associació amb el risc de PAC també es va fer una **anàlisi estratificada**. Els estrats es van definir pels següents factors: edat, sexe i presència de bronquitis crònica i/o malaltia pulmonar obstructiva crònica i/o emfisema. Aquesta anàlisi permetia conèixer amb més profunditat el comportament dels factors de risc en els tipus de subjectes definits pels estrats, els quals són d'especial importància epidemiològica i clínica. Les diferències de les OR entre estrats permetien alhora explorar la interacció o modificació de l'efecte entre les variables independents i els factors d'estratificació. L'estimació de les OR i els seus IC 95% es van calcular per cada un dels estrats definits com:

- Edat: <65 anys vs. ≥65 anys
- Sexe: home vs. dona
- Bronquitis crònica+MPOC+emfisema: presents vs. no presents

Donat que l'estratificació també trencava l'aparellament entre els casos i controls, l'anàlisi de regressió logística es va fer amb les respectives variables d'aparellament incloses en els models (edat, sexe i àrea de residència).

En tercer lloc els factors de risc de PAC es van **analitzar de manera multivariada**. La interpretació d'aquesta anàlisi venia dificultada pel gran nombre de factors d'estudi i de factors d'ajust per a la construcció de models multivariats. Això podia portar a models sobreajustats o afectats per la multicolinealitat, produint estimacions numèricament inestables i menys

fàcilment generalitzables^{62,63}. Per aquest motiu es van seguir les següents estratègies d'anàlisi:

- Només aquelles variables que en l'anàlisi bivariada assolien un nivell de significació estadística amb un valor de $p < 0,10$ van ser utilitzades per fer models d'anàlisi multivariada. També es va forçar l'entrada en el model de regressió logística d'aquelles variables que, tot i no ser estadísticament significatives, presentaven una magnitud de l'efecte important, o tenien una especial rellevància clínica.
- A fi d'evitar la multicolinealitat, es va procurar no introduir en un mateix model dues variables que estiguessin relacionades o que fossin indicadors d'un mateix fenomen. En aquests casos només s'inclouïa en el model multivariat la variable més genèrica.
- Les variables temporals (per exemple, anys des de l'últim ingrés, dies del darrer episodi d'infecció respiratòria alta, anys des de l'última PAC) no van incloure's al model multivariat ja que limitaven el nombre de subjectes que entraven al model de regressió a només aquells que presentaven la condició temporal.
- La construcció dels models de regressió logística multivariats es va fer combinant dos mètodes de selecció de variables⁶²: el mètode pas a pas condicional endavant (*stepwise*) i el mètode introduir o entrada (*enter o block entry*). Amb aquest últim es van anar traient i entrant

manualment les diferents variables fins a aconseguir l'equació que millor explicava el risc de PAC. Els criteris de selecció d'entrada de les variables es basaven en la significació estadística ($p < 0,05$) obtinguda en l'anàlisi bivariada i la seva rellevància clínica. Per mantenir-se una variable en el model multivariat havia de tenir un nivell de significació estadística amb una $p < 0,05$.

Amb aquestes premisses d'anàlisi es van construir tres **models multivariats parcials**, un per cadascuna de les tres grans seccions clíniques del qüestionari: antecedents mèdics, antecedents patològics i hàbits medicamentosos. Dins de l'apartat d'antecedents patològics també es va fer un model multivariat parcial específic per les malalties respiratòries cròniques degut al seu elevat nombre de factors de risc potencials.

En les anàlisis multivariades parcials fetes en la tesi doctoral anteriorment esmentada, es van obtenir les variables independents de les seccions no clíniques del qüestionari⁶¹. Aquestes variables no clíniques independents també es van utilitzar per ajustar el model multivariat final presentat més endavant. Les variables no clíniques (obtingudes dels respectius models multivariats parcials) van ser les següents:

- ✓ Hàbits tòxics: consum d'alcohol i hàbit tabàquic.
- ✓ Condicions de vida i de treball: nivell d'estudis, estat civil, conviure més de 10 persones a la llar, conviure amb nens a casa o al treball, tenir animals domèstics a la llar, treball industrial, treball amb canvis sobtats de temperatura, contacte amb pols.
- ✓ Condicions mèdiques: visita al dentista l'últim mes, vacuna antipneumocòccica algun cop a la vida.

Adicionalment es van construir tres models multivariats parcials més, anomenats **models multivariats de sistema**. Aquests analitzaven les variables relatives a tres sistemes o aparells orgànics: el sistema respiratori, el cardiovascular i el neuropsíquic. Es van escollir aquests tres sistemes perquè tenien un elevat número de variables que van resultar associades a les PAC. Es tractava de variables sobre les malalties del sistema i els tractaments respectius. Així, s'ajustava l'efecte dels medicaments pel de les malalties subjacents que podien haver estat el motiu de la seva prescripció. A partir del model multivariat del sistema respiratori es va aprofundir en l'anàlisi de l'efecte dels diferents fàrmacs inhalats.

Per últim, es va construir un **model multivariat final** a partir de tres tipus de variables independents:

- 1) Dels factors de risc clínics que en els models multivariats parcials o de sistema assolien una significació estadística amb un valor de $p < 0,05$.
- 2) Dels factors de risc no clínics, no analitzats en aquest treball, que mostraren una significació estadística en els respectius models multivariats ($p < 0,05$).
- 3) D'altres variables d'ajust de rellevància clínica important.

Interacció entre factors de risc de PAC. La interacció o modificació de l'efecte entre variables independents no es va estudiar sistemàticament degut a l'elevat número de factors de risc considerats. Amb tot, l'anàlisi estratificada explicada anteriorment permetia explorar l'existència de possibles interaccions entre tres factors bàsics com l'edat, el sexe i la presència de bronquitis crònica+MPOC+emfisema.

Per als principals models multivariats es va estudiar la seva **bondat d'ajust**, és a dir, el grau d'efectivitat del model per descriure la variable resultat (ocurrència de PAC). Com a mesura resum de la bondat d'ajust general del model es va avaluar la calibració i la discriminació⁶⁴.

- La calibració avalua l'exactitud de les probabilitats generades pel model, comparant el número estimat de casos segons la probabilitat del model amb el número real observat, per decils de risc de pacients. La prova estadística utilitzada per avaluar la calibració va ser el test de Hosmer i Lemeshow.
- La discriminació expressa la capacitat del model de diferenciar els subjectes que tenen PAC dels que no la tenen. L'equació del model proporciona una probabilitat $P(Y=1|X)$ que permet predir, per a cada subjecte, un valor del risc de PAC (Y_{pred}), de manera que si $P(Y=1|X) \leq 0.5$ aleshores $Y_{pred}=0$, i si $P(Y=1|X) > 0.5$ aleshores $Y_{pred}=1$. Els valors predits de Y es poden comparar amb els observats en la mostra (Y_{obs}) obtenint una taula de classificació de 2x2, de la qual es pot calcular la sensibilitat i l'especificitat. Aquests càlculs es poden fer per cada punt de tall de $P(Y=1|X)$, i construir una corba ROC amb la qual conèixer el punt de tall òptim de major sensibilitat i especificitat per predir Y . L'àrea sota la corba ROC i el seu interval de confiança al 95% va ser la mesura utilitzada de discriminació. Un valor de 0,5 és el que s'esperaria per l'atzar, i a partir de 0,7 el model seria acceptable.

RESULTATS

RESULTATS

I. Descripció de la mostra de l'estudi

II. Antecedents mèdics

III. Antecedents patològics

IV. Hàbits medicamentosos

V. Anàlisis multivariades

RESULTATS - I

Descripció de la mostra de l'estudi

I. Descripció de la mostra de l'estudi

1. Obtenció dels casos i controls de l'estudi

Durant els 13 mesos de treball de camp es van identificar 1.833 **sospites clíniques de PAC**, de les quals 394 (21,5%) no es van confirmar en els controls radiològics i evolutius. Els diagnòstics finals d'aquestes sospites de PAC descartades van ser els següents:

- 199 traqueobronquitis
- 48 tuberculosi antigues o sinèquies
- 39 bronquièctàsis
- 29 edemes aguts de pulmó
- 29 neoplàsies
- 30 atelèctasi
- 20 pneumonitis

En conseqüència el nombre de subjectes amb **sospita confirmada de PAC** va ser de 1.439 (78,5%). Aquesta xifra representa tan sols 68 casos menys dels 1.507 esperats segons les taxes poblacionals d'incidència del l'estudi previ al Maresme (1,62 casos per 1000 habitants i any). Quatre subprojectes van reclutar més casos dels esperats (Taula 1.1).

No es van entrevistar un total de 103 (7,2%) casos. Els motius van ser els següents:

- 47 casos (45,6%) sense localitzar a causa d'errors administratius, canvi de domicili o altres motius personals, laborals o d'oci.
- 20 casos (19,4%) es van negar a participar-hi.
- en 4 casos (3,9%) no es va trobar una persona vàlida per a respondre el qüestionari.
- en 32 casos (31,1%) per altres causes no especificades.

El percentatge de PAC confirmades que no es van entrevistar (7,2%) va ser igualment baix en la majoria de subprojectes (Taula 1.1): va ser del 0% a Andorra i València, del 2% a Catalunya Est i del 8% a Mallorca. Els percentatges més alts van ser del 14% a Catalunya Oest i Menorca, i del 12% a Catalunya Sud.

Taula 1.1 Reclutament dels casos de l'estudi

SUBPROJECTE	HABITANTS > 14 ANYS	CASOS DE PAC ESPERATS (1) (12 / 13 mesos)	CASOS DE PAC DETECTATS (13 mesos) (2)	CASOS DE PAC ESTUDIATS (13 mesos) (2)	DIFERÈNCIA ESTUDIATS DETECTATS
ZONA 1. CATALUNYA EST	157.200	255 / 276	361 (25,1%)	353 (26,4%)	8 (2,2%)
ZONA 2. CATALUNYA OEST	148.850	241 / 261	186 (12,9%)	159 (11,9%)	27 (14,5%)
ZONA 3. CATALUNYA SUD	221.200	358 / 388	305 (21,2%)	269 (20,1%)	36 (11,8%)
ZONA 4. ANDORRA	52.618	85 / 92	115 (8,0%)	115 (8,6%)	0 (0,0%)
ZONA 5. MALLORCA	165.138	268 / 290	251 (17,4%)	232 (17,4%)	19 (7,6%)
ZONA 6. MENORCA	40.227	65 / 70	92 (6,4%)	79 (5,9%)	13 (14,1%)
ZONA 7. VALÈNCIA	73.800	120 / 130	129 (9,0%)	129 (9,7%)	0 (0,0%)
TOTAL	859.033	1.392 / 1.507	1.439 (100,0%)	1.336 (100,0%)	103 (7,2%)

(1) Si s'assumeix una taxa d'incidència d'1,62 casos per 1.000 habitants i any.

(2) Excepte Menorca i València que van tenir un reclutament de 12 mesos.

Finalment, 1.336 casos de PAC es van incloure en l'estudi (92,8%).

D'altra banda, s'hi van incloure 1.326 **controls**. En nombre total de controls contactats, malgrat les indicacions del protocol de l'estudi i dels coordinadors, no es va poder registrar de manera completa en alguns subprojectes. Els motius van ser la sobrecàrrega del treball de camp, la magnitud de l'estudi i l'elevat nombre de professionals sanitaris participants. En conseqüència, sense tenir en compte aquest fet, el percentatge de participació dels controls hagués estat sobrevalorat. Per evitar aquest error potencial es va estimar el nombre de controls reclutats a partir del subprojecte que durant tot el treball de camp va portar el registre dels controls més sistemàtic i rigorós (Mallorca). A partir de les seves dades es va calcular un reclutament de 2.107 controls, amb un percentatge de participació del 62,9% i, consegüentment, del 37,1% de no-participació. Els motius de la no-participació en el grup control van ser:

- No localització per errors administratius, canvi de domicili o altres motius personals, laborals o d'oci (72,9%).
- Negativa a participar-hi (9,8%).
- No trobar alguna persona vàlida per a respondre (9,0%).
- No presents en el domicili per motius de salut, hospitalització (3,0%).
- Defunció (4,5%).
- Altres causes no especificades (0,8%).

En la Taula 1.2 es presenta el nombre de casos i de controls definitivament inclosos en l'estudi per a cada un dels 7 subprojectes.

Taula 1.2 Base poblacional i subjectes de l'estudi

SUBPROJECTE	COMARQUES	TIPOLOGIA	HABITANTS > 14 ANYS	CASOS DE PAC ESTUDIATS	CONTROLS ⁽¹⁾
ZONA 1. CATALUNYA EST	El Gironès La Selva El Maresme	Urbana Rural Residencial-Urbana	157.200	353 (26,4%)	376 (28,4%)
ZONA 2. CATALUNYA OEST	La Noguera El Sagrià L'Urgell Bages El Solsonès El Pallars Jussà	Rural Urbana Rural Urbana Rural Rural	148.850	159 (11,9%)	171 (12,9%)
ZONA 3. CATALUNYA SUD	El Tarragonès L'Alt Camp El Baix Camp El Baix Ebre La Terra Alta Ribera d'Ebre	Urbana Rural Rural Urbana Rural Rural	221.200	269 (20,1%)	267 (20,1%)
ZONA 4. ANDORRA	Tot el Principat	Urbana-Rural	52.618	115 (8,6%)	75 (5,7%)
ZONA 5. MALLORCA	Palma de Mallorca	Rural-Urbana- Residencial	165.138	232 (17,4%)	230 (17,3%)
ZONA 6. MENORCA	Maó i Ciutadella	Rural-Urbana	40.227	79 (5,9%)	80 (6,0%)
ZONA 7. VALÈNCIA	Àrea de Salut 8 i 9 Port de Sagunt	Urbana Rural	73.800	129 (9,7%)	127 (9,6%)
TOTAL			859.033	1.336 (100,0%)	1.326 (100,0%)

(1) Prova de la khi quadrat per a les diferències en la distribució entre casos i controls per als 7 subprojectes: p valor = 0,143.

Els subprojectes Catalunya Est i Sud són els que més subjectes han aportat a l'estudi, seguits de Mallorca i Catalunya Oest. La resta de subprojectes, València, Andorra i Menorca, han aportat un nombre de casos i controls inferior al 10% respectivament.

En total van participar-hi 64 ABS, i la distribució percentual entre casos i controls va ser molt similar gràcies a l'aparellament correcte que es va fer per aquesta variable (Taula 1.3).

Taula 1.3 Distribució dels casos i controls segons l'àrea de residència ⁽¹⁾

SUBPROJECTE	ABS		Cas / Control		Total	Valor p ⁽²⁾
			Control	Cas		
Catalunya Est	ARENYS	N	72	139	67	1,000
		%	19,1%	19,1%	19,0%	
	ARGENTONA	N	16	32	16	
		%	4,3%	4,4%	4,5%	
	CANET	N	47	90	43	
		%	12,5%	12,3%	12,2%	
	CIRERA-MOLINS	N	19	38	19	
		%	5,1%	5,2%	5,4%	
	HOSTALRIC	N	13	26	13	
		%	3,5%	3,6%	3,7%	
	LA RIERA (ABS 1)	N	45	86	41	
		%	12,0%	11,8%	11,6%	
	LLORET	N	26	44	18	
		%	6,9%	6,0%	5,1%	
	MALUQUER	N	7	14	7	
		%	1,9%	1,9%	2,0%	
	PINEDA DE MAR	N	41	81	40	
		%	10,9%	11,1%	11,3%	
	RONDA CERDANYA	N	41	82	41	
		%	10,9%	11,2%	11,6%	
	RONDA PRIM	N	22	44	22	
		%	5,9%	6,0%	6,2%	
	SANT HILARI	N	12	24	12	
	%	3,2%	3,3%	3,4%		
ST. FELIU GUIXOLS	N	15	29	14		
	%	4,0%	4,0%	4,0%		
Total	N	376	729	353		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Catalunya Oest	BALÀFIA	N	16	31	15	1,000
		%	9,4%	9,4%	9,4%	
	BORDETA	N	4	8	4	
		%	2,3%	2,4%	2,5%	
	EIXAMPLE	N	17	35	18	
		%	9,9%	10,6%	11,3%	
	MANRESA 2	N	2	4	2	
		%	1,2%	1,2%	1,3%	
	MANRESA 3	N	9	19	10	
		%	5,3%	5,8%	6,3%	
	MANRESA 4	N	3	6	3	
		%	1,8%	1,8%	1,9%	
	PLA D'URGELL	N	16	31	15	
		%	9,4%	9,4%	9,4%	
	SALLENT	N	8	14	6	
		%	4,7%	4,2%	3,8%	
	SANT JOAN DE VILATORTA	N	1	2	1	
		%	,6%	,6%	,6%	
	SANTA EUGÈNIA	N	39	78	39	
		%	22,8%	23,6%	24,5%	
	SÚRIA	N	12	23	11	
		%	7,0%	7,0%	6,9%	
	TÀRREGA	N	28	50	22	
	%	16,4%	15,2%	13,8%		
TREMP	N	16	29	13		
	%	9,4%	8,8%	8,2%		
Total	N	171	330	159		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		
Catalunya Sud	AMPOSTA	N	9	18	9	1,000
		%	3,4%	3,4%	3,3%	
	DELTEBRE	N	18	35	17	
		%	6,7%	6,5%	6,3%	
	HOSPITALET DE L'INFANT	N	6	12	6	
		%	2,2%	2,2%	2,2%	
JESÚS (TORTOSA)	N	4	8	4		
	%	1,5%	1,5%	1,5%		

	RIERA MIRÓ (REUS 3)	N	0	4	4	
		%	,0%	,7%	1,5%	
	RIUDOMS (REUS 1)	N	18	37	19	
		%	6,7%	6,9%	7,1%	
	SANT JORDI (REUS)	N	2	4	2	
		%	,7%	,7%	,7%	
	SANT PERE (REUS 2)	N	29	60	31	
		%	10,9%	11,2%	11,5%	
	SANT SALVADOR (TARRAGONA)	N	7	15	8	
		%	2,6%	2,8%	3,0%	
	SARRÓ (VALLS)	N	69	135	66	
		%	25,8%	25,2%	24,5%	
	TEMPLE (TORTOSA)	N	46	91	45	
		%	17,2%	17,0%	16,7%	
	TORREDEMBARRA	N	36	72	36	
		%	13,5%	13,4%	13,4%	
	TORREFORTA	N	16	31	15	
		%	6,0%	5,8%	5,6%	
	VILA-SECA	N	7	14	7	
		%	2,6%	2,6%	2,6%	
	Total	N	267	536	269	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	0,988
Mallorca	ARQUITECTE BENNASSAR (PALMA)	N	25	53	28	
		%	10,9%	11,5%	12,1%	
	COLL D'EN REBASSA (PALMA)	N	17	34	17	
		%	7,4%	7,4%	7,3%	
	EMILI DARDER (PALMA)	N	11	22	11	
		%	4,8%	4,8%	4,7%	
	ESCOLA GRADUADA (PALMA)	N	21	42	21	
		%	9,1%	9,1%	9,1%	
	FELANITX	N	14	28	14	
		%	6,1%	6,1%	6,0%	
	MURO	N	12	24	12	
		%	5,2%	5,2%	5,2%	
	PERE GARAU (PALMA)	N	9	17	8	
		%	3,9%	3,7%	3,4%	
	SANTA CATALINA (PALMA)	N	14	28	14	
		%	6,1%	6,1%	6,0%	
	SON CLADERA (PALMA)	N	7	14	7	
		%	3,0%	3,0%	3,0%	
	SON GOTLEU (PALMA)	N	27	54	27	
		%	11,7%	11,7%	11,6%	
	SON PISÀ (PALMA)	N	41	83	42	
		%	17,8%	18,0%	18,1%	
	SON SERRA (PALMA)	N	32	63	31	
		%	13,9%	13,6%	13,4%	
	Total	N	230	462	232	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
Menorca	CANAL SALAT	N	16	35	19	
		%	20,0%	22,0%	24,1%	
	DALT SANT JOAN	N	64	124	60	
		%	80,0%	78,0%	75,9%	
	Total	N	80	159	79	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	0,538
València	FORT SANT LLUÍS	N	52	98	46	
		%	40,9%	38,3%	35,7%	
	PORT DE SAGUNT	N	74	150	76	
		%	58,3%	58,6%	58,9%	
	RUZAFÀ	N	1	8	7	
		%	,8%	3,1%	5,4%	
	Total	N	127	256	129	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	0,087
Andorra	ANDORRA LA VELLA	N	25	65	40	
		%	33,3%	34,2%	34,8%	
	CANILLO	N	1	3	2	
		%	1,3%	1,6%	1,7%	
	ENCAMP	N	11	35	24	
		%	14,7%	18,4%	20,9%	

ESCALDES-ENGORDANY	N	15	33	18	
	%	20,0%	17,4%	15,7%	
LA MASSANA	N	4	11	7	
	%	5,3%	5,8%	6,1%	
ORDINO	N	4	11	7	
	%	5,3%	5,8%	6,1%	
SANT JULIA DE LÒRIA	N	15	32	17	
	%	20,0%	16,8%	14,8%	
Total	N	75	190	115	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	0,889

- (1) Prova general de la khi quadrat per a les diferències entre casos i controls per a totes les àrees de residència: p valor = 1,000.
- (2) Prova de la khi quadrat per a les diferències entre casos i controls per a les àrees de residència de cada subprojecte.

El ritme de reclutament dels casos i controls de l'estudi es mostra en la Figura 1.1. Les entrevistes es van allargar fins a l'abril de 2001. Per als casos va ser marcadament més gran durant l'hivern, especialment el de l'any 2000. El nombre mensual de controls va seguir una tendència semblant a la dels casos, si bé al final del treball de camp es va fer un nombre més gran d'entrevistes a controls a fi d'assolir l'aparellament necessari. Amb tot, malgrat els petits desajustos en el ritme de reclutament dels casos i els controls, no es van observar diferències significatives en la distribució estacional ($p = 0,170$; Figura 1.2).

Figura 1.1 Reclutament dels casos i controls segons el mes de treball de camp de l'estudi.

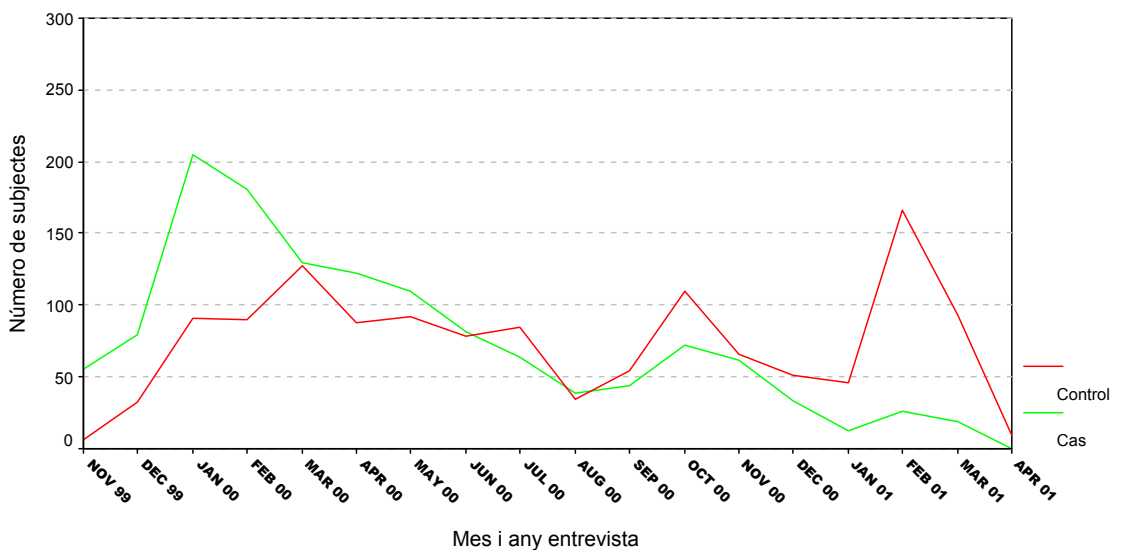
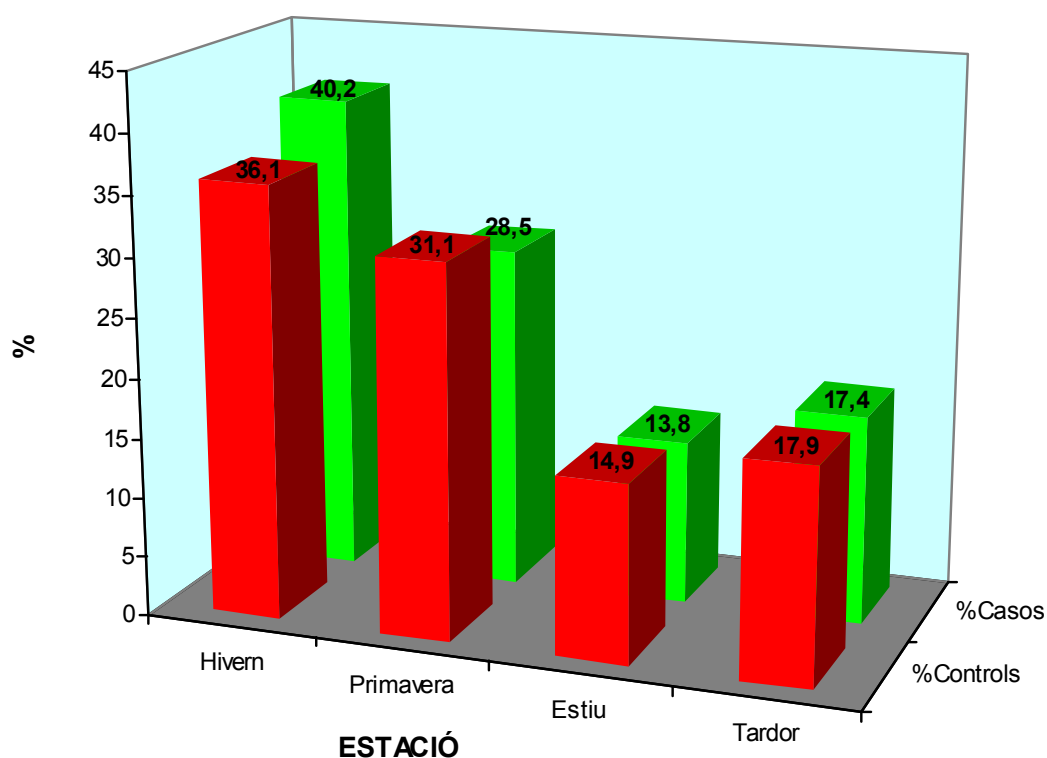


Figura 1.2 Distribució dels casos i controls segons l'estacionalitat.



Dels 1.336 casos de l'estudi, el 5,5% no va poder respondre al qüestionari directament: 15 per defunció i 58 per algun tipus de discapacitat (Taula 1.4). Dels 1.326 controls de l'estudi, el 2,1% no va poder respondre al qüestionari directament, principalment també per algun tipus de discapacitat.

Taula 1.4 Motiu per no respondre el qüestionari la mateixa persona

	CONTROLS	CASOS
Mort	0 (0,0%)	15 (20,5%)
Discapacitat mental	4 (14,3%)	28 (38,4%)
Malaltia o discapacitat física	8 (28,6%)	12 (16,4%)
Altres	16 (57,1%)	18 (24,7%)
Total	28 (100%) (2,1%)	73 (100%) (5,5%)

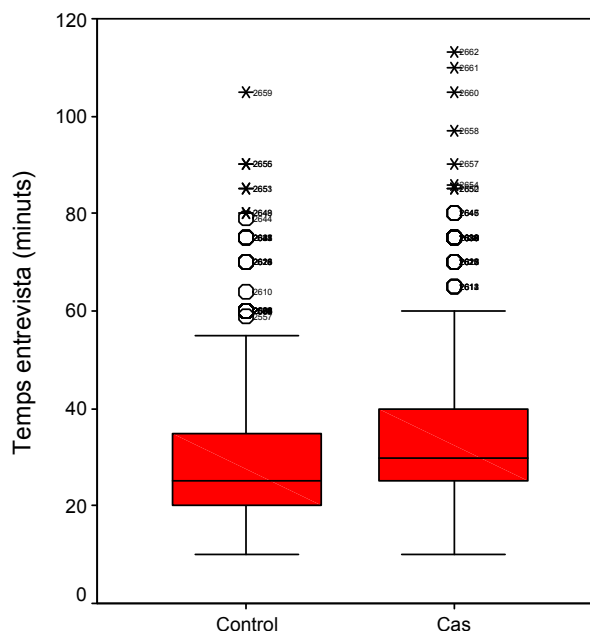
El subjecte que va respondre el qüestionari en lloc del cas o del control seleccionat era, per ordre de freqüència, el marit o la muller respectiu, el fill/a o pare/mare, o una altra persona relacionada (Taula 1.4). No es van apreciar diferències entre els casos i els controls ($p = 0,6$).

Taula 1.5 Relació de qui respon amb la persona seleccionada

		Cas / Control	
		Control	Cas
Marit/Muller	N	9	22
	%	32,1	30,1
Fill/a - Pare/Mare	N	13	32
	%	46,4	43,8
Altres	N	6	19
	%	21,4	26,0
Total	N	28	73
	%	100,0	100,0%

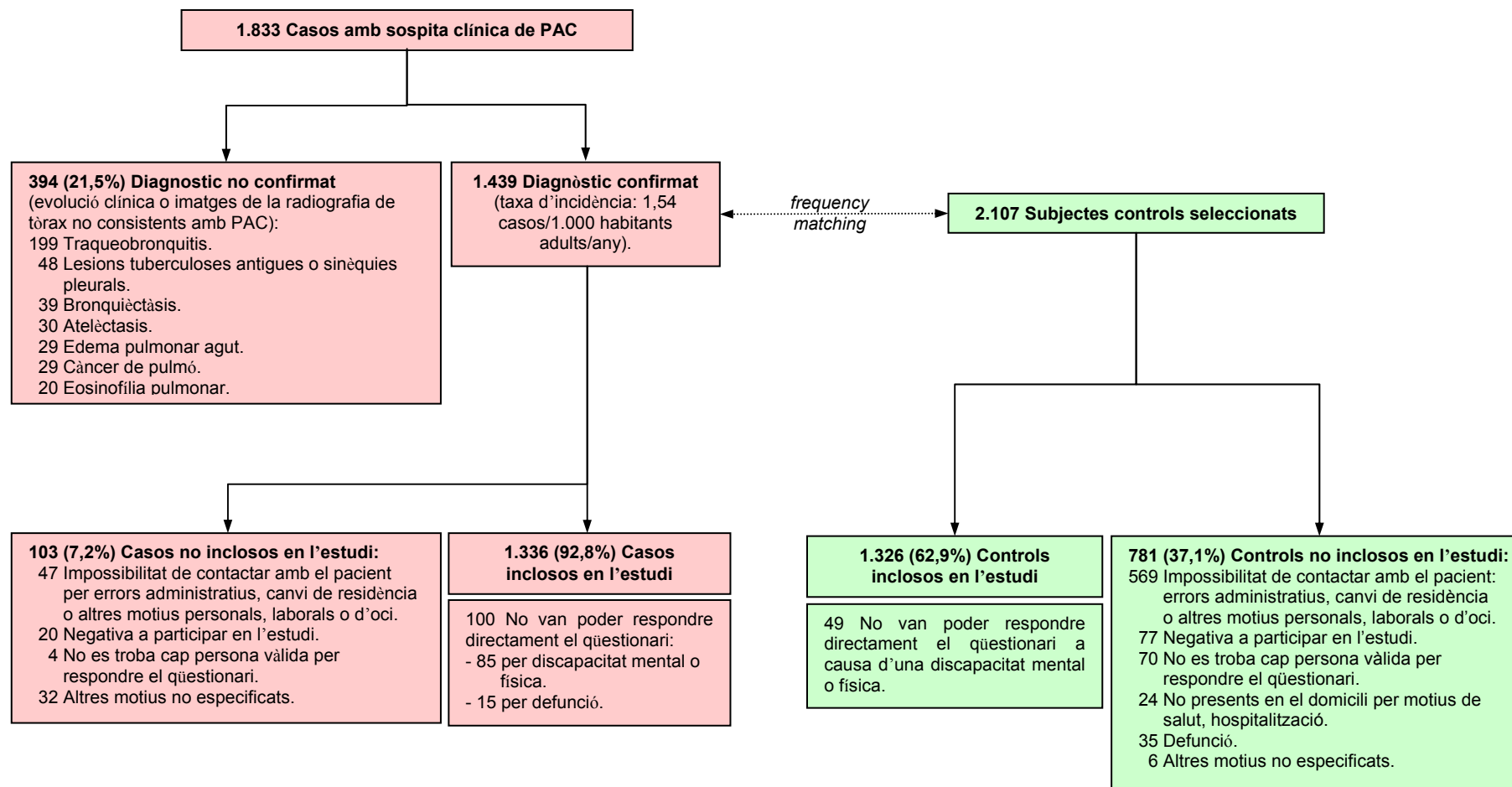
L'entrevista va tenir una durada mitjana (desviació estàndard) de 30,6 (13,2) minuts. En els casos va durar 33,6 (13,5) minuts, 6 minuts més que en els controls, aquests últims amb una mitjana de 27,4 (12,3) minuts ($p < 0,0001$, Figura 1.3).

Figura 1.3 Distribució del temps de l'entrevista per als casos i controls de l'estudi.



El resum del procés de reclutament dels casos i controls de l'estudi es mostra en la Figura 1.4.

Figura 1.4 PROCÉS DE RECLUTAMENT DELS CASOS I CONTROLS DE L'ESTUDI



2. Característiques de la mostra de l'estudi

Característiques sociodemogràfiques. El 53% de la mostra, eren homes i el 47% dones (Taula 2.1). Globalment es tractava d'una mostra amb una mitjana (desviació estàndard, de) d'edat de 57 (20) anys, i eren lleugerament més grans els homes ($x = 59$, $de = 20$) que les dones ($x = 55$, $de = 21$). Com era d'esperar, per a l'aparellament grupal per edat i sexe, tant els casos com els controls presentaven les mateixes característiques en quan a edat ($p = 0,831$) i sexe ($p = 0,846$).

Taula 2.1 Sexe i edat de la mostra de l'estudi

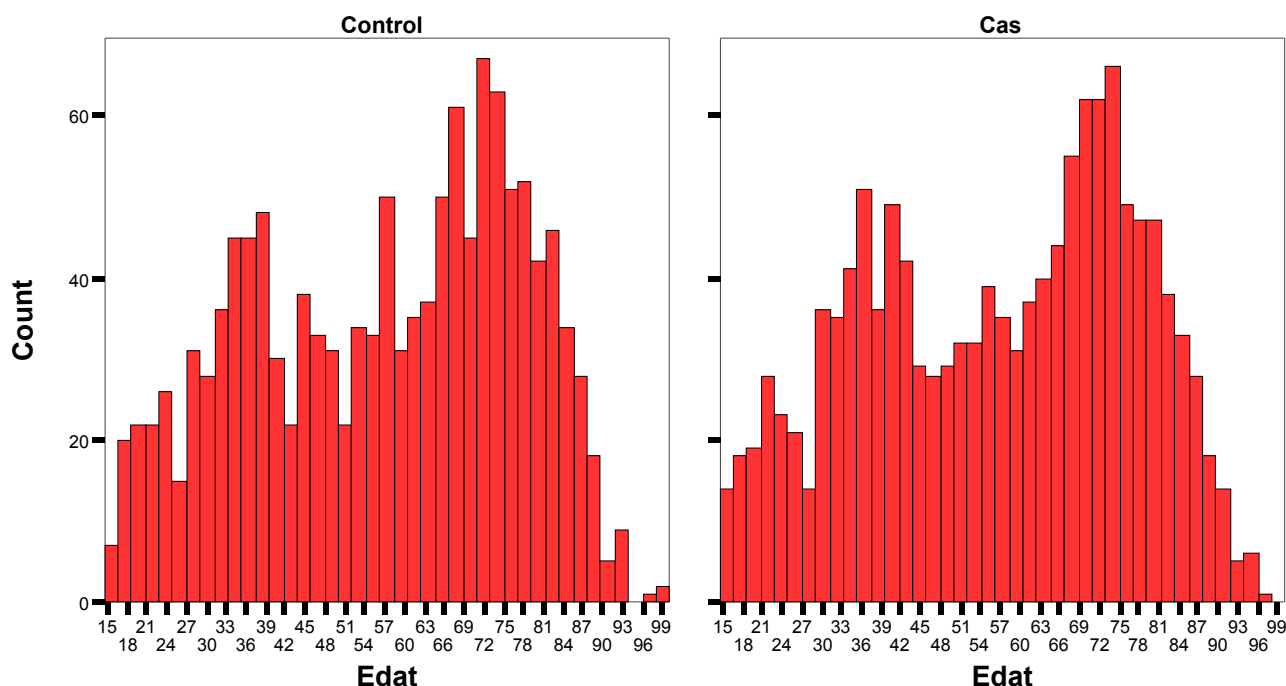
				Cas / Control		Total
				Control	Cas	
Sexe	Home	Edat	N	692	706	1398
			%	52,6	52,9	52,8
			x	58,91	58,57	58,74
			de	19,55	19,77	19,66
	Dona	Edat	N	623	628	1251
			%	47,4	47,1	47,2
			x	54,63	54,63	54,63
			de	20,60	20,73	20,66
Total	N		1315	1334	2649	
		%	100,0	100,0	100,0	
		x	56,88	56,71	56,80	
		de	20,16	20,32	20,24	

La distribució de la mostra va ser bastant homogènia entre les diverses categories d'edat, però destaca un percentatge lleugerament major de subjectes entre els 30 i 45 anys i sobretot entre els 65 i 85 anys, tant en els homes com en les dones (Taula 2.2 i Figura 2.1).

Taula 2.2 Distribució de l'edat de la mostra de l'estudi segons sexe i grup cas/control.

			Cas / Control				Total	
			Control		Cas		N	%
			N	%	N	%		
Sexe	Home	<25 anys	42	3,2	47	3,5	89	3,4
		de 25 a 35 anys	54	4,1	58	4,3	112	4,2
		de 35 a 45 anys	106	8,1	106	7,9	212	8,0
		de 45 a 55 anys	68	5,2	78	5,8	146	5,5
		de 55 a 65 anys	88	6,7	82	6,1	170	6,4
		de 65 a 75 anys	162	12,3	166	12,4	328	12,4
		de 75 a 85 anys	133	10,1	129	9,7	262	9,9
		de 85 a 95 anys	38	2,9	40	3,0	78	2,9
	>= 95 anys	1	,1			1	,0	
	Dona	<25 anys	55	4,2	56	4,2	111	4,2
		de 25 a 35 anys	92	7,0	84	6,3	176	6,6
		de 35 a 45 anys	78	5,9	95	7,1	173	6,5
		de 45 a 55 anys	69	5,2	64	4,8	133	5,0
		de 55 a 65 anys	95	7,2	98	7,3	193	7,3
		de 65 a 75 anys	115	8,7	114	8,5	229	8,6
		de 75 a 85 anys	87	6,6	77	5,8	164	6,2
		de 85 a 95 anys	30	2,3	37	2,8	67	2,5
>= 95 anys		2	,2	3	,2	5	,2	
Total		1315	100,0	1334	100,0	2649	100,0	

Figura 2.1 Distribució de l'edat per al conjunt de la mostra de l'estudi.



Segons l'estat civil, el 70% dels controls i el 67% dels casos estaven casats o aparellats; la resta es trobava en situació de solters, vidus, separats o divorciats ($p = 0,04$).

Un terç de la mostra tenia un nivell d'estudis baix (no sabia llegir ni escriure, sense estudis, estudis primaris incomplets): el 33,4% per als controls i el 37,7% per als casos ($p = 0,05$). Contràriament, un 23,1% havia acomplert estudis d'ESO o superiors: el 24,5% per als controls i el 21,7% per als casos. El 41,4% restant havia acomplert estudis primaris o de 1r cicle d'ESO: el 42,2% en els controls i el 40,6% en els casos.

La situació laboral en l'ocupació actual o en la darrera que va fer l'entrevistat era majoritàriament d'assalariat (58,2%), seguit de treball per compte propi (12,6%) i de càrrec amb divers grau de direcció (10,0%). No hi havia diferències entre casos i controls (Taula 2.3, $p = 0,5$).

Taula 2.3 Situació laboral actual o darrera dels casos i controls de l'estudi.

	Control		Cas		Total	
	N	%	N	%	N	%
Treballador per compte propi sense assalariats	161	13,3	145	11,9	306	12,6
Treballador per compte propi amb assalariats, gerent, capatàs, supervisor o encarregat	111	9,2	132	10,9	243	10,0
Un altre assalariat	707	58,4	703	57,9	1410	58,2
No treballa/No aplicable	230	19,0	232	19,1	462	19,1
No ho sap/No contesta	1	0,1	2	0,2	3	0,1
Total	1210	100,0	1214	100,0	2424	100,0

Hàbits tòxics i estils de vida. El 47,7% dels controls es va declarar com a mai fumador mentre que s'hi va declarar el 39,8% dels casos ($p < 0,0001$, Taula 2.4). Eren exfumadors (d'almenys 3 mesos) el 28,8% dels controls i el 32,3%

dels casos. Fumaven actualment (almenys 1 cigarret/dia) de manera habitual el 23,6% dels controls i el 27,9% dels casos.

Taula 2.4 Hàbit tabàquic dels casos i controls de l'estudi.

	Cas / Control				Total	
	Control		Cas		N	%
	N	%	N	%		
Mai fumador	580	47,7	500	39,8	1080	43,7
Exfumador	350	28,8	406	32,3	756	30,6
Fumador actual	287	23,6	351	27,9	638	25,8
Total	1217	100,0	1257	100,0	2474	100,0

Segons la freqüència del consum d'alcohol, la majoria de les persones entrevistades, el 44,7% no havia begut mai (45,1% els controls vs. 44,4% els casos, $p = 0,8$). D'altra banda, habitualment consumien alcohol diàriament o quasi diàriament el 29,6% dels controls i el 28,4 dels casos (Taula 2.5).

Taula 2.5 Freqüència de consum habitual de begudes amb alcohol.

	Control		Cas		Total	
	N	%	N	%	N	%
En cap ocasió	575	45,1	558	44,4	1133	44,7
1-3 vegades/ mes	126	9,9	146	11,6	272	10,7
1-2 vegades/ setmana	148	11,6	152	12,1	300	11,8
3-4 vegades/ setmana	45	3,5	40	3,2	85	3,4
Diàriament o quasi diari	378	29,6	357	28,4	735	29,0
NS/NC	4	,3	3	,2	7	,3
Total	1276	100,0	1256	100,0	2532	100,0

3. Incidència i característiques clíniques dels casos de PAC

A partir dels 1.439 casos confirmats de PAC per l'estudi, es pot fer una estimació de la **incidència anual** d'aquesta malaltia en l'àrea geogràfica i el període de temps estudiat (Taula 3.1). Per fer aquestes estimacions cal tenir en

Taula 3.1 Taxa bruta d'incidència anual de PAC estimada en la base poblacional de l'estudi

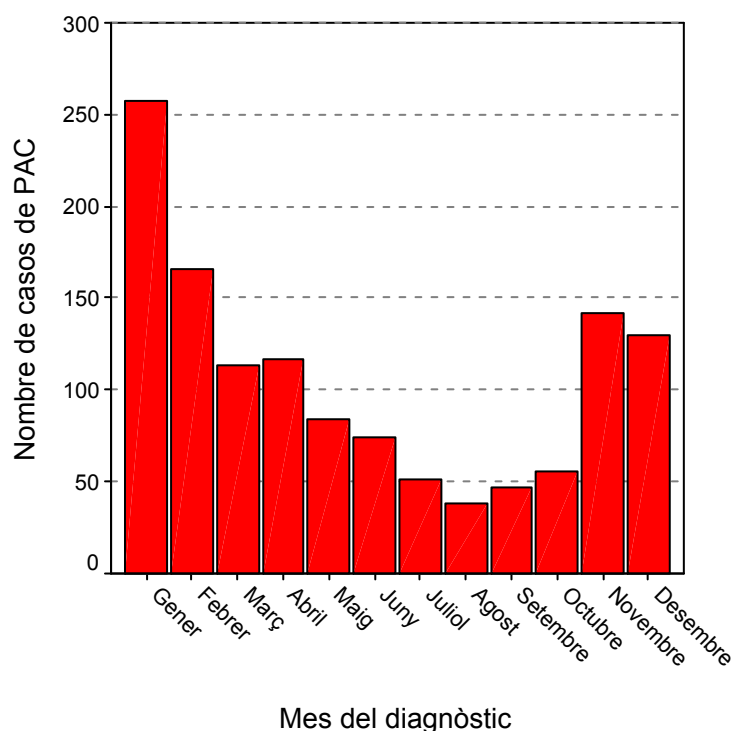
SUBPROJECTE	DURADA ESTUDI (mesos)	POBLACIÓ REFERÈNCIA (hab. > 14 a.)	CASOS DE PAC ESPERATS (1) (12 / 13 mesos)	CASOS DE PAC DETECTATS	ESTIMACIÓ DE CASOS EN 12 MESOS	<u>INCIDENCIA ANUAL DE PAC</u> CASOS x 10 ⁻³ hab. IC 95%	
ZONA 1. CATALUNYA EST	13	157.200	255 / 276	361 (25,1%)	333,23	2,12	1,89 – 2,35
ZONA 2. CATALUNYA OEST	13	148.850	241 / 261	186 (12,9%)	171,69	1,15	0,98 – 1,32
ZONA 3. CATALUNYA SUD	13	221.200	358 / 388	305 (21,2%)	281,54	1,27	1,12 – 1,42
ZONA 4. ANDORRA	13	52.618	85 / 92	115 (8,0%)	106,15	2,02	1,64 – 2,40
ZONA 5. MALLORCA	13	165.138	268 / 290	251 (17,4%)	231,69	1,40	1,22 – 1,58
ZONA 6. MENORCA	12	40.227	65 / 70	92 (6,4%)	92	2,29	1,82 – 2,76
ZONA 7. VALÈNCIA	12	73.800	120 / 130	129 (9,0%)	129	1,61	1,32 – 1,90
TOTAL	--	859.033	1.392 / 1.507	1.439 (100,0%)	1.345,30	1,57	1,49 – 1,65

(1) Si s'assumeix una taxa d'incidència de 1,62 casos per 1000 habitants i any.

compte el nombre de casos confirmats de PAC detectats, hagin fet l'entrevista o no finalment, el temps de reclutament o ocurrència, i la població de referència més gran de 14 anys existent en cada subprojecte durant el període estudiat. La taxa anual d'incidència bruta s'ha calculat per a cada subprojecte i per al conjunt de l'estudi. En total es van observar 1,57 casos de PAC per 1.000 habitants adults i any (IC 95% 1,49-1,65). Destaca Menorca amb una taxa de 2,29 (1,82-2,76), Catalunya Est amb una incidència de 2,12 (1,89-2,35) i Andorra amb 2,02 (1,64-2,40) PAC x10⁻³ – any. Tots són subprojectes amb un nombre de casos detectats superior a l'esperat. A l'extrem inferior es troba la incidència de Catalunya Oest (1,15; 0,98-1,32), Catalunya Sud (1,27; 1,12-1,42) i Mallorca (1,40; 1,22-1,58).

La distribució dels casos incidents de PAC al llarg l'any varia considerablement, i és més freqüent als mesos freds de l'hivern, entre novembre i febrer (Figura 3.1).

Figura 3.1 Evolució mensual dels casos de PAC estudiats segons el mes de diagnòstic.



Amb relació a la data de diagnòstic dels casos de PAC cal indicar que, malgrat que en la metodologia de l'estudi es va plantejar l'administració del qüestionari els dies successius a la sospita diagnòstica, sense que transcorressin més de 21 dies des de la confirmació, a la pràctica no va ser així en tots els casos (Taula 3.2). Un 47,6% va fer l'entrevista més enllà dels 21 dies del diagnòstic, i un 25% més enllà dels 41 dies.

Taula 3.2 Distribució del temps entre el diagnòstic i l'entrevista.

N	Valid	1275
	Missing	61
Mean		40,7749
Median		21,0000
Std. Deviation		61,17247
Minimum		,00
Maximum		485,00
Percentiles	25	12,0000
	50	21,0000
	75	41,0000

Les **característiques clíniques i microbiològiques dels casos de PAC** no eren l'objectiu del treball, però es van recollir a fi de tenir un coneixement més gran del tipus de pneumònies comunitàries que determinaven els factors de risc observats. Aquesta informació reflectia la pràctica clínica habitual dels metges que van incloure els 1.336 casos de PAC en l'estudi.

L'estudi radiològic en el moment del diagnòstic de PAC va registrar-se en el 92,1% dels casos i va proporcionar els resultats següents quant al nombre i a la bilateralitat dels lòbuls pulmonars afectats:

		N	%
- Afectació unilobular:	Dret	656	53,3
	Esquerre	464	37,7
	Total	1120	91,1
- Afectació multilobar:	Unilateral dret	49	4,0
	Unilateral esquerre	7	0,6
	Total unilateral	56	4,6
	Bilateral	54	4,4
	Total multilobar	110	8,9
- TOTAL:		1230	100,0

El 91% dels casos van ser unilobulars, especialment dels segments drets. El 9% restant va ser multilobular, el 4,4% dels quals va ser bilateral. Es va observar cavitació en 14 casos (1,0%) i embassament en 123 (9,2%). El seguiment radiològic als 21-35 dies del diagnòstic de PAC va poder-se registrar en 1.047 (78,4%) casos, no es va poder fer en 148 (11,1%) i no es disposava d'aquesta informació en 141 (10,6%) casos. La resolució radiològica va objectivar-se en el 92,6% de les PAC, mentre que en el 7,4% continuava no resolta.

L'estudi microbiològic va constar en 344 (25,7%) pacients, i va resultar positiu en 103 casos (el 29,9% dels estudis, el 7,7% de tots els casos). Els gèrmens detectats es mostren en la Taula 3.3.

En 8 (7,8%) casos no va constar el tipus de germen detectat, en 84 (81,6%) pacients es va detectar 1 germen i en 11 (10,7%) pacients es va detectar més d'un germen. En 94 (91,3%) casos la infecció va ser bacteriana; en 5 (4,9%) casos vírica; en 1 (1,0%) cas mixta (bacteriana i vírica), i en 3 (2,9%) casos va ser causada per un altre tipus de germen. El germen més freqüent, i amb molta diferència en relació amb la resta, va ser el pneumococ amb 37 (35,9%) casos en total (33 casos com a únic germen i 4 casos en combinació amb altres bacteris). Els gèrmens següents en freqüència, van ser molt menys habituals: 13 (12,6%) *Chlamydia pneumoniae* (7 de monomicrobianes i 6 de polimicrobianes), 9 (8,7%) legionel·les (una de polibacteriana), 9 (8,7%) pseudomonas (3 de polimicrobianes), etc.

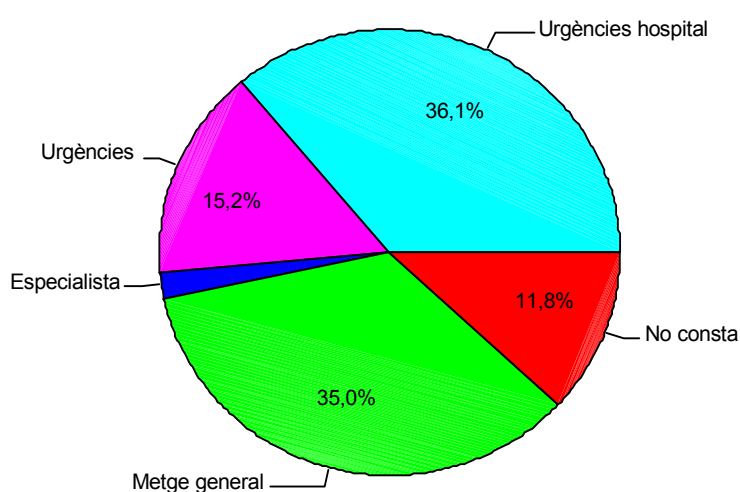
Entre els virus destaquen les 5 infeccions per influença A o B, una d'elles de tipus mixta amb altres bacteris.

Taula 3.3 Gèrmens detectats en els casos de PAC de l'estudi

GERMEN	N
1 Pneumococ	33
2 <i>Chlamydia pneumoniae</i>	7
3 Mycoplasma	2
4 <i>Coxiella Burnetti</i>	2
5 <i>Staphylococcus aureus</i>	3
6 Estreptococ β hemolític	1
7 Altres cocs GRAM+	2
8 Pseudomones	6
9 <i>E.Coli</i>	1
10 Klebsiella	2
11 Altres bacils GRAM-	2
12 <i>Haemphilus influenzae</i>	3
13 <i>Chlamydia psitachi</i>	0
14 Legionella	8
15 <i>Serratia Marcescens</i>	0
16 <i>Pneumocystis carinii</i>	1
17 <i>Bordetella bronchiseptica</i>	0
18 <i>Streptococcus milleri</i>	1
19 <i>Streptococcus pyogens</i>	1
20 Altres bacteris	1
21 V. Sincicial respiratori	0
22 Influença A o B	4
23 Virus de la parainfluença	0
24 Adenovirus	0
25 Varicella	0
26 Altres virus	1
27 Altres gèrmens	3
99 No consta	8
Pneumococ + <i>Chlamydia pneumoniae</i>	1
Pneumococ + <i>Coxiella Burnetti</i>	1
Pneumococ + Pseudomones	1
Pneumococ + <i>Serratia Marcescens</i> + Altres bacteris	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + Mycoplasma	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + <i>Chlamydia psitachi</i>	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + Mycoplasma + Legionella	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i> + <i>Coxiella Burnetti</i> + <i>Chlamydia psitachi</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + Pseudomones + <i>Serratia Marcescens</i>	1
Altres cocs GRAM+ + Pseudomones + Influença A o B	1
TOTAL	103

Segons el **lloc de diagnòstic de la PAC**, la majoria de casos van confirmar-se en l'àmbit de les urgències hospitalàries (36,1%) i del metge d'atenció primària (35,0%). El 15,2% restant es va diagnosticar en altres serveis d'urgències no hospitalaris (Figura 3.2).

Figura 3.2 Lloc de diagnòstic dels casos de PAC



La majoria de casos, el 59,5%, va fer el tractament i seguiment clínic en el medi extrahospitalari. Els 541 (40,5%) pacients restants van **ingressar a un hospital** per la pneumònia. L'estada mitjana (desviació estàndard) d'aquests pacients va ser de 9,7 (10,1) dies. La utilització de la **UCI** es va requerir en 32 casos (5,9% dels hospitalitzats, 2,4% de la totalitat dels casos de PAC). Van resultar en **èxitus** 22 pacients, 2 dels quals es van produir fora de l'hospital (percentatge de mortalitat del 3,5% en els casos hospitalitzats, i de l'1,6% en el total de casos estudiats).

RESULTATS - II

Antecedents mèdics

4. Antecedents mèdics

4.1 Ingressos hospitalaris els últims 5 anys

L'ingrés hospitalari per qualsevol motiu va mostrar un 9,4% més de casos amb PAC que de controls, i una OR estadísticament significativa que donava 1,45 (1,27-1,74) vegades més risc de PAC respecte dels no ingressats (Taula 4.1.1). L'anàlisi estratificada va obtenir resultats semblants en els diferents estrats, amb un risc de PAC més significatiu en les dones i els majors de 64 anys. En els subjectes amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema no es va observar un efecte de l'ingrés.

Taula 4.1.1 Ingressos hospitalaris els últims 5 anys

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Ingressos hospitalaris: No	875	66,0	756	56,6	1		
Sí	451	34,0	580	43,4	1,45	1,27-1,74	<0,001
Anàlisi estratificada:							
Home	242	34,8	302	42,7	1,46	1,17-1,84	0,001
Dona	209	33,2	278	44,2	1,54	1,23-1,95	<0,001
<65 anys	205	27,4	267	34,8	1,40	1,13-1,75	0,003
>= 65 anys	244	43,0	312	55,1	1,62	1,28-2,06	<0,001
Br.cròn./MPOC/Emfis. Sí	50	61,0	130	59,9	1,08	0,63-1,85	0,784
Br.cròn./MPOC/Emfis. No	401	32,2	450	40,2	1,43	1,20-1,69	<0,001

Si tenint en compte el **nombre d'ingressos ocorreguts** en els casos de l'estudi es constata una mediana que és el doble dels controls (Taula 4.1.2, prova no paramètrica U de Mann-Whitney amb $p < 0,001$). En termes de risc, la regressió logística va mostrar un risc més gran de PAC com més vegades s'hagués estat ingressat els darrers 5 anys. Així, entre els

subjectes hospitalitzats, per cada any d'ingrés afegit el risc de PAC augmentava 1,22 (1,11-1,35) vegades ($p < 0,001$, ajustat per edat, sexe i subprojecte).

Taula 4.1.2 Nombre d'ingressos hospitalaris els últims 5 anys.

Control	Mitjana	1,71
	Mediana	1,00
	Desv. Típ.	1,443
	Mínim	1
	Máxim	20
Cas	Mitjana	2,23
	Mediana	2,00
	Desv. típ.	2,400
	Mínim	1
	Máxim	30

Pel que fa al **temps des del darrer ingrés hospitalari** fins al diagnòstic de PAC (per als casos) o l'entrevista (per als controls), la distribució entre els casos i controls de l'estudi es mostra en la Taula 4.1.3. En general el percentatge de casos va ser lleugerament major que el de controls en el període des de l'ingrés en un hospital l'any de l'estudi fins a l'ingrés fa 2 anys.

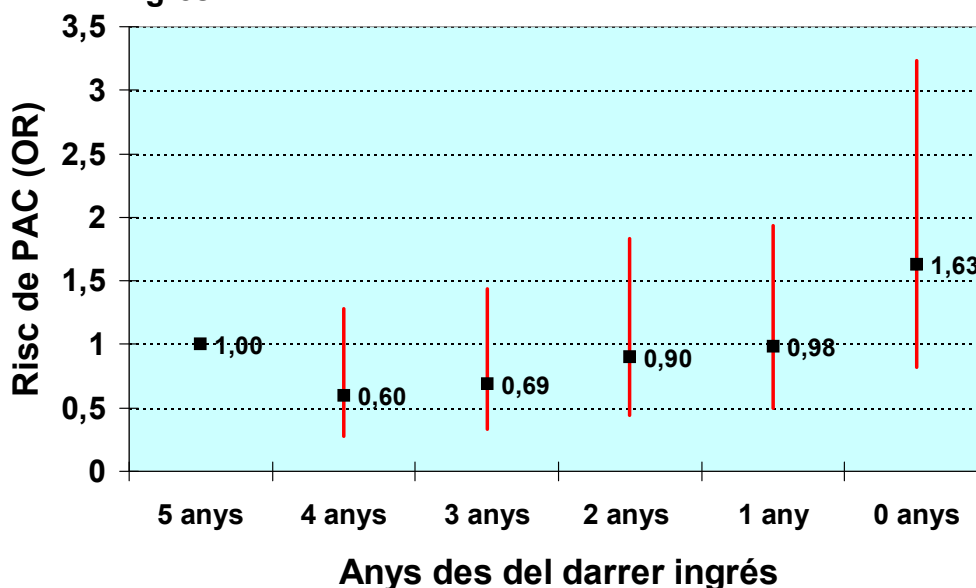
Taula 4.1.3 Anys des del darrer ingrés hospitalari.

	Control		Cas		Total	
	N	%	N	%	N	%
0	72	5,8	129	11,3	201	8,4
1	99	8,0	119	10,4	218	9,2
2	65	5,3	73	6,4	138	5,8
3	60	4,9	50	4,4	110	4,6
4	48	3,9	38	3,3	86	3,6
5	19	1,5	22	1,9	41	1,7
Sense ingrés hospitalari	873	70,6	715	62,4	1588	66,7
Total	1236	100,0	1146	100,0	2382	100,0

En termes de risc de PAC, les dades mostren que, entre els casos i controls ingressats, el risc canvia lleugerament segons els anys transcorreguts (Figura 4.1.1). Així, en referència als ingressats fa 5 anys, l'OR (ajustada per edat, sexe i subprojecte) va passar de 0,60 (0,28-1,28) per als ingressats fa 4 anys ($p = 0,184$) a 1,63 (0,82-3,24) per als ingressats el

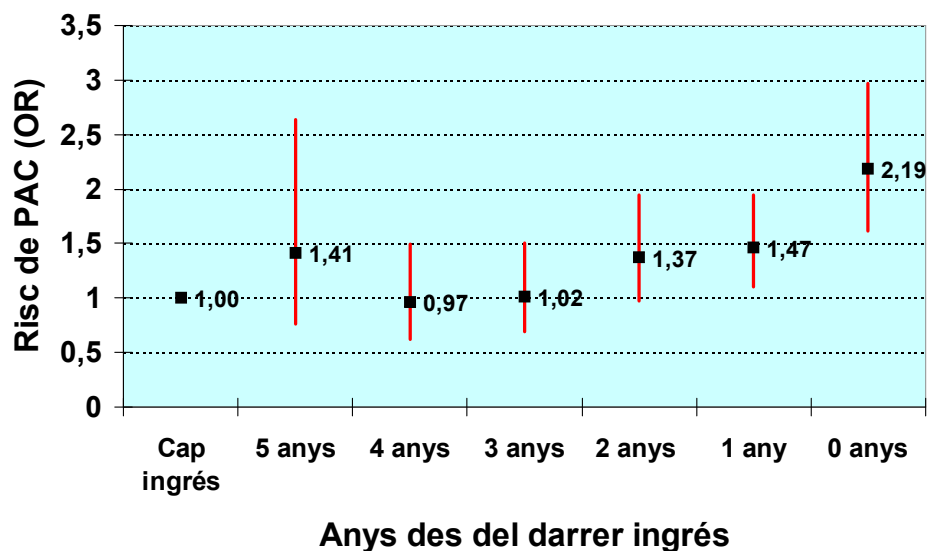
mateix any de l'estudi ($p = 0,163$). El test de tendència lineal va mostrar una OR ajustada d'1,19 (1,08-1,31) per any, $p < 0,001$. D'acord amb els IC al 95%, el moment en què hi podria haver un risc de PAC evident podria ser en l'exposició a un ingrés hospitalari el mateix any de la PAC.

Figura 4.1.1 Risc de PAC entre els subjectes ingressats en un hospital alguna vegada els darrers 5 anys, segons l'any del darrer ingrés.



En la Figura 4.1.2 es repeteix l'anàlisi anterior tenint en compte els subjectes no ingressats com a categoria de referència (risc basal inferior respecte a l'anterior anàlisi). S'observa que a més dels ingressos el mateix any de la PAC (OR = 2,19; IC95% = 1,61-2,97; $p < 0,001$), els ingressos de fa 1 any (OR = 1,47; IC95% = 1,10-1,95; $p = 0,008$) també representen un increment del risc de PAC significatiu. Finalment, els ingressos de fa 2 anys (OR = 1,37; IC95% = 0,97-1,94; $p = 0,076$) també podrien representar un cert increment del risc de PAC.

Figura 4.1.2 Risc de PAC en tots els subjectes de l'estudi, segons l'any del darrer ingrés hospitalari.



4.2 Realització d'exploracions mèdiques de les vies respiratòries altes durant el darrer any

S'han estudiat 7 intervencions mèdiques sobre les vies respiratòries superiors: exploració ORL del nas o de la gola, broncoscòpia, gastroscòpia, sonda nasogàstrica, anestèsia general, amigdalectomia i adenoïdectomia. L'estudi de la seva associació amb l'ocurrència de PAC va estar dificultada pel baix nombre de subjectes que van fer aquestes intervencions. Per aquest motiu és especialment important tenir en compte el comportament dels intervals de confiança del 95% de les OR (Taula 4.2.1). L'exploració otorrinològica, la gastroscòpia i l'anestèsia general practicades el darrer any, així com l'amigdalectomia i l'adenoïdectomia practicades algun cop en el subjecte no van mostrar una associació clara amb el risc de PAC. Les seves OR anaven d'1,06 (0,87-1,30) per a l'amigdalectomia a 1,33 (0,83-2,16) per a l'anestèsia general.

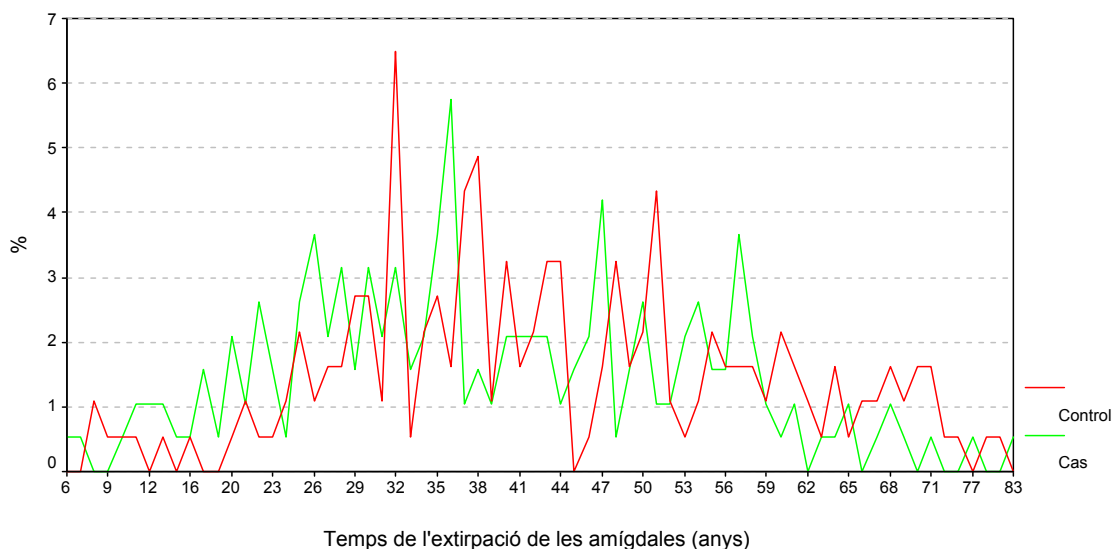
Taula 4.2.1 Realització d'exploracions mèdiques el darrer any i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Exploració del nas o de la gola	36	2,7	42	3,1	1,16	0,74-1,83	0,512
Realització d'una broncoscòpia	13	1,0	27	2,0	2,09	1,07-4,06	0,031
Anàlisi estratificada de la realització d'una broncoscòpia:							
Home	10	1,4	15	2,1	1,51	0,67-3,41	0,319
Dona	3	0,5	12	1,9	3,90	1,09-13,99	0,037
<65 anys	4	0,5	14	1,8	3,51	1,14-10,78	0,028
>= 65 anys	9	1,6	13	2,3	1,43	0,60-3,39	0,419
Bronq.cròn./MPOC/Emfis. Sí	2	2,4	8	3,7	1,42	0,28-7,16	0,674
No	11	,9	19	1,7	1,99	0,94-4,23	0,072
Realització d'una gastroscòpia	29	2,2	36	2,7	1,24	0,76-2,04	0,394
Col·locació sonda nasogàstrica	5	0,4	16	1,2	3,21	1,17-8,77	0,023
Anàlisi estratificada de la col·locació d'una sonda nasogàstrica:							
Home	4	0,6	7	1,0	1,79	0,52-6,15	0,356
Dona	1	0,2	9	1,4	9,13	1,15-72,76	0,037
<65 anys	1	0,1	4	0,5	3,99	0,44-35,88	0,217
>= 65 anys	4	0,7	12	2,1	3,04	0,97-9,49	0,056
Bronq.cròn./MPOC/Emfis. Sí	0	0,0	4	1,8	-	-	-
No	5	0,4	12	1,1	2,83	0,99-8,11	0,052
Anestèsia general	30	2,3	40	3,0	1,33	0,83-2,16	0,238
Antecedent d'amigdalectomia*	219	16,8	232	17,7	1,06	0,87-1,30	0,566
Antecedent d'adenoidectomia*	90	6,9	108	8,3	1,21	0,91-1,62	0,197

* El temps de referència va ser algun cop a la vida.

En el cas de l'amigdalectomia i l'adenoidectomia es va fer una anàlisi més ajustada en el temps, ja que la pregunta del qüestionari feia referència a algun cop a la vida (Figura 7.2.1).

Figura 4.2.1 Distribució dels casos i controls segons els anys des de la realització de l'amigdalectomia.



Així, si es calculaven els quartils o tercils de temps (anys) des de l'extirpació fins al diagnòstic (per als casos) o l'entrevista (per als controls) es van observar els resultats dels gràfics 7.2.2 i 7.2.3: l'amigdalectomia i l'adenoidectomia practicades els darrers 29-30 anys van incrementar el risc de PAC un 70% i un 73% respectivament, respecte als subjectes no intervinguts.

Figura 4.2.2 Any des de la realització de l'amigdalectomia i risc de PAC.

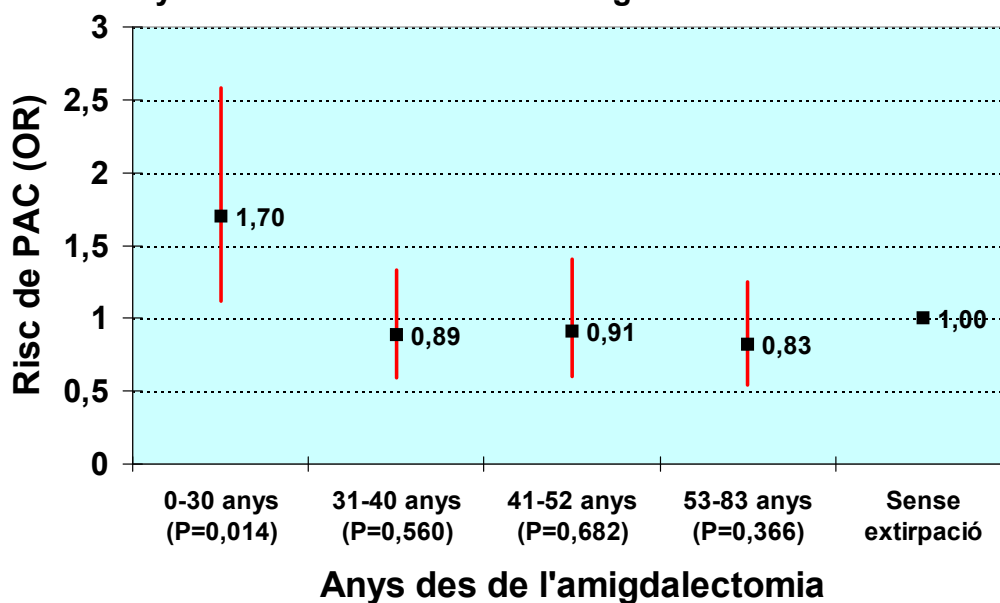
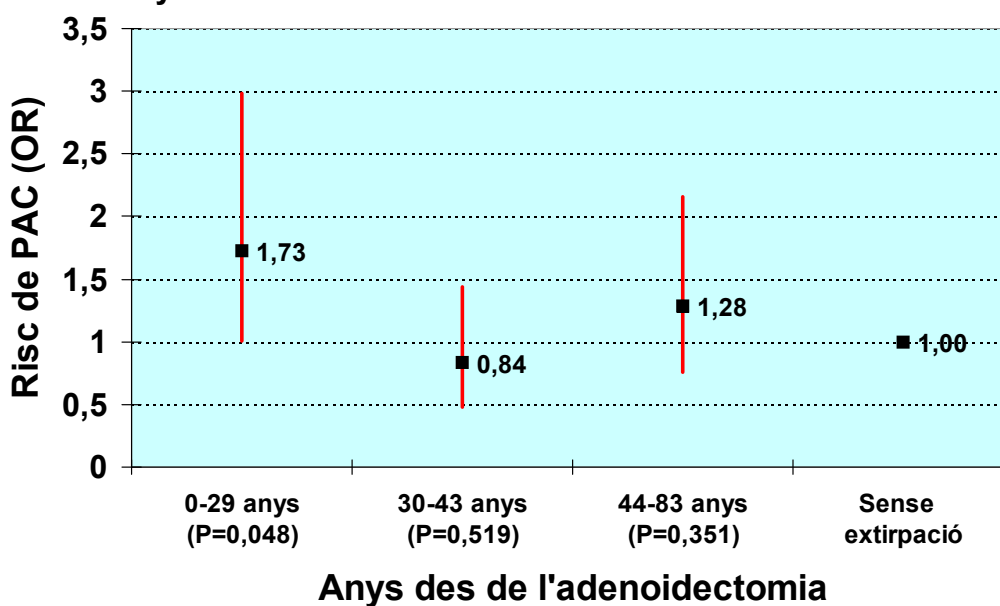


Figura 4.2.3 Any des de la realització de l'adenoidectomia i risc de PAC.



D'altra banda la **broncoscòpia**, tot i el petit nombre d'afectius, va associar-se a una OR de 2,09 (1,07-4,06), efecte que va ser més evident en les dones i en l'edat menor de 65 anys. Igualment, la col·locació d'una sonda nasogàstrica va mostrar una forta associació amb la PAC, amb una OR de 3,21 (1,17-8,77).

La realització d'una broncoscòpia, quan es practicava de forma recent a la PAC, podia actuar no com a factor de risc sinó com una conseqüència dels símptomes inicials de la mateixa PAC. Aquesta possibilitat es va poder indagar de manera exploratòria perquè en l'estudi es van preguntar quants mesos feia de la darrera broncoscòpia. Cinc casos i un control van fer-se la broncoscòpia el mateix mes de l'entrevista o un mes abans (Taula 4.2.2). Excloent aquests subjectes de l'anàlisi es podria precisar la cronologia entre exposició i malaltia,

de manera que la relació observada entre broncoscòpia i PAC difícilment podria ser de conseqüència sinó que seria de causa. En aquestes condicions cronològiques en 22 casos (1,7%) vs. 12 controls (0,9%) se'ls va fer una broncoscòpia, amb un risc associat de PAC d'1,84 (IC = 0,91-3,73).

Taula 4.2.2 Mesos des de l'entrevista fins a la broncoscòpia

	Control		Cas	
	N	%	N	%
0	1	7,7		
1			5	18,5
2			4	14,8
3	1	7,7	1	3,7
4	1	7,7	1	3,7
5	1	7,7	1	3,7
6	1	7,7	1	3,7
7			3	11,1
8			1	3,7
9	1	7,7	1	3,7
10			2	7,4
11			1	3,7
12	1	7,7	1	3,7
NS/NC	6	46,2	5	18,5
Total	13	100,0	27	100,0

Com que en totes les exploracions el percentatge de casos va ser superior al de controls, es va construir una variable resum que n'estudiés l'efecte de totes. Així, es va definir la freqüència d'exposició a exploracions mèdiques que indicava el **nombre total d'exploracions dutes a terme el darrer any** (excloent l'amigdalectomia i l'adenoidectomia, Taula 4.2.3). El risc de PAC per cada exploració duta a terme incrementava 1,27 vegades en relació amb els subjectes sense cap exploració (IC95% = 1,04-1,56, p = 0,021).

Taula 4.2.3 Nombre d'exploracions de vies altes el darrer any, segons els casos i controls.

	Control		Cas	
	N	%	N	%
0	1236	93,2	1210	90,6
1	73	5,5	99	7,4
2	13	1,0	22	1,6
3	3	,2	3	,2
4			1	,1
5	1	,1	1	,1

4.3 Infecció de vies respiratòries altes

L'associació entre el risc de PAC i l'exposició a una infecció respiratòria de vies altes es va estudiar des d'una doble perspectiva. En primer lloc tenint en compte les que es repetien més d'un cop el darrer any, i en segon lloc tenint en compte les (de repetició o no) produïdes el darrer mes. Per a ambdues perspectives es va preguntar específicament si alguna de les infeccions s'havia tractat d'una amigdalitis purulenta.

La **infecció respiratòria alta de repetició el darrer any** es va observar en el 44% dels casos i en el 34% dels controls (Taula 4.3.1). Aquesta diferència del 10% es va associar a un risc de PAC d'1,57 (1,35-1,84; p < 0,001) respecte als subjectes sense infecció. Aquesta associació es va

observar en tots els estrats d'edat i de sexe però no en els pacients amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema.

Taula 4.3.1 Infecció respiratòria de vies altes repetida l'últim any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	447	33,7	592	44,4	1,57	1,35-1,84	<0,001
No	879	66,3	740	55,6			
Anàlisi estratificada:							
Home	267	38,4	319	45,3	1,38	1,11-1,72	0,004
Dona	180	28,6	273	43,5	2,05	1,61-2,62	<0,001
<65 anys	257	34,4	359	46,9	1,76	1,42-2,17	<0,001
>= 65 anys	185	32,6	233	41,3	1,53	1,19-1,96	0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	52	63,4	150	69,1	1,34	0,77-2,34	0,304
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	395	31,8	442	39,6	1,46	1,23-1,74	<0,001

Quan la infecció alta va consistir en una amigdalitis purulenta el risc de PAC va incrementar-se a 1,82 (1,21-2,73; p = 0,004; Taula 4.3.2).

Taula 4.3.2 Amigdalitis purulenta repetida l'últim any.

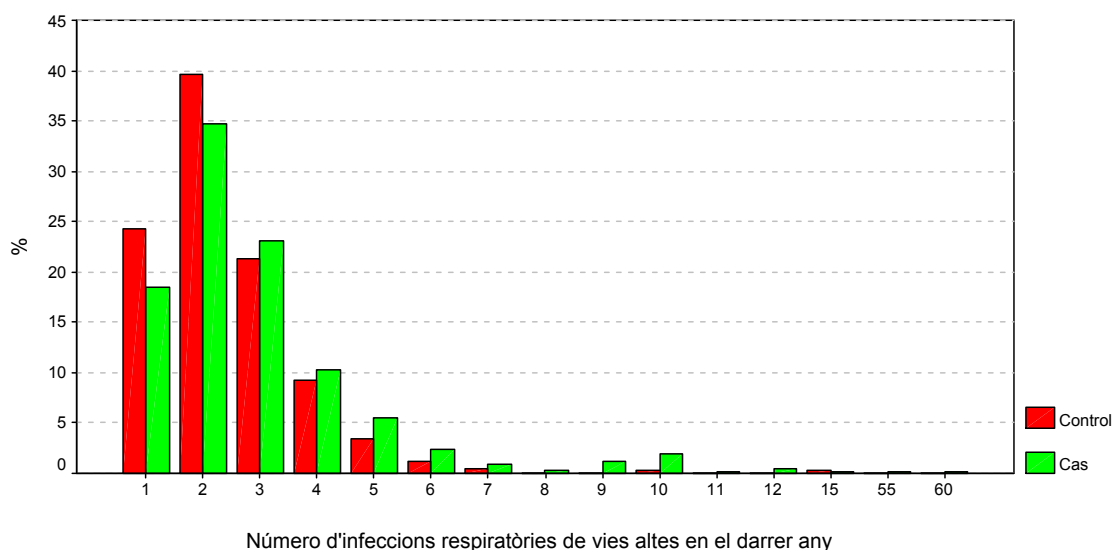
	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	38	2,9	68	5,2	1,82	1,21-2,73	0,004
No	1270	97,1	1250	94,8			

Els casos van mostrar més predisposició a repetir les infeccions respiratòries de vies altes que els controls (Taula 4.3.3 i Figura 4.3.1).

Taula 4.3.3 Nombre d'episodis d'infecció respiratòria de vies altes l'últim any i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
0	879	66,8	744	56,3	1		
1	106	8,1	107	8,1	1,19	0,90-1,59	0,227
2	173	13,2	200	15,1	1,37	1,09-1,71	0,007
3	93	7,1	133	10,1	1,69	1,27-2,24	<0,001
4+	64	4,9	137	10,4	2,53	1,85-3,46	<0,001

Figura 4.3.1 Distribució dels casos i controls segons el nombre d'infeccions respiratòries de vies altes l'últim any.



La presentació d'**alguna infecció respiratòria de vies altes el darrer mes** (de repetició o no) va mostrar un comportament semblant a la infecció respiratòria alta repetida el darrer any, però amb un risc associat amb l'ocurrència de PAC molt més elevat. La diferència percentual entre casos i controls va ser del 18% i la magnitud de l'efecte quasi triplicava el risc de PAC respecte als subjectes no infectats (Taula 4.3.4). Aquest efecte es va observar en tots els estrats d'edat i sexe, i van destacar les dones i els majors de 64 anys, com també els malalts de bronquitis crònica/MPOC/emfisema, en què l'OR es va mantenir a 2,37 (1,35-4,17).

Taula 4.3.4 Infecció respiratòria de vies altes l'últim mes.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	183	13,8	424	31,8	2,91	2,40-3,53	<0,001
No	1142	86,2	910	68,2			
Anàlisi estratificada:							
Home	109	15,7	223	31,6	2,46	1,90-3,19	<0,001
Dona	74	11,8	201	32,0	3,55	2,63-4,78	<0,001
<65 anys	104	13,9	257	33,5	3,09	2,39-4,01	<0,001
>= 65 anys	78	13,7	167	29,6	2,66	1,97-3,59	<0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	22	26,8	101	46,8	2,37	1,35-4,17	0,003
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	161	13,0	323	28,9	2,69	2,18-3,33	<0,001

L'estudi de l'amigdalitis purulenta el darrer mes sols va obtenir 15 casos (1,1%) i 9 controls (0,7%), nombre prou insuficient com per no poder-ne analitzar l'associació amb el risc de PAC (OR = 1,67; 0,73-3,82; p = 0,228).

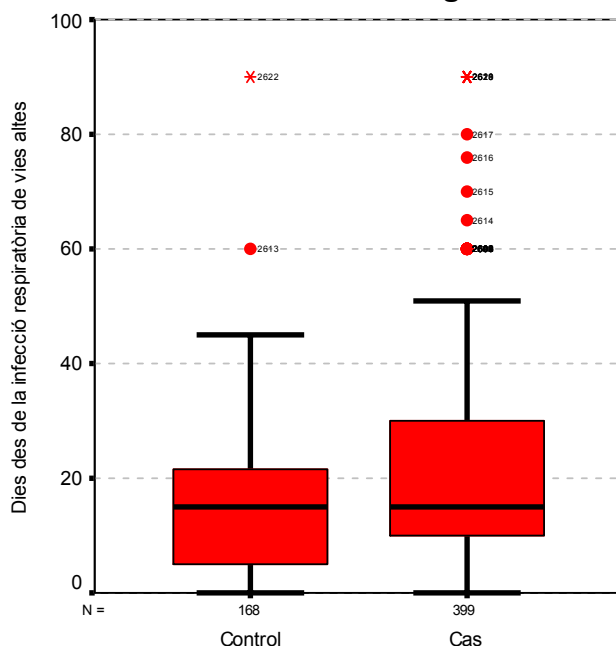
Entre els subjectes amb infecció respiratòria alta durant el mes anterior es van estudiar els **dies transcorreguts des del darrer episodi**. Els casos van mostrar una mitjana (de) de 20 (16) dies mentre que en els controls va ser de 15 (13) dies, si bé la mediana va ser igualment de 15 dies per a ambdós grups (Taula 4.3.5; prova U de Mann-Whitney, p = 0,001).

Gràficament, es constata que els casos van presentar una major dispersió del temps des de la infecció, amb una tendència a tardar més temps des de la infecció respiratòria alta fins al diagnòstic de PAC (Figura 4.3.2).

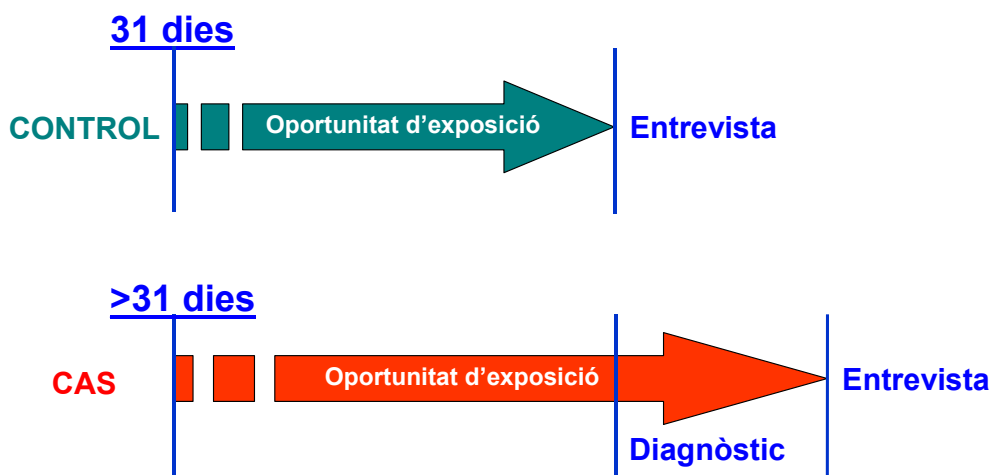
Taula 4.3.5 Temps en dies des de la darrera infecció respiratòria de vies altes l'últim mes fins a l'entrevista/el diagnòstic.

	Control	Cas
N	168	399
Mitjana	15	20
Desviació estàndard	13	16
Mediana	15	15
Mínim	0	0
Máxim	90	90

Figura 4.3.2 Dies des de la darrera infecció respiratòria de vies altes l'últim mes fins a l'entrevista/el diagnòstic.



Aquesta diferència de temps entre els casos i controls va plantejar, entre d'altres explicacions, la possibilitat d'un biaix d'informació en aquesta variable. Com es pot veure en la Taula 4.3.4 el valor màxim de temps registrat des del darrer episodi va ser de 90 dies, tot i tractar-se d'infeccions respiratòries durant el mes anterior (al diagnòstic per als casos o a l'entrevista per als controls). Aquesta incongruència en la resposta va passar en 48 casos i en 5 controls, els quals van manifestar més de 31 dies des de la darrera infecció respiratòria alta. L'explicació d'aquest error podria donar-se simplement per problemes en el qüestionari. El fet de presentar-se més freqüentment en els casos planteja també una major oportunitat d'exposició en els casos que els controls. Si bé es preguntava als casos si havien patit una infecció respiratòria alta durant el més anterior al diagnòstic de PAC, en la pregunta següent referent als dies des del darrer episodi es donava per suposat que era fins al diagnòstic de PAC però no s'explicitava en la pregunta. Així, com que en els casos l'entrevista es feia posteriorment al diagnòstic, els dies que indicava el pacient podrien haver inclòs els transcorreguts entre el diagnòstic i l'entrevista. L'esquema següent descriu aquesta possibilitat:



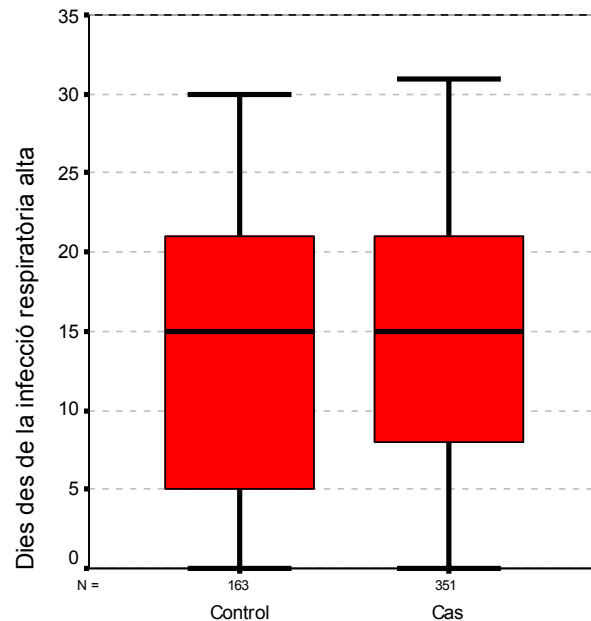
Una manera de corregir aquest possible biaix va ser reanalitzant els subjectes que responien amb més de 31 dies des del darrer episodi d'infecció respiratòria alta com si no l'haguessin tingut. Si bé es tracta d'una correcció limitada, és objectiva, imparcial i l'única que es pot fer amb la informació disponible en l'estudi, i alhora és la més orientativa a conèixer l'estimació del risc real de PAC des d'una perspectiva conservadora. Amb aquestes premisses, els nous resultats proporcionen una estimació del risc de PAC que disminueix de 2,91 (2,40-3,53) a 2,53 (2,08-3,08) (Taula 4.3.6). Tot i aquesta disminució de l'OR, la magnitud del risc continua sent important i estadísticament significativa, i es manté així en tots els estrats d'edat i sexe, i fins i tot entre els pacients amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema (resultats no presentats).

Taula 4.3.6 Infecció respiratòria de vies altes els últims 31 dies.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	178	13,4	376	28,2	2,53	2,08-3,08	<0,001
No	1147	86,6	958	71,8			

Sota aquestes condicions les diferències entre casos i controls els dies transcorreguts des del darrer episodi d'infecció respiratòria alta no van assolir la significació estadística ($p = 0,065$; Figura 4.3.3).

Figura 4.3.3 Dies des de la darrera infecció respiratòria de vies altes els últims 31 dies.



Tot i no haver-hi diferències entre casos i controls els dies des del darrer episodi d'infecció respiratòria alta, el caràcter temporal de la variable (infecció respiratòria de vies altes els últims 31 dies) planteja un altre cop si les infeccions més recents eren la causa o la conseqüència dels símptomes inicials d'una PAC. Per aquest motiu es va fer una anàlisi exploratòria relacionant les 2 variables a fi d'excloure els subjectes en què l'inici dels símptomes de PAC es podria haver manifestat en forma d'infecció respiratòria alta. Així es podia concretar la direcció causa-efecte entre l'exposició (infecció respiratòria alta) i la malaltia (PAC). Amb aquesta pretensió, es van excloure els subjectes amb menys de 15 dies des del darrer episodi d'infecció respiratòria alta, període màxim en què es podria considerar que la PAC debutava com a infecció respiratòria alta (Taula 4.3.7).

Així, es van excloure 74 controls (45,4%) i 142 casos (40,5%). Amb aquestes restriccions el risc de PAC va persistir igualment elevat amb una OR de 2,69 (IC = 2,11-3,45; Taula 4.3.8).

Taula 4.3.7 Dies entre el darrer episodi d'infecció respiratòria alta i l'entrevista (controls) o el diagnòstic de PAC (casos).

	Control		Cas	
	N	%	N	%
0-4 dies	40	24,5	44	12,5
5-9 dies	25	15,3	50	14,2
10-14 dies	9	5,5	48	13,7
15-19 dies	31	19,0	79	22,5
20-24 dies	22	13,5	48	13,7
25-31 dies	36	22,1	82	23,4

Taula 4.3.8 Infecció respiratòria de vies altes entre els últims 31 dies i 15 dies i risc de PAC*.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	104	8,3	234	19,6	2,69	2,11-3,45	<0,001
No	1147	91,7	958	80,4			

* Efecte de la infecció respiratòria de vies altes ajustant per edat, sexe i subprojecte: OR = 2,69; IC = 2,10-3,45; p < 0,001

4.4 Pneumònies al llarg de la vida

L'antecedent de pneumònia al llarg de la vida es va presentar en un 11,7% més de casos que de controls (Taula 4.4.1). Per això es va associar a un major risc de PAC amb una OR = 2,28 (1,85-2,81), associació que es va mantenir en tots els estrats d'edat i sexe, excepte en el de bronquitis crònica/MPOC/emfisema.

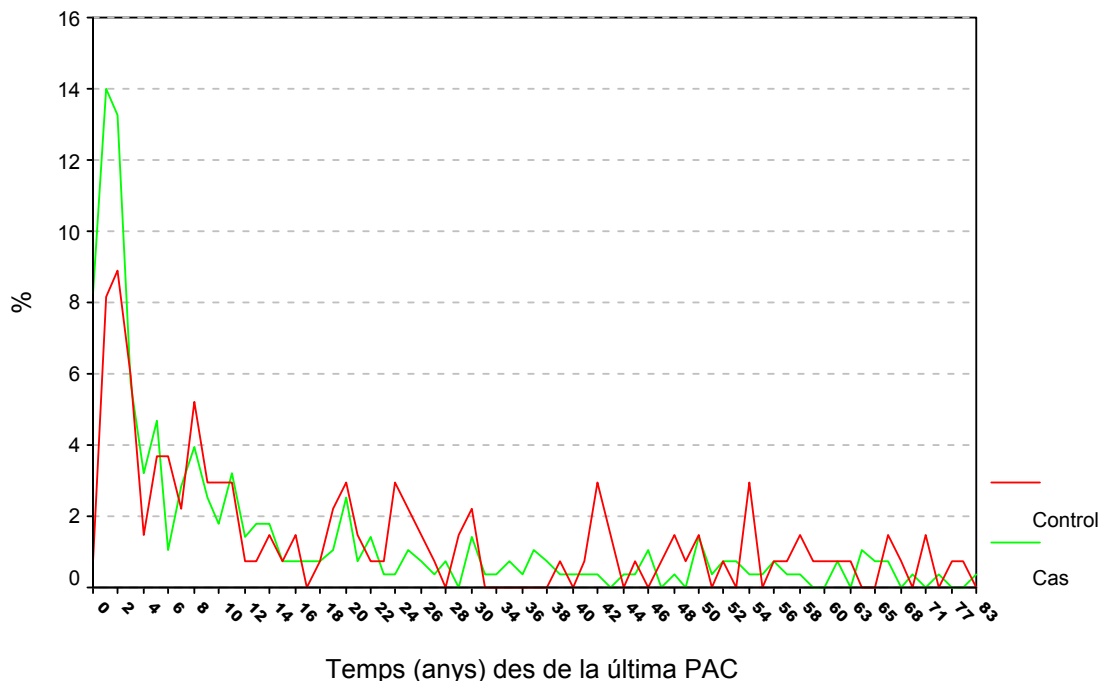
Taula 4.4.1 Antecedent d'alguna pneumònia al llarg de la vida.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	157	11,9	313	23,6	2,28	1,85-2,81	<0,001
No	1162	88,1	1015	76,4			
Anàlisi estratificada:							
Home	95	13,7	164	23,3	1,99	1,50-2,64	<0,001
Dona	62	9,9	149	23,8	2,82	2,04-3,89	<0,001
<65 anys	54	7,3	154	20,2	3,30	2,37-4,59	<0,001
>= 65 anys	103	18,3	159	28,3	1,76	1,33-2,34	<0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	23	28,4	86	40,2	1,70	0,97-2,98	0,065
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	134	10,8	227	20,4	2,16	1,71-2,72	<0,001

L'antecedent de PAC va presentar una relació dosi-resposta amb el risc de patir una nova PAC, en termes de temps des de la darrera PAC soferta i de nombre de PAC patides al llarg de la vida.

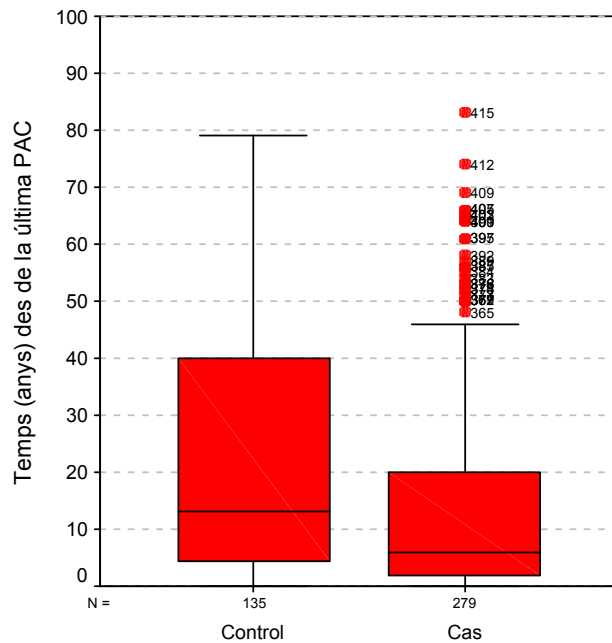
En la Figura 4.4.1 es descriu el percentatge de casos i controls segons el **temps des de l'última PAC**, fins al moment del diagnòstic (per als casos) o l'entrevista (per als controls). Com es pot veure en la figura, el percentatge de subjectes va ser més gran els primers 2-3 anys, per després disminuir progressivament fins als 10 anys, a partir dels quals es va mantenir constant. El predomini de casos sobre els controls es va observar principalment els 4 primers anys, per després predominar els controls sobre els casos.

Figura 4.4.1 Temps, en anys, des de l'última PAC segons casos i controls de l'estudi.



L'estadística descriptiva del temps des de la darrera PAC va mostrar una mediana (mínim-màxim) de 6,0 (0-83) anys als casos, molt inferior que la mediana de 13 (0-79) anys dels controls ($p < 0,001$; Figura 4.4.2).

Figura 4.4.2 Temps des de l'última PAC en anys.



En termes de risc de PAC aquests resultats equivalen a afirmar que com més tardà és l'antecedent de PAC menor és el risc de tenir una nova pneumònia, amb una OR (ajustada per edat, sexe i subprojecte) de 0,98 (0,97-0,995) per any transcorregut ($p = 0,003$).

Aquest fet va portar a analitzar fins a quant temps l'antecedent de PAC influïa en el risc de patir una nova pneumònia. Per aquest motiu es va categoritzar la variable "Temps des de l'última PAC" en anys o grups d'anys que fossin numèricament estables (Taula 4.4.2). Com ja es veia en el gràfic anterior, el predomini de casos sobre els controls es va limitar als primers 4 anys. Així, prenent com a referència els subjectes que van patir la darrera PAC fa 10 anys o més, els subjectes que la van tenir el mateix any de l'estudi van tenir una OR = 16,97 (2,22-129,86), els subjectes que la van tenir fa 1 any, una OR = 2,69 (1,27-5,72), i els que la van tenir fa 2 anys,

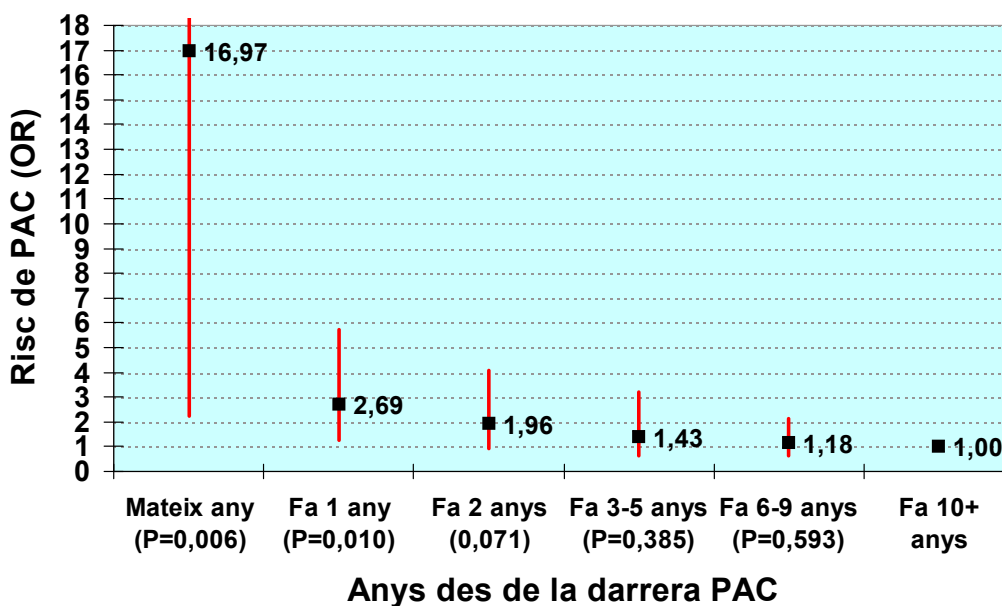
una OR = 1,96 (0,94-4,07). A partir dels 2 anys l'antecedent de PAC no va exercir un efecte significatiu en el risc d'adquirir una nova pneumònia (Figura 4.4.3).

Taula 4.4.2 Agrupació dels casos i controls segons els anys de la darrera PAC.

	Control		Cas	
	N	%	N	%
PAC durant l'últim any	1	,7	23	8,2
Fa 1 any	11	8,1	39	14,0
Fa 2 anys	12	8,9	37	13,3
Fa de 3 a 4anys	10	7,4	25	9,0
Fa de 5 a 9 anys	24	17,8	42	15,1
Fa 10 anys o més	77	57,0	113	40,5

Prova de la khi quadrat, p = 0,0031.

Figura 4.4.3 Risc de tenir una nova PAC segons els anys de la darrera pneumònia*.



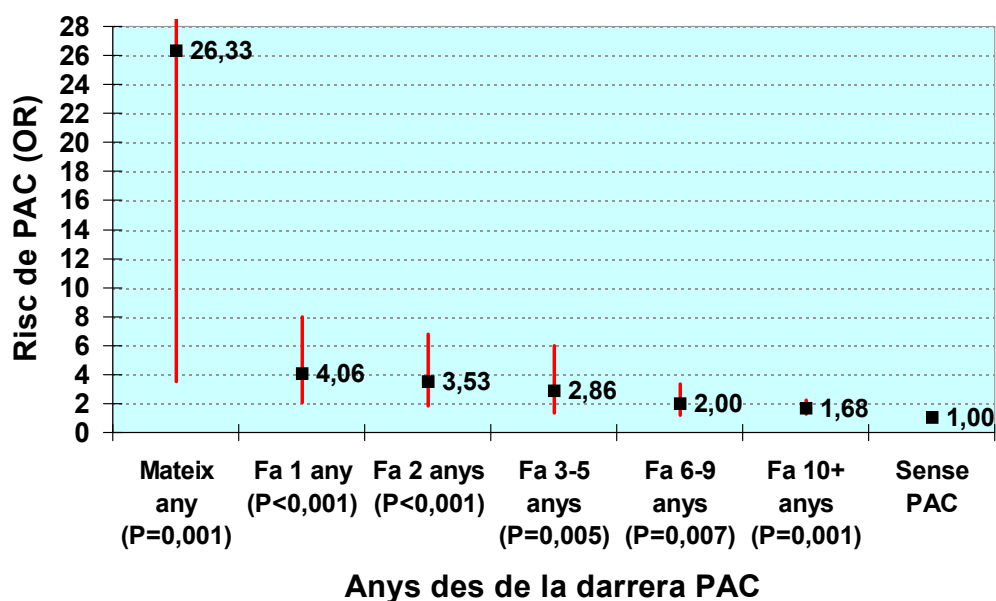
*OR ajustades per edat, sexe i subprojecte

Finalment, quan es van prendre com a categoria de referència els subjectes sense PAC, es va observar que l'antecedent de PAC en qualsevol moment

de la vida sempre comportava un risc d'una nova PAC, independentment del moment en què es produís aquest antecedent.

En la Figura 4.4.4 es mostra com el risc de PAC va ser sempre estadísticament significatiu, ja des dels subjectes amb l'antecedent fa 10 anys o més (OR = 1,68; IC = 1,24-2,27; p = 0,001), i com augmentava progressivament fins a l'any previ a la PAC (OR = 4,06; IC = 2,07-7,97; p < 0,001), per fer-se màxim als subjectes amb antecedent de PAC el mateix any de l'estudi (OR = 26,33; IC = 3,55-195,32; p = 0,001).

Figura 4.4.4 Risc de tenir una nova PAC segons els anys des de la darrera pneumònia amb relació als subjectes sense PAC.



L'antecedent de PAC també va presentar una relació dosi-resposta amb el risc de PAC en termes de **nombre de PAC patides al llarg de la vida**. El qüestionari permetia recollir fins a un màxim de 6 pneumònies al llarg de la vida, i un 18% de casos vs. un 10% de controls en van presentar 1, un 4% de casos vs. un 1% de controls 2, i un 1,6% vs. 0,5% 3 o més PAC

respectivament (Taula 4.4.3). El risc de PAC incrementava 1,81 (1,54-2,13) vegades per cada antecedent de PAC amb relació als que no en tenien ($p < 0,001$).

Taula 4.4.3 Nombre de pneumònies al llarg de la vida.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
0 PAC	1172	88,4	1026	76,8	1		
1 PAC	134	10,1	240	18,0	2,05	1,63-2,57	<0,001
2 PAC	13	1,0	49	3,7	4,31	2,32-7,98	0,005
3 PAC o més	7	0,5	21	1,6	3,43	1,45-8,09	0,002

L'estudi de l'antecedent d'una PAC sobre el risc d'ocurrència d'una nova pneumònia podia estar afectat per la confusió del subjecte entrevistat sobre si el que havia tingut anys enrere era realment una PAC o una altra malaltia de les vies respiratòries. Per aquest motiu el qüestionari incloïa la distinció de si **l'antecedent de PAC va estar confirmat radiològicament**. En els casos, dels 313 pacients amb antecedent de PAC, 232 (74,1%) van manifestar que havia estat confirmada radiològicament. En els controls, dels 157 subjectes amb antecedent de PAC, 107 (68,2%) van manifestar que havia estat confirmada radiològicament. Aquests resultats van fer que l'antecedent de PAC confirmada amb raigs X es presentés en un 9,3% més de casos que de controls, amb una OR de 2,39 (1,88-3,05), lleugerament superior a l'OR de 2,28 observada en l'antecedent de PAC en general (Taula 4.4.4). Aquest risc de PAC també es va mantenir estadísticament significatiu en tots els estrats d'edat i sexe, excepte en el de bronquitis crònica/MPOC/emfisema.

Taula 4.4.4 Antecedent d'alguna pneumònia al llarg de la vida confirmada radiològicament.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	107	8,1	232	17,4	2,39	1,88-3,05	<0,001
No	1219	91,9	1104	82,6			
Anàlisi estratificada:							
Home	71	10,2	118	16,7	1,81	1,32-2,49	<0,001
Dona	36	5,7	114	18,1	3,64	2,45-5,40	<0,001
<65 anys	40	5,4	125	16,3	3,51	2,42-5,10	<0,001
>= 65 anys	67	11,8	107	18,9	1,76	1,26-2,45	0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	18	22,0	59	27,2	1,31	0,71-2,42	0,383
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	89	7,2	173	15,5	2,42	1,84-3,17	<0,001

L'antecedent de PAC confirmat radiològicament també va presentar una relació dosi-resposta amb el risc de PAC, en termes de temps des de la darrera PAC soferta i de nombre de PAC patides al llarg de la vida. En el primer cas, com més tard va ser l'antecedent de PAC menor era el risc (ajustat per edat, sexe i subprojecte) de tenir una nova pneumònia, amb una OR de 0,97 (0,96-0,99) per any transcorregut ($p = 0,008$), resultat semblant al d'antecedent de PAC en general vist anteriorment (OR = 0,98; IC = 0,97-0,99). Igualment, la variable de PAC confirmada radiològicament, també va presentar un efecte mantingut sobre el risc de pneumònia fins transcorreguts 2 anys des del darrer antecedent de PAC confirmada (Taula 4.4.5).

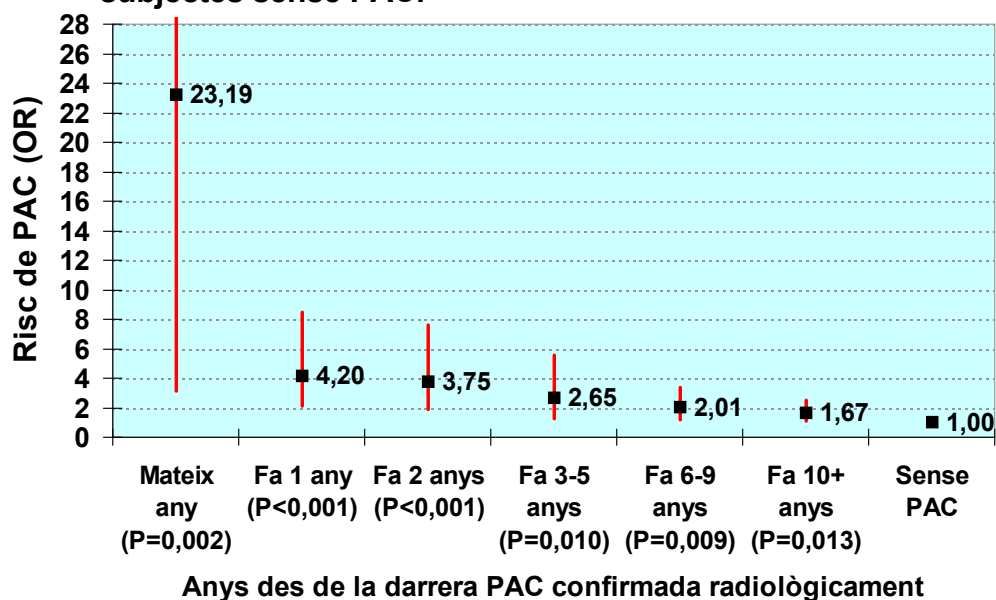
Taula 4.4.5 Risc de tenir una nova PAC segons els anys de la darrera pneumònia confirmada radiològicament*.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
PAC durant l'últim any	1	1,1	21	10,0	16,73	2,11-132,46	0,008
Fa 1 any	10	10,6	37	17,6	2,97	1,28-6,89	0,011
Fa 2 anys	10	10,6	32	15,2	2,11	0,90-4,91	0,085
Fa de 3 a 4 anys	10	10,6	23	11,0	1,27	0,52-3,07	0,603
Fa de 5 a 9 anys	22	23,4	38	18,1	1,26	0,63-2,50	0,517
Fa 10 anys o més	41	43,6	59	28,1	1		

*OR ajustades per edat, sexe i subprojecte

Quan es va repetir la mateixa anàlisi però incloent com a categoria de referència els subjectes sense PAC, es van observar uns resultats molts semblants als obtinguts amb les PAC sense confirmació radiològica. Així, l'antecedent de PAC confirmat radiològicament també va comportar un increment del risc d'una nova PAC independentment del moment en què es produïa l'antecedent (Figura 4.4.5).

Figura 4.4.5 Risc de tenir una nova PAC confirmada radiològicament segons els anys de la darrera pneumònia, amb relació als subjectes sense PAC.



L'antecedent de PAC confirmat radiològicament també va presentar una relació dosi-resposta en termes de nombre de PAC patides al llarg de la vida (Taula 4.4.6). El risc de PAC incrementava 1,96 (1,62-2,38) vegades per cada antecedent de PAC amb relació als que no en tenien ($p < 0,001$).

Taula 4.4.6 Nombre de PAC confirmades radiològicament.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
0 PAC	1219	91,9	1104	82,6	1		
1 PAC	94	7,1	179	13,4	2,10	1,62-2,73	<0,001
2 PAC	10	0,8	36	2,7	3,98	1,96-8,05	<0,001
3 PAC o més	3	0,2	17	1,3	6,26	1,83-21,41	0,003

4.5 Resum dels factors de risc de PAC relacionats amb els antecedents mèdics.

Els resultats obtinguts sobre els antecedents mèdics amb l'anàlisi bivariada es resumeixen en la Taula 4.5.1. Les variables presentades inclouen la totalitat de la mostra de l'estudi i van reflectir una associació significativa amb l'aparició de PAC, de manera que es van utilitzar com a factors de risc de PAC potencials per a l'anàlisi multivariada.

Taula 4.5.1 Factors de risc de PAC relacionats amb els antecedents mèdics segons l'anàlisi bivariada.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Ingressos hospitalaris, 5 anys	451	34,0	580	43,4	1,45	1,27-1,74	<0,001
Realització de broncoscòpia, 1 a.	13	1,0	27	2,0	2,09	1,07-4,06	0,031
Col·locació d'una sonda N-G, 1 a.	5	0,4	16	1,2	3,21	1,17-8,77	0,023
Anys amigdalectomia: 0-30 anys	36	2,8	61	4,8	1,70	1,12-2,59	0,014
31-40 anys	52	4,1	46	3,6	0,89	0,59-1,33	0,560
41-52 anys	46	3,6	42	3,3	0,92	0,60-1,40	0,682
53-83 anys	51	4,0	42	3,3	0,83	0,54-1,25	0,366
Sense extirpació	1081	85,4	1079	85,0	1		
Anys adenoïdectomia: 0-29 anys	21	1,6	36	2,8	1,73	1,00-2,98	0,048
30-43 anys	29	2,3	24	1,9	0,84	0,48-1,44	0,519
44-83 anys	26	2,0	33	2,6	1,28	0,76-2,16	0,351
Sense extirpació	1205	94,1	1194	92,8	1		
Nre. d'exploracions de vies altes el darrer any (variable ordinal)	---	---	---	---	1,27	1,04-1,56	0,021
Inf. resp. v.altes repetida: cap (darrer any)	879	66,8	744	56,3	1		879
alguna	447	33,7	592	44,4	1,57	1,35-1,84	<0,001
1	106	8,1	107	8,1	1,19	0,90-1,59	0,227
2	173	13,2	200	15,1	1,37	1,09-1,71	0,007
3	93	7,1	133	10,1	1,69	1,27-2,24	<0,001
4+	64	4,9	137	10,4	2,53	1,85-3,46	<0,001
Amigdalitis repetida en 1any	38	2,9	68	5,2	1,82	1,21-2,73	0,004
Inf. resp. vies altes, últims 31 d.	178	13,4	376	28,2	2,53	2,08-3,08	<0,001
Antecedent d'alguna PAC	157	11,9	313	23,6	2,28	1,85-2,81	<0,001
- 0 PAC	1172	88,4	1026	76,8	1		
- 1 PAC	134	10,1	240	18,0	2,05	1,63-2,57	<0,001
- 2 PAC	13	1,0	49	3,7	4,31	2,32-7,98	0,005
- 3 PAC o més	7	,5	21	1,6	3,43	1,45-8,09	0,002
Antecedent PAC confirmada Rx	107	8,1	232	17,4	2,39	1,88-3,05	<0,001
- 0 PAC	1219	91,9	1104	82,6	1		
- 1 PAC	94	7,1	179	13,4	2,10	1,62-2,73	<0,001
- 2 PAC	10	0,8	36	2,7	3,98	1,96-8,05	<0,001
- 3 PAC o més	3	0,2	17	1,3	6,26	1,83-21,41	0,003

4.6 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els antecedents mèdics.

El nombre de subjectes del model multivariat parcial va ser de 2.485 (el 93,4% del total), amb 1.241 controls (85 de menys del total) i 1.244 casos (92 de menys del total). El nombre de variables finalment incloses va ser de 6 (Taula 4.6.1).

Taula 4.6.1 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els antecedents mèdics.

	B	Error típic	Wald	g.ll.	Valor p	OR	IC 95%	
							Inferior	Superior
Ingrés hospitalari, últims 5 anys	,370	,086	18,530	1	,000	1,448	1,223	1,714
Anys amigdalectomia: Sense extirpació			6,954	4	,138			
0-30 anys	,538	,224	5,773	1	,016	1,712	1,104	2,656
31-40 anys	-,066	,215	,095	1	,758	,936	,614	1,427
41-52 anys	-,043	,225	,037	1	,848	,958	,616	1,489
53-83 anys	-,200	,224	,801	1	,371	,819	,528	1,269
Amigdalitis purulenta, darrer any	,484	,219	4,898	1	,027	1,622	1,057	2,489
Infecció respiratòria alta, últims 31 d.	,877	,107	66,572	1	,000	2,404	1,947	2,968
PAC al llarg de la vida	,369	,167	4,884	1	,027	1,446	1,043	2,006
Nre. de PAC confirmades amb raigs X	,365	,142	6,582	1	,010	1,440	1,090	1,902
Constant	-,461	,061	56,378	1	,000	,631		

Nombre de subjectes inclosos en el model: 2485 (93,4%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: $p = 0,828$. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,638 (IC 95%: 0,617-0,660).

En el model s'inclou l'ingrés hospitalari els darrers 5 anys, variable que competia amb el nombre d'ingressos que finalment es va excloure. De les exploracions mèdiques, només l'amigdalectomia els últims 30 anys es va mantenir estadísticament significativa en el model multivariat parcial. La broncoscòpia no va entrar en el model pel petit nombre de subjectes que l'havien fet, tot i tenir una OR ajustada d'1,74 (0,83-3,66; $p = 0,141$). El sondatge nasogàstric no va entrar al model però forçant-hi l'entrada va obtenir una estimació del risc elevada: 2,14; 0,74-6,13; $p = 0,159$. En

relació amb les infeccions respiratòries altes repetides el darrer any, només l'amigdalitis purulenta va aconseguir mantenir-se al model parcial, en detriment de la resta de variables. Els possibles motius que explicarien aquest fet serien:

- Que l'amigdalitis purulenta és el tipus d'infecció que explica millor el risc de PAC del conjunt d'infeccions respiratòries altes.
- Que la presència en el model de la variable d'infecció respiratòria alta els últims 31 dies encaixa millor que la d'infeccions respiratòries altes repetides el darrer any. De fet, la infecció respiratòria alta els últims 31 dies va obtenir la major OR de tots els factors relacionats amb els antecedents mèdics (OR = 2,44; IC = 1,99-2,99).

L'antecedent de PAC al llarg de la vida també es va mantenir al model parcial, deixant fora l'antecedent de PAC confirmat radiològicament, però permetent l'entrada de la variable "Nombre de PAC confirmades radiològicament", com a variable indicadora de la intensitat d'exposició d'aquest factor. Per aquest motiu l'antecedent de PAC va passar d'una OR bivariada de 2,28 (1,85-2,81) a una OR ajustada en el model parcial de només 1,51 (1,10-2,07). Alhora, el nombre de PAC confirmades radiològicament va disminuir l'OR bivariada d'1,96 (1,62-2,38) a 1,40 (1,06-1,83).

RESULTATS - III

Antecedents patològics

5. Antecedents patològics

5.1 Diabetis

La diabetis en la població control de l'estudi va tenir una prevalença estimada de l'11,9% mentre que en els casos va ser del 14,4% ($p = 0,062$). Entre els diabètics el 60,1% dels controls seguien algun tractament farmacològic, mentre que en els casos era el 70,3%. La màxima diferència, doncs, entre els casos i els controls es va observar en la categoria "Diabetis amb tractament farmacològic", ja fos per presa d'antidiabètics orals o insulina (Taula 5.1.1).

Taula 5.1.1 Presència de diabetis en els casos i controls de l'estudi i tipus de tractament dut a terme.

	Control		Cas	
	N	%	N	%
Sí:	158	11,9	192	14,4
- Sense tractament farmacològic	59	4,4	53	4,0
- Amb tractament farmacològic:	95	7,2	135	10,1
▪ Antidiabètics orals	66	5,0	90	6,7
▪ Pren o prenia insulina	29	2,2	45	3,4
▪ NS/NC	4	0,3	4	0,3
No	1167	88,1	1144	85,6

En termes de risc de PAC la diabetis en general s'associava a una OR d'1,24 i quan es tenia en compte la diabetis tractada farmacològicament a una OR d'1,45 (Taula 5.1.2).

Taula 5.1.2 Diabetis segons tipus de tractament dut a terme i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense diabetis	1167	88,3	1144	85,9	1		0,025
Diabetis sense tractament farmacològic	59	4,5	53	4,0	0,92	0,63-1,34	0,652
Diabetis amb tractament farmacològic	95	7,2	135	10,1	1,45	1,10-1,91	0,008

Atès el major risc de la diabetis tractada i la major validesa d'aquesta categoria per a mesurar la diabetis, a partir de l'entrevista amb el subjecte es va fer l'anàlisi estratificada amb la variable dicotòmica "Diabetis tractada farmacològicament" (Taula 5.1.3).

Taula 5.1.3 Diabetis tractada farmacològicament i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense diabetis o diabetis sense tractament farmacològic	1226	92,8	1196	89,9	1,46	1,11-1,92	0,007
Diabetis amb tractament farmacològic	95	7,2	135	10,1			
Anàlisi estratificada:							
Home	52	7,5	86	12,2	1,75	1,21-2,54	0,003
Dona	43	6,8	49	7,8	1,21	0,77-1,89	0,404
<65 anys	18	2,4	26	3,4	1,46	0,78-2,71	0,234
>= 65 anys	76	13,5	109	19,4	1,52	1,11-2,10	0,010
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	17	20,7	41	19,0	0,95	0,50-1,82	0,883
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	78	6,3	94	8,4	1,50	1,09-2,08	0,014

El risc de PAC en els diferents estrats analitzats es va presentar amb un comportament una mica diferent, cosa que va suggerir que la diabetis podria tenir un efecte diferenciat segons el sexe, l'edat o la patologia bronquial del subjecte. Era destacable el risc associat als homes en comparació amb les dones, en les quals no era significatiu. Tampoc es va observar risc significatiu de PAC en els subjectes joves o amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema.

Finalment, entre els pacients amb diabetis tractada farmacològicament es va analitzar si hi havia una relació amb el **temps en anys des del diagnòstic** i el risc de PAC. La hipòtesi a comprovar era que com més anys d'exposició a la diabetis major seria el risc de PAC associat. Aquesta hipòtesi no es va confirmar en una primera anàlisi amb els anys de la diabetis entre els casos i els controls, ja que es va observar una distribució semblant (Taula 5.1.4).

Taula 5.1.4 Durada en anys del diagnòstic de diabetis tractada farmacològicament dels casos i controls de l'estudi.

	Control	Cas
N	83	121
Mitjana	10,5	10,5
Desviació est.	9,6	11,0
Mediana	9,0	7,0
Mínim	0	0
Màxim	49	79

Prova de Mann-Whitney entre casos i controls p = 0,769.

En una segona anàlisi es va calcular el risc de PAC segons el temps de la diabetis, aquest últim categoritzat en tercils (Taula 5.1.5). Amb relació als subjectes sense diabetis tractada, hi va haver un major risc de PAC durant els primers 4 anys del diagnòstic de la diabetis tractada. Els diabètics amb més de 4 anys de la malaltia no van presentar un risc significatiu de PAC.

Taula 5.1.5 Durada en anys del diagnòstic de diabetis tractada farmacològicament i risc de PAC amb relació als subjectes sense diabetis.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense diabetis tractada	1227	93,7	1199	90,8	1		
13 anys o més	28	2,1	37	2,8	1,35	0,82-2,22	0,234
5-12 anys	28	2,1	37	2,8	1,35	0,82-2,22	0,234
0-4 anys	27	2,1	47	3,6	1,78	1,10-2,88	0,018

5.2 Malalties del cor

La insuficiència cardíaca en els casos de PAC es va observar quasi el doble que en els controls, i es va associar amb un increment del risc de PAC del 81% (Taula 5.2.1). Aquest risc es va mantenir en tots els estrats de sexe i edat (exceptuant els menors de 65 anys on òbviament hi havia molt pocs casos), i en els pacients sense broncopatia.

Taula 5.2.1 Insuficiència cardíaca i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	65	4,9	114	8,6	1,81	1,33-2,49	<0,001
No	1260	95,1	1218	91,4			
Anàlisi estratificada:							
Home	32	4,6	58	8,2	1,98	1,25-3,14	0,003
Dona	33	5,2	56	8,9	1,92	1,20-3,06	0,006
<65 anys	5	0,7	11	1,4	2,25	0,78-6,52	0,136
>= 65 anys	60	10,6	103	18,3	1,93	1,36-2,73	<0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	16	19,5	38	17,7	1,02	0,51-2,03	0,960
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	49	3,9	76	6,8	2,00	1,34-2,93	<0,001

Si es té en compte que en l'apartat del qüestionari sobre hàbits medicamentosos es va preguntar sobre l'ús de digoxina i diürètics, es va poder matisar la variable **“Insuficiència cardíaca segons si havia estat o no tractada amb aquests medicaments”** (Taula 5.2.2). Tant en la insuficiència cardíaca no tractada com en la tractada, el percentatge de casos va ser lleugerament superior al dels controls. El risc de PAC va ser però no significatiu en la insuficiència cardíaca no tractada, mentre que augmentava a 2,25 (1,49-3,41) quan s'acompanyava de tractament. Com que els 3 factors analitzats (insuficiència cardíaca, digoxina i diürètics) s'han identificat en la literatura mèdica com a factors de risc de PAC potencials, caldrà veure els resultats de la regressió logística multivariada al final d'aquest apartat per discernir l'efecte independent de cadascuna de les variables.

Taula 5.2.2 Insuficiència cardíaca tractada i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense insuficiència cardíaca	1260	95,1	1218	91,4	1		
Insuficiència cardíaca no tractada	31	2,3	40	3,0	1,34	0,83-2,15	0,234
Insuficiència cardíaca tractada	34	2,6	74	5,6	2,25	1,49-3,41	<0,001

El **temps des del diagnòstic de la insuficiència cardíaca** fins al diagnòstic per als casos, o fins al de l'entrevista per als controls, va tenir una distribució semblant. La mediana d'anys va ser de 5 (rang de 0-62) en els casos, mentre que va ser de 6 (0-30) en els controls ($p = 0,432$). Aquests resultats anaven en contra de la hipòtesi de que a més anys de la malaltia més gran seria el risc de PAC.

Per continuar indagant aquesta hipòtesi es va calcular el risc de PAC per als tercils de temps d'insuficiència cardíaca (Taula 5.2.3). En termes de percentatges es va observar una tendència a haver-hi més casos que controls en els tercils inferiors de durada de la insuficiència cardíaca. D'aquesta manera, quan el diagnòstic era més recent, el risc de PAC tendia a ser lleugerament més gran.

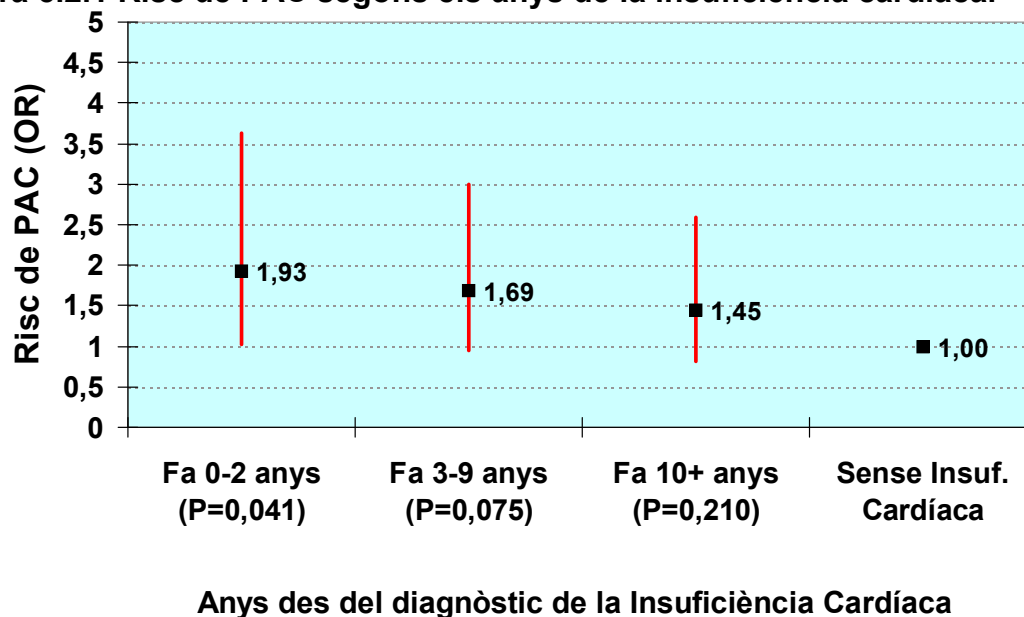
Taula 5.2.3 Durada del diagnòstic d'insuficiència cardíaca i risc de PAC*.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
10 anys o més	20	37,0	28	32,2	1		
3-9 anys	19	35,2	31	35,6	1,16	0,48-2,78	0,741
0-2 anys	15	27,8	28	32,2	1,34	0,54-3,33	0,528

* OR ajustades per edat, sexe i subprojecte.

Si es prenen com a categoria de referència els subjectes amb funció cardíaca normal, els resultats van ser semblants (Figura 5.2.1). En aquest cas, però, els pacients amb antecedent d'insuficiència cardíaca de fins a 9 anys d'evolució tenien un risc de PAC més gran estadísticament significatiu.

Figura 5.2.1 Risc de PAC segons els anys de la insuficiència cardíaca.



L'anàlisi bivariada de la **valvulopatia** va mostrar una diferència absoluta de percentatges d'1,8% a favor dels casos de PAC, que es van situar en una prevalença del 4,4% (Taula 5.2.4). En termes de risc, l'OR va ser d'1,70 i en els diferents estrats analitzats es va presentar una mica diferent: més gran en les dones (1,97) que en els homes (1,57); més gran en els subjectes joves (3,30) que en els grans (1,44), i més gran en els pacients amb bronquitis/MPOC/emfisema (OR sense poder-se calcular perquè hi havia una casella amb zero efectius).

Taula 5.2.4 Valvulopatia i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	35	2,6	59	4,4	1,70	1,11-2,61	0,014
No	1288	97,4	1274	95,6			
Anàlisi estratificada:							
Home	19	2,7	29	4,1	1,57	0,87-2,85	0,135
Dona	16	2,5	30	4,8	1,97	1,06-3,68	0,033
<65 anys	6	0,8	19	2,5	3,30	1,30-8,33	0,012
>= 65 anys	29	5,1	40	7,1	1,44	0,88-2,35	0,153
Bronq. cròn./MPOC/emfis. Sí	0	0,0	14	6,5	-	-	0,013*
Bronq. cròn./MPOC/emfis. No	35	2,8	45	4,0	1,53	0,97-2,41	0,068

* Prova exacta de Fisher

El temps des del diagnòstic de la valvulopatia va presentar poques diferències entre els casos i els controls (Taula 5.2.5).

Taula 5.2.5 Temps des del diagnòstic de la valvulopatia.

	Control	Cas	Total
N	29	50	79
Mitjana	10,00	10,62	10,39
Desviació est.	15,60	14,37	14,74
Mediana	4,00	4,50	4,00
Mínim	,00	,00	,00
Màxim	64,00	65,00	65,00

Prova de Mann-Whitney, p = 0,570.

L'anàlisi del risc de PAC segons els tercils de temps de diagnòstic de la valvulopatia tampoc va mostrar una tendència a un risc més gran amb els anys d'antiguitat de la valvulopatia (Taula 5.2.6).

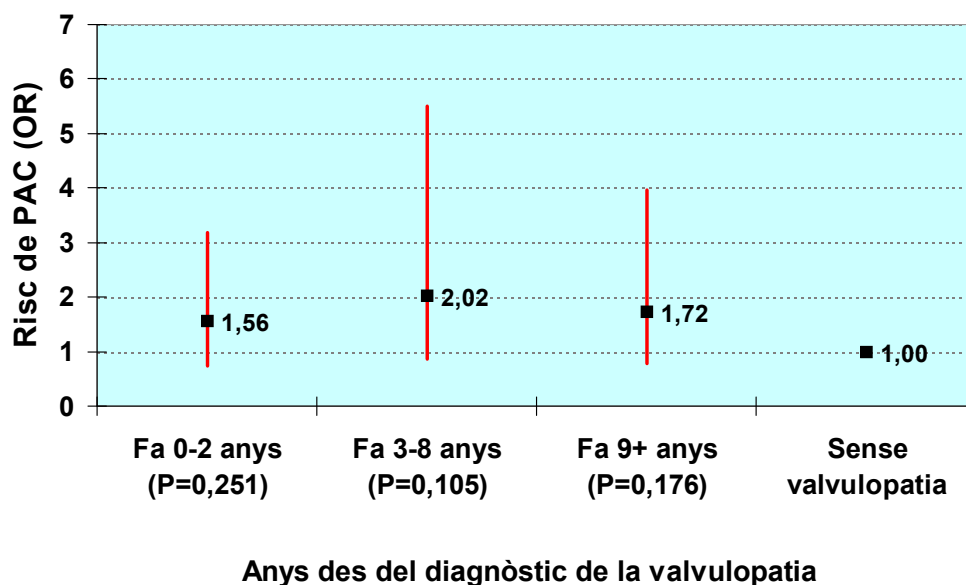
Taula 5.2.6 Anys des del diagnòstic de la valvulopatia i risc de PAC*.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
0-2 anys	11	37,9	17	34,0	1		
3-8 anys	8	27,6	16	32,0	1,59	0,47-5,36	0,457
9 anys o més	10	34,5	17	34,0	0,70	0,21-2,39	0,570

* OR ajustades per edat, sexe i subprojecte

I, finalment, quan en l'anàlisi es va considerar tota la mostra de l'estudi, amb la categoria de referència dels subjectes sense valvulopatia, tampoc es va observar una associació entre el risc de PAC i els anys de diagnòstic de la valvulopatia (Figura 5.2.2).

Figura 5.2.2 Risc de PAC segons els terçils de temps (en anys) amb el diagnòstic de valvulopatia, respecte als subjectes sense valvulopatia.



La **malaltia arterial coronària** es va manifestar en 76 controls i 80 casos, i va presentar una proporció molt igual: 5,7% vs. 6,0% respectivament. Això va fer que no hi hagués cap associació amb el risc de PAC (Taula 5.2.7).

Taula 5.2.7 Malaltia arterial coronària.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	76	5,7	80	6,0	1,05	0,76-1,45	0,782
No	1249	94,3	1256	94,0			

Atesa la importància de la malaltia arterial coronària en la literatura sobre factors de risc de PAC, es va prosseguir l'anàlisi malgrat haver observat un resultat no significatiu. En tots els estrats de subjectes els resultats van ser igualment negatius: en homes (OR = 1,09; IC = 0,72-1,64), en dones (OR = 1,03; IC = 0,56-1,86), en menors de 65 anys (OR = 0,89; IC = 0,35-2,23) i en majors de 65 anys (OR = 1,10; IC = 0,76-1,57). Un 7,3% (n = 6) dels controls

amb broncopatia va manifestar tenir malaltia arterial coronària mentre que en els casos ho va fer un 12,4% (n = 27). Aquesta diferència de percentatges es va traduir en una OR de 2,12 (IC = 0,81-5,51; p = 0,124). En els pacients sense broncopatia es va tornar a observar un risc de PAC semblant a l'estimat per a tota la mostra (OR = 0,90; IC = 0,62-1,32). Per acabar, es va analitzar el risc de PAC segons els anys de durada de la malaltia arterial coronària agrupats en tercils. En cap categoria d'antiguitat de la malaltia es va observar un risc de PAC significatiu.

Una perspectiva d'anàlisi global del risc de PAC relacionat amb les **malalties cardíques en general** va consistir a tenir en compte el nombre de malalties cardíques que presentaven els subjectes. Així, en la mostra de l'estudi un 2,2% dels controls tenia 2 o més malalties cardíques, mentre que en els casos era un 4,1% (Taula 5.2.8). Tenir alguna de les 3 malalties del cor estudiades es va associar amb una OR d'1,39 amb relació a no tenir-ne cap. Si se'n tenia 1 de sola l'OR era d'1,25, i si se'n tenia 2, el risc augmentava a 2,11.

Taula 5.2.8 Nombre de malalties cardíques i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No	1185	89,4	1146	85,8	1		
Alguna:	141	10,6	190	14,2	1,39	1,10-1,76	0,005
- 1	112	8,4	135	10,1	1,25	0,96-1,62	0,101
- 2	23	1,7	47	3,5	2,11	1,28-3,50	0,004
- 3	6	0,5	8	0,6	1,38	0,48-3,99	0,553

5.3 Malalties cròniques de l'aparell respiratori

Atesa la importància de les **malalties respiratòries cròniques** en l'etiopatogènia de les pneumònies, aquest estudi hi va fer un èmfasi especial, i els va dedicar en el qüestionari un important nombre de preguntes. Com a resultat es van poder classificar els subjectes de l'estudi en funció dels 9 tipus de malalties respiratòries cròniques següents:

MALALTIES RESPIRATÒRIES CRÒNIQUES ESTUDIADES:

- 1) **Bronquitis crònica**
- 2) **Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)**
- 3) **Emfisema**
- 4) **Asma**, ja fos clínicament simptomàtic o amb diagnòstic mèdic establert
- 5) **Bronquièctàsis**
- 6) **Fibrosi pulmonar**: sarcoïdosi, fibrosi quística, fibrosi pulmonar, silicosi
- 8) **Tuberculosi (TBC)** pulmonar no activa
- 9) **Altres malalties respiratòries cròniques**: seqüeles radiològiques, pústula pulmonar, nòdul pulmonar, pneumotòrax, paquipleuritis, broncopatia sense especificar i malaltia respiratòria de què no sap el nom.

En aquest llistat no es va incloure el càncer de pulmó ja que, per les seves particularitats, s'estudiarà amb la resta de càncers.

D'aquesta informació recollida, es podia deduir que en la pràctica assistencial els pacients respiratoris crònics podien tenir més d'una afecció respiratòria al mateix temps, de diferent naturalesa i, per tant, amb diferent potencial d'acció sobre l'aparició d'una PAC. Així doncs, abans de presentar l'efecte específic de

cadascuna d'aquestes malalties respiratòries sobre el risc d'ocurrència de la PAC, es van estudiar 2 possibles patrons clínics diferents:

- patrons “purs” en que els pacients sols tenen una malaltia respiratòria, i per tant poden tenir un únic mecanisme causal de PAC.
- patrons “mixtos” en que els pacients presenten 2 o més tipus de malalties respiratòries diferents que actuen alhora en el desenvolupament d'una PAC, possiblement a través de diversos mecanismes causals que poden interaccionar entre si.

A l'efecte de simplificació la bronquitis crònica, la MPOC i l'emfisema es van considerar sota el mateix patró clínic de malaltia respiratòria crònica, motiu pel qual es van agrupar com una única variable. Igualment, d'acord amb el nombre de pacients observat, es van definir fins a 6 malalties respiratòries diferents que un mateix subjecte podia presentar: 1) bronquitis crònica/MPOC/emfisema, 2) asma, 3) bronquièctàsis, 4) fibrosi pulmonar, 5) TBC pulmonar i 6) altres malalties respiratòries cròniques.

L'anàlisi d'aquestes malalties respiratòries cròniques va mostrar la gran importància en l'ocurrència de la PAC amb una magnitud del risc general de 2,54 (2,14-3,03; Taula 5.3.1).

Taula 5.3.1 Nombre de malalties respiratòries cròniques i risc de PAC.

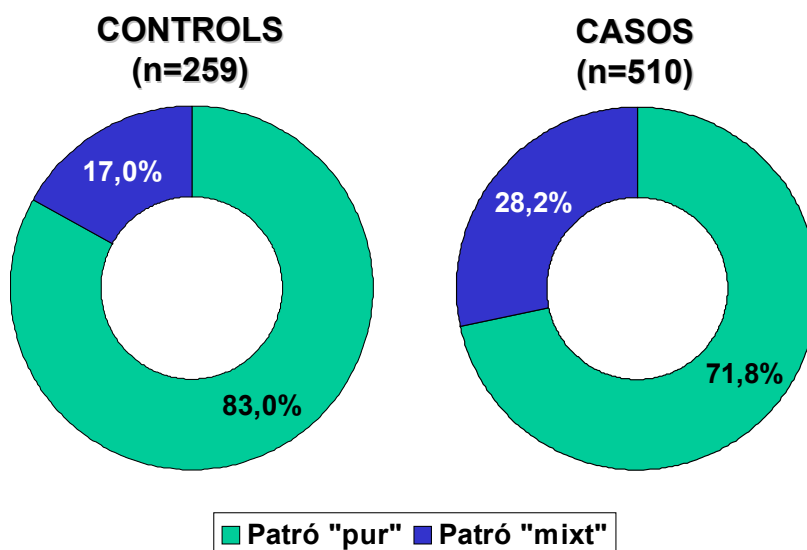
	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Cap	1067	80,5	826	61,8	1		<0,001
Alguna:	259	19,5	510	38,2	2,54	2,14-3,03	<0,001
- 1	215	16,2	366	27,4	2,20	1,82-2,66	<0,001
- 2	44	3,3	135	10,1	3,96	2,79-5,64	<0,001
- 3	0	0,0	9	0,7	-	-	-

Un 27,4% dels casos va presentar un patró “pur” de malaltia respiratòria crònica, mentre que en els controls va ser tan sols un 16,2%. El patró “mixt”

(combinació de 2 o fins i tot 3 malalties respiratòries) es va observar en un 10,8% dels casos i en un 3,3% dels controls. El patró “pur” es va associar a un risc de PAC de 2,54 (2,14-3,03), i el patró “mixt” a un risc de 3,96 (2,79-5,64) o més.

Cal tenir en compte que els percentatges anteriors corresponen al total de casos i controls de l'estudi i poden no expressar suficientment bé la magnitud real del patró mixt de les malalties respiratòries. Si ens atenem només als pacients amb malalties respiratòries els percentatges mostren millor la seva distribució mixta (Figura 5.3.1).

Figura 5.3.1 Percentatge de malalties respiratòries cròniques “pures” i “mixtes” entre els casos i els controls de l'estudi.



Finalment, si es comparava el percentatge de presentació “mixta” entre els diferents tipus de malaltia respiratòria crònica s’observaven resultats força diferenciats (Taula 5.3.2). En totes les malalties, però, la presentació “mixta” sempre va ser molt més important en els casos de PAC que en els controls.

Així, la bronquièctàsi va ser la patologia que més es combinava amb la resta de malalties respiratòries (90,9%), seguit del grup Altres malalties (80,0%), el grup Bronquitis crònica/MPOC/emfisema (62,2%) i la Fibrosi pulmonar (40,0%). Contràriament, l'asma es va presentar com la patologia amb menys percentatge "mixt" (un 33,9% dels asmàtics).

Taula 5.3.2 Tipus de malalties respiratòries cròniques segons la presentació aïllada o combinada.

		Control			Cas		
		Número de malalties respiratòries cròniques			Número de malalties respiratòries cròniques		
		Cap	1	2	Cap	1	2
Bronq.cròn, MPOC, enfisema	N	42	40	82	126	9	
	%	51,2	48,8	37,8	58,1	4,1	
Asma	N	150	40	248	121	6	
	%	78,9	21,1	66,1	32,3	1,6	
Bronquiectàsies	N	1		1	7	3	
	%	100,0		9,1	63,6	27,3	
Fibrosi pulmonar	N			3	2		
	%			60,0	40,0		
TBC pulmonar no activa	N	21	7	31	12	7	
	%	75,0	25,0	62,0	24,0	14,0	
Altres malalties respiratòries cròniques	N	1	1	1	2	2	
	%	50,0	50,0	20,0	40,0	40,0	

Atesa la freqüència del patró "mixt" de les malalties respiratòries cròniques, era important conèixer amb quines combinacions entre si es presentaven. Com es pot veure en la Taula 5.3.3 les combinacions més freqüents van ser les formades per les malalties numèricament més grans, com la bronquitis crònica/MPOC/emfisema més l'asma o la TBC, o l'asma més la TBC. Com a resum es podria concloure que el 96% dels controls i el 93% dels casos amb patologia respiratòria crònica es definien per 4 malalties o grups de malalties respiratòries cròniques. Per ordre de freqüència eren: 1) Asma (simptomàtic o diagnosticat), 2) Bronquitis crònica/MPOC/emfisema+Asma (MPOC amb

hiperreactivitat bronquial), 3) Bronquitis crònica/MPOC/emfisema i 4) TBC pulmonar no activa (Taula 5.3.4).

Taula 5.3.3 Distribució de les diferents combinacions de malalties respiratòries cròniques.

	Control	Cas
1 malaltia respiratòria crònica	215	366
- Bronq. cròn./MPOC/emfisema	42	82
- Asma	150	248
- Bronquiectàsis	1	1
- Fibrosi pulmonar	0	3
- TBC pulmonar no activa	21	31
- Altres malalties respiratòries cròniques	1	1
2 malalties respiratòries cròniques	44	135
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Asma	36	113
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Bronquiectàsis	0	5
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Fibrosi	0	1
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+TBC	4	6
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Altres malalt. respirat.	0	1
- Asma + Bronquiectàsis	0	2
- Asma+Fibrosi	0	1
- Asma+TBC	3	5
- Asma+Altres malalt. respirat.	1	0
- TBC+Altres malalt. respirat.	0	1
3 malalties respiratòries cròniques	0	9
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Asma+Bronquiectàsis	0	1
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Asma+TBC	0	5
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+Bronquiectàsis+TBC	0	1
- Bronq. c./MPOC/emfis.+Bronquiectàsis+Altres m.respir.	0	1
- Bronq. cròn./MPOC/emfis.+TBC+Altres m.respir.	0	1

Taula 5.3.4 Distribució de les combinacions principals de malalties respiratòries cròniques i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense m. respirat. cròniques	1067	80,5	826	61,8	1		<0,001
Bronq. cròn./MPOC/emfisema	42	3,2	82	6,1	2,52	1,72-3,70	<0,001
Asma	150	11,3	248	18,6	2,14	1,71-2,67	<0,001
TBC pulmonar no activa	21	1,6	31	2,3	1,91	1,09-3,34	0,024
MPOC i hiperreactivitat bronq. ¹	36	2,7	113	8,5	4,06	2,76-5,96	<0,001
Resta de m. respirat. cròniques ²	10	0,8	36	2,7	4,65	2,29-9,43	<0,001

¹ Bronquitis crònica i/o MPOC i/o emfisema, i Asma.

² Inclou la resta de malalties, aïllades o combinades entre si o amb les anteriors malalties respiratòries.

Les 4 malalties o grups de malalties respiratòries cròniques més importants van tenir un comportament diferent sobre el risc de PAC. L'asma aïllat, la malaltia respiratòria més freqüent, s'associava a un risc de PAC d'una magnitud

semblant a la bronquitis crònica/MPOC/emfisema aïllats i a la TBC aïllada. Però la broncopneumopatia amb hiperreactivitat bronquial, el segon grup de malalties respiratòries més freqüent, s'associava a un risc de PAC molt elevat, amb una OR de 4,06 (2,76-5,96). D'altra banda el grup "Resta de malalties respiratòries cròniques", que incloïa algunes malalties aïllades (bronquiècàsis, fibrosi pulmonar) però sobretot combinacions de 2 o 3 malalties respiratòries, i que tenia la prevalença més baixa, també s'associava a un risc de PAC molt elevat, amb una OR de 4,65 (2,29-9,43). Els resultats evidencien, doncs, que el patró "mixt" de malalties respiratòries s'acompanya de major risc de PAC que cada patologia per separat.

A continuació es farà una anàlisi bivariada de cada malaltia respiratòria per separat, però és evident que serà l'anàlisi multivariada parcial de tot el conjunt de malalties respiratòries alhora la que mostrarà quina té un efecte independent més important sobre el risc de PAC.

5.3.1 Bronquitis crònica, MPOC i emfisema

Tal com es pot veure en el qüestionari de l'estudi (Annex 4) aquestes tres patologies tenien uns criteris diferents:

- La bronquitis crònica requeria la confirmació per part del pacient de la seva definició clínica.
- La MPOC requeria que el pacient que afirmava ser bronquític crònic assegurés el diagnòstic de MPOC amb espirometria o aportés un informe mèdic que ho confirmés.
- L'emfisema es va extreure de la pregunta oberta sobre "Altres malalties respiratòries cròniques diagnosticades".

En la Taula 5.3.1.1 es mostra l'associació elevada amb l'aparició de PAC, tant de la bronquitis crònica com de la MPOC, que quasi triplicava el risc amb relació als subjectes no malalts. L'emfisema però no va mostrar una associació amb la PAC.

Taula 5.3.1.1 Risc de PAC associat amb la bronquitis crònica, MPOC i emfisema.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Bronquitis crònica: No	1241	93,9	1119	83,8	1		
Sí	81	6,1	216	16,2	2,96	2,26-3,87	<0,001
MPOC: No	1289	97,5	1241	93,0	1		
Sí	33	2,5	94	7,0	2,96	1,98-4,43	<0,001
Bronq Cròn No	1241	93,9	1119	83,8	1		
i MPOC: Bronquitis crònica	48	3,6	122	9,1	2,82	2,00-3,97	<0,001
MPOC	33	2,5	94	7,0	3,16	2,12-4,74	<0,001
Emfisema: No	1321	99,6	1330	99,6	1		
Sí	5	0,4	6	0,4	1,19	0,36-3,92	0,772

Com hem dit, totes 3 patologies es van considerar com un mateix patró clínic de malaltia respiratòria crònica, motiu pel qual es van estudiar conjuntament. En la Taula 5.3.1.2 es presenten els resultats que són semblants als observats per a cada malaltia separatament (excepte l'emfisema). L'anàlisi estratificada confirma aquesta associació important amb el risc de PAC en tots els grups d'edat i sexe.

Taula 5.3.1.2 Risc de PAC associat al conjunt de malalts amb bronquitis crònica, MPOC i emfisema

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	82	6,2	217	16,2	2,94	2,25-3,84	<0,001
No	1244	93,8	1119	83,8			
Anàlisi estratificada:							
Home	61	8,8	156	22,1	3,19	2,30-4,43	<0,001
Dona	21	3,3	61	9,7	3,19	1,91-5,34	<0,001
<65 anys	20	2,7	71	9,2	3,83	2,29-6,42	<0,001
>= 65 anys	62	10,9	146	25,8	2,95	2,12-4,11	<0,001

L'associació de la bronquitis crònica amb la PAC també es va poder analitzar pel tipus de bronquitis i pels anys del diagnòstic. El **tipus de bronquitis crònica** va presentar diferències importants del risc de PAC (Taula 5.3.1.3): la menor OR va associar-se a la bronquitis simple i amb sibilàncies, i la més gran a la mixta i sobretot a la hipersecretiva, aquesta última amb una OR de 5,27 (1,79-15,53).

Taula 5.3.1.3 Tipus de bronquitis crònica.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense bronquitis crònica	1241	94,6	1119	84,8	1		<0,001
Simple (sols tos i expectoració)	37	2,8	73	5,5	2,19	1,46-3,28	<0,001
Amb hipersecreció (>30cc/dia)	4	0,3	19	1,4	5,27	1,79-15,53	0,003
Amb sibilàncies	13	1,0	33	2,5	2,82	1,47-5,38	0,002
Mixta (hipersecreció+sibilàncies)	17	1,3	76	5,8	4,96	2,91-8,44	<0,001

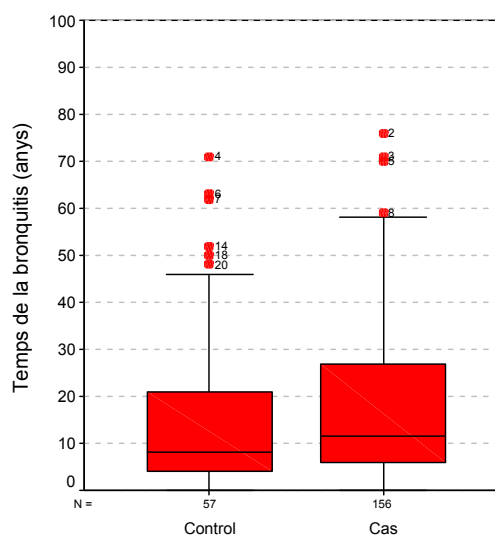
Pel que fa als **anys des del diagnòstic de bronquitis crònica**, els casos tenien 4 anys més de mediana que els controls, si bé les diferències no van ser estadísticament significatives per la forta dispersió de la variable (Taula 5.3.1.4 i Figura 5.3.1.1).

Taula 5.3.1.4 Temps de la bronquitis crònica (anys).

	Control	Cas	Total
N	57	156	213
Mitjana	16,65	18,02	17,65
Desviació típ.	18,30	16,27	16,80
Mediana	8,00	11,50	10,00
Mínim	,00	,00	,00
Màxim	71,00	76,00	76,00

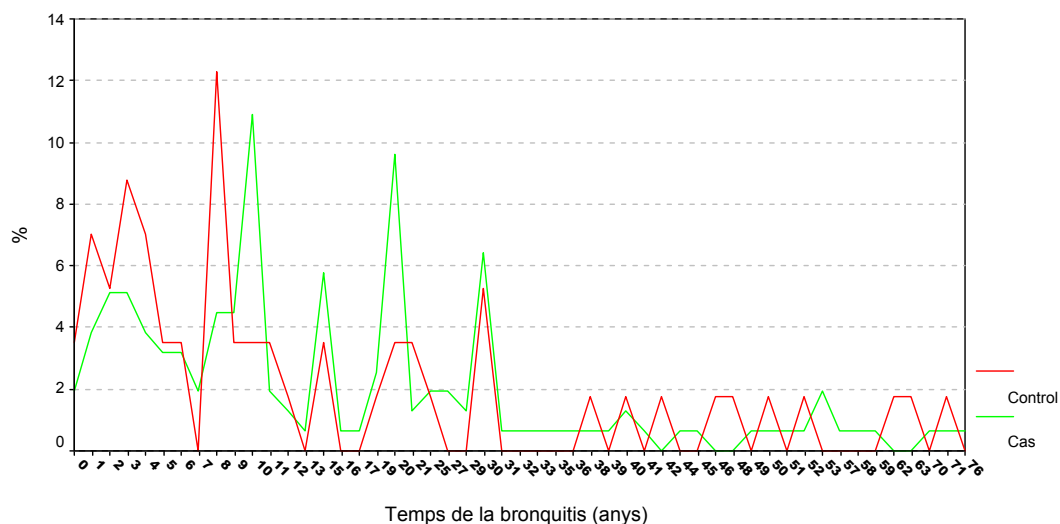
Prova de Mann-Whitney, p = 0,152

Figura 5.3.1.1 Distribució del temps de la bronquitis crònica.



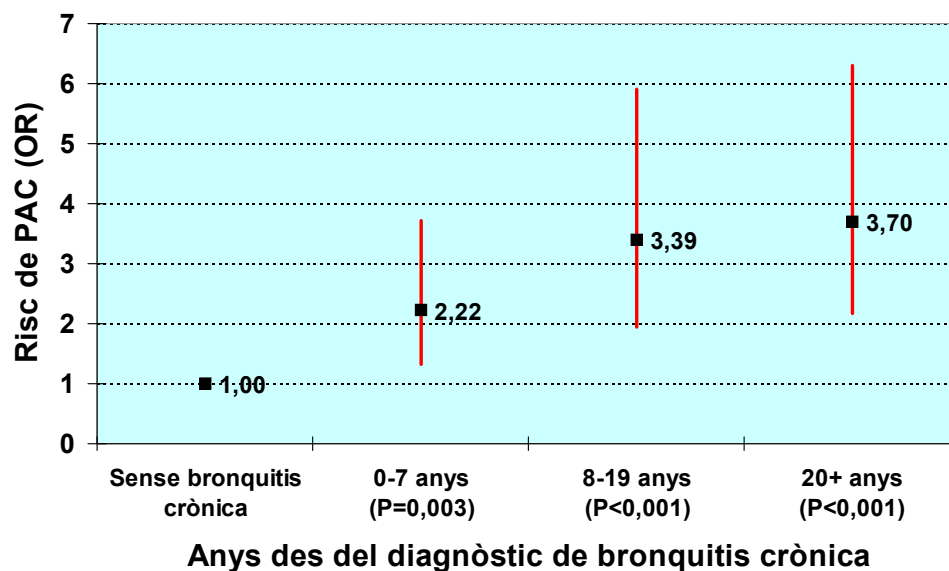
La distribució percentual dels casos i controls segons els anys d'antigüitat de la bronquitis crònica va mostrar un major predomini de casos amb més anys de bronquitis, principalment amb més de 9 anys de diagnòstic (Figura 5.3.1.2).

Figura 5.3.1.2 Distribució del casos i controls segons el temps de la bronquitis crònica



La categorització del temps del diagnòstic de bronquitis crònica en tercils va permetre analitzar des d'una altra perspectiva la seva associació amb el risc de PAC. Entre els pacients amb bronquitis crònica es va observar un lleuger increment del risc de PAC amb els anys d'antigüitat de la malaltia sense assolir la significació estadística (resultats no presentats). Si s'utilitzaven com a categoria de referència els subjectes sense bronquitis, es va observar que com més anys d'antigüitat de la bronquitis crònica més gran era el risc de PAC (test de tendència lineal: OR = 1,69; IC = 1,46-1,97; $p < 0,001$; Figura 5.3.1.3).

Figura 5.3.1.3 Anys des del diagnòstic de la bronquitis crònica i risc de PAC amb relació als subjectes sense la malaltia.



5.3.2 Asma

L'asma es va preguntar als subjectes de l'estudi amb 2 preguntes consecutives de menor i major validesa respectivament. La primera, anomenada **asma clínic simptomàtic**, utilitzava les preguntes estàndard sobre episodis de símptomes clínics d'asma (tos i sibilàncies) l'últim any⁵⁹. La segona, anomenada **asma diagnosticat**, es restringia als que havien contestat afirmativament a la primera, i exigia tenir un informe mèdic que confirmés el diagnòstic. Havien pres tractament inhalat el darrer any el 20,3% dels asmàtics simptomàtics i el 75,2% dels asmàtics diagnosticats. En la Taula 5.3.2.1 es presenta l'associació d'aquestes variables, soles i combinades, amb el risc de PAC. Va destacar l'asma diagnosticat perquè, tot i ser molt menys prevalent, es va associar al risc de PAC de manera més forta.

Taula 5.3.2.1 Asma simptomàtic i asma diagnosticat i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense asma	1135	85,7	960	71,9	1		
Asma simptomàtic	190	14,3	375	28,1	2,33	1,92-2,84	<0,001
Sense asma	1296	98,1	1247	94,3	1		
Asma diagnosticat	25	1,9	76	5,7	3,16	2,00-5,00	<0,001
Sense asma	1135	85,7	960	71,9	1		
Asma simptomàtic	165	12,5	299	22,4	2,14	1,74-2,64	<0,001
Asma diagnosticat	25	1,9	76	5,7	3,59	2,27-5,69	<0,001

Per tal d'utilitzar tota la informació disponible en l'anàlisi estratificada es va crear una variable combinant l'asma simptomàtic i el diagnosticat (Taula 5.3.2.2).

Taula 5.3.2.2 Asma simptomàtic i diagnosticat i risc estratificat de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Home: Sense asma	599	86,1	501	71,0	1		
Asma simptomàtic	86	12,4	172	24,4	2,49	1,86-3,35	<0,001
Asma diagnosticat	11	1,6	33	4,7	3,59	1,79-7,19	<0,001
Dona: Sense asma	536	85,2	459	73,0	1		
Asma simptomàtic	79	12,6	127	20,2	1,91	1,39-2,62	<0,001
Asma diagnosticat	14	2,2	43	6,8	3,67	1,97-6,81	<0,001
<65 anys: Sense asma	645	86,3	553	72,1	1		
Asma simptomàtic	92	12,3	170	22,2	2,27	1,70-3,03	<0,001
Asma diagnosticat	10	1,3	44	5,7	5,41	2,69-10,89	<0,001
>= 65 anys: Sense asma	479	84,5	405	71,6	1		
Asma simptomàtic	73	12,9	129	22,8	2,14	1,55-2,96	<0,001
Asma diagnosticat	15	2,6	32	5,7	2,55	1,36-4,79	<0,004
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí:							
Sense asma	46	56,1	98	45,2	1		
Asma simptomàtic	28	34,1	82	37,8	1,57	0,86-2,87	0,141
Asma diagnosticat	8	9,8	37	17,1	2,55	1,02-6,39	0,046
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No:							
Sense asma	1089	87,6	862	77,1	1		
Asma simptomàtic	137	11,0	217	19,4	2,01	1,58-2,55	<0,001
Asma diagnosticat	17	1,4	39	3,5	2,85	1,60-5,09	<0,001

L'anàlisi estratificada va deixar palesa l'associació entre asma i PAC, especialment l'asma mèdicament confirmat, que era present en tots els estrats estudiats, i destacava l'efecte estadísticament significatiu de l'asma diagnosticat en l'estrat de pacients amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema, (coexistència d'hiperreactivitat bronquial) amb una OR de 2,55 (1,02-6,39).

Els **anys d'exposició a l'asma diagnosticat** es va analitzar també amb la hipòtesi que s'associaria a un major risc de PAC. La descripció d'aquest temps va mostrar que els casos tenien 4 anys més de mediana que els controls ($p = 0,258$; Taula 5.3.2.3).

Taula 5.3.2.3 Distribució dels anys des del diagnòstic de l'asma segons casos i controls.

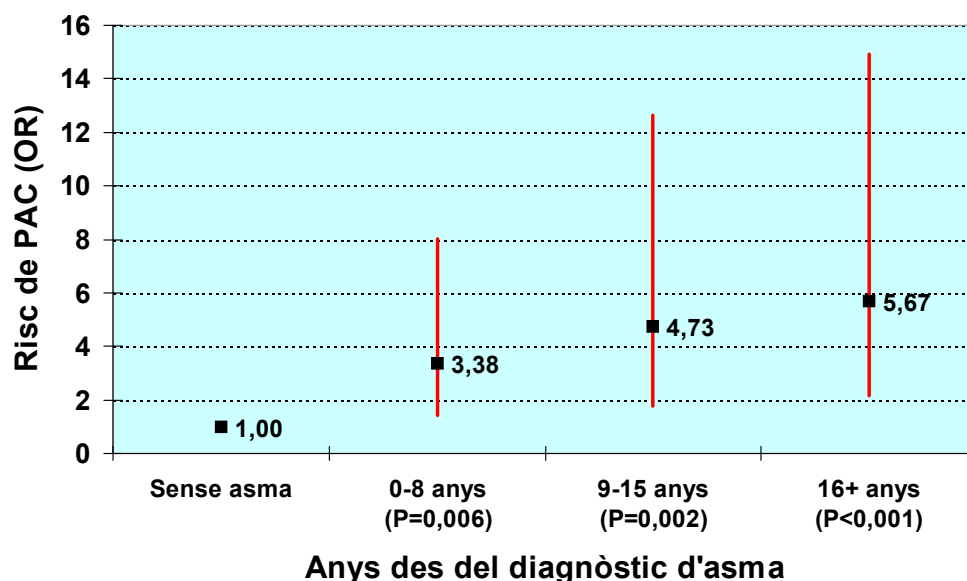
	Control	Cas
N	17	64
Mitjana	13,00	17,09
Desviació est.	12,67	14,58
Mediana	10,00	14,00
Mínim	1	1
Màxim	50	61

Prova de Mann-Whitney, valor $p = 0,258$.

La relació del temps d'exposició a l'asma amb el risc de PAC (ajustant per edat, sexe i subprojecte), expressada com a tercils d'anys des del diagnòstic, va mostrar una tendència creixent: comparat amb el tercil inferior d'asmàtics de menys temps d'evolució (0-8 anys), els asmàtics de 9-15 anys d'antiguitat van mostrar una OR d'1,06 (0,23-4,95; $p = 0,942$), i els de més anys d'exposició una OR de 3,73 (0,80-17,37; $p = 0,093$).

Quan s'utilitzava com a categoria de referència els subjectes sense asma la major potència estadística i el menor risc de base van permetre que la tendència creixent assolís la significació estadística (test de tendència lineal: OR = 2,02; IC = 1,54-2,66; $p < 0,001$; Figura 5.3.2.1).

Figura 5.3.2.1 Anys des del diagnòstic de l'asma i risc de PAC en relació amb els subjectes sense la malaltia.



5.3.3 Bronquièctàsis

En l'estudi solament es disposa de 12 subjectes que en la variable "Altres malalties respiratòries cròniques diagnosticades" van manifestar tenir bronquièctàsis. En concret es tractava d'1 control (0,1%) i 11 casos (0,8%). Aquestes diferències es traduïren en una OR d'11,00 (IC = 1,42-85,32; p = 0,022). Tot i la magnitud de l'associació entre bronquièctàsis i PAC, no es va creure convenient fer l'anàlisi estratificada a causa del baix nombre de pacients existent.

5.3.4 Fibrosi pulmonar

La fibrosi pulmonar també va ser una variable sense una pregunta específica en el qüestionari, i extreta de la variable "Altres malalties respiratòries cròniques diagnosticades". La prevalença observada va ser de 5 pacients: 3

amb fibrosi pulmonar, 1 dels quals per silicosi; 1 sarcoïdosi, i 1 fibrosi quística. Tots aquests pacients eren casos de PAC (0,4%), de manera que no hi va haver cap control amb fibrosi pulmonar. Atesa l'absència de controls amb fibrosi no és possible calcular el risc de PAC associat, si bé sí que disposem de l'estadístic exacte de Fisher que va donar un valor de $p = 0,062$.

5.3.5 Tuberculosi pulmonar no activa

Un 3,8% dels casos i un 2,1% dels controls van manifestar haver tingut infecció tuberculosa pulmonar o pleural. Aquesta diferència de percentatges va comportar un risc de PAC un 81% més gran respecte als subjectes sense l'antecedent de TBC ($p = 0,013$; Taula 5.3.5.1). En l'anàlisi estratificada es va observar aquesta associació en els homes, en el grup d'edat menor de 65 anys i en els subjectes sense bronquitis crònica/MPOC/emfisema.

Taula 5.3.5.1 Tuberculosi pulmonar no activa.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	28	2,1	50	3,8	1,81	1,13-2,89	0,013
No	1298	97,9	1282	96,2			
Anàlisi estratificada:							
Home	16	2,3	31	4,4	1,96	1,06-3,63	0,032
Dona	12	1,9	19	3,0	1,59	0,76-3,32	0,217
<65 anys	8	1,1	23	3,0	2,84	1,26-6,41	0,012
>= 65 anys	20	3,5	27	4,8	1,38	0,76-2,51	0,286
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	4	4,9	13	6,0	1,24	0,38-4,05	0,720
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	24	1,9	37	3,3	1,77	1,05-2,99	0,032

Per analitzar l'associació entre el **temps de la TBC** i el risc de PAC en primer lloc s'en va descriure la distribució en els casos i els controls (Taula 5.3.5.2).

Els resultats mostraven que els controls van presentar força més anys des de la TBC respecte als casos.

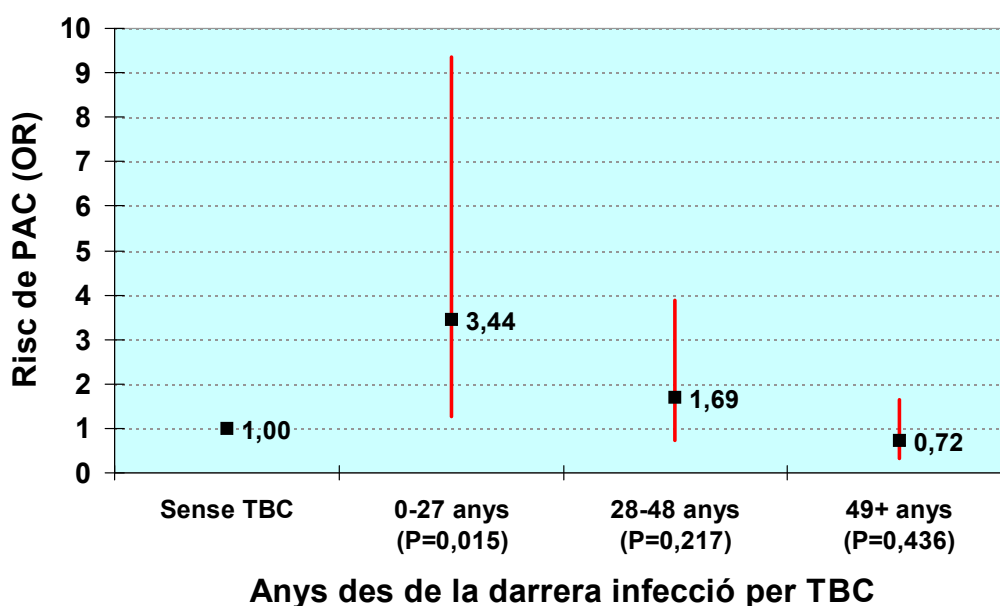
Taula 5.3.5.2 Descripció dels anys des de la darrera infecció tuberculosa entre els casos i els controls.

	Control	Cas	Total
N	28	42	70
Mitjana	41,1	31,0	35,0
Desviació est.	16,7	18,8	18,5
Mediana	48,5	30,5	36,0
Mínim	0	0	0
Màxim	64	66	66

Prova de Mann-Whitney, $p = 0,021$.

Per expressar aquesta associació en termes de risc de PAC es van construir tercils d'anys entre la darrera infecció tuberculosa i l'entrevista, que van mostrar que el risc de PAC augmentava com més recent era el diagnòstic de la TBC (Figura 5.3.5.1).

Figura 5.3.5.1 Risc de PAC segons els anys des de la darrera infecció tuberculosa amb relació als subjectes sense TBC.



5.3.6 Altres malalties respiratòries cròniques

Es tracta de 7 subjectes que van manifestar tenir seqüeles radiològiques, pústula pulmonar, nòdul pulmonar, pneumotòrax, paquipleuritis, broncopatia sense especificar i malaltia respiratòria de què no sabia el nom. Cinc d'aquests subjectes van ser casos (0,4%) i dos van ser controls (0,2%). Aquest grup d'altres malalties respiratòries no va associar-se amb un risc de PAC estadísticament significatiu (OR = 2,49; IC = 0,48-12,84; p = 0,277).

5.3.7 Anàlisi multivariada parcial de les malalties respiratòries cròniques

Atès l'elevat nombre de variables sobre malalties respiratòries, es va elaborar un model multivariat parcial per resumir quines tenen més importància a l'hora de definir el risc de PAC. Per elaborar-se es van modelitzar 9 variables que no eren agrupacions d'altres variables respiratòries i no eren de caràcter temporal. Finalment, es van mantenir en el model 3 variables sota criteris de significació estadística significativa, la bronquitis crònica, l'asma clínic simptomàtic i la TBC no activa. Les bronquièctàsis es van acostar al límit de la significació a causa del baix nombre de pacients en l'estudi.

Taula 5.3.7 Anàlisi multivariada parcial de les malalties respiratòries cròniques.

	B	Error típic	Wald	g.l.	Valor p	OR	I.C. 95%	
							Inferior	Superior
Bronquitis crònica	,817	,142	32,920	1	,000	2,263	1,712	2,992
Asma	,702	,103	46,329	1	,000	2,019	1,649	2,471
TBC no activa	,597	,248	5,810	1	,016	1,817	1,118	2,952
Bronquièctàsis	1,949	1,055	3,411	1	,065	7,021	,887	55,554
Constant	-,244	,046	28,719	1	,000	,783		

5.4 Neuropaties

En aquest apartat es van incloure 6 malalties neurològiques caracteritzades per tenir una prevalença molt baixa. En conseqüència, la majoria no van presentar una associació estadísticament significativa amb el risc de PAC. Les estimacions puntuals del risc, a més, no es trobaven sempre en la mateixa direcció, de manera que algunes neuropaties es mostraven com a factors de risc potencials mentre que les altres ho feien com a factors protectors. Per aquest motiu no es van analitzar de manera conjunta mitjançant una variable que les englobés totes. Finalment, atès el baix nombre de casos, tampoc va ser possible estudiar la relació entre el temps d'exposició a les neuropaties i el risc de PAC.

5.4.1 Epilèpsia o malaltia convulsiva

En termes absoluts, els casos van presentar un 0,8% més d'antecedents de crisis comicials que els controls, la qual cosa va representar un risc de PAC de 2,83 (1,11-7,21). Els intervals de confiança van ser amplis a causa del baix nombre de pacients estudiats, però clarament per sobre de la unitat (Taula 5.4.1). L'anàlisi estratificada va estar força limitada per la manca de potència estadística, si bé en tots els estrats l'OR se situava per sobre de 2.

Taula 5.4.1 Epilèpsia o malaltia convulsiva.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	6	0,5	17	1,3	2,83	1,11-7,21	0,029
No	1319	99,5	1319	98,7			
Anàlisi estratificada:							
Home	4	0,6	9	1,3	3,03	0,81-11,29	0,099
Dona	2	0,3	8	1,3	4,20	0,89-19,91	0,071
<65 anys	3	0,4	7	0,9	2,27	0,58-8,83	0,239
>= 65 anys	2	0,4	10	1,8	5,27	1,15-24,25	0,033
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	0	0,0	3	1,4	-	-	0,564*
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	6	0,5	14	1,3	3,31	1,18-9,25	0,023

*Estadístic exacte de Fisher.

Finalment no es va observar un patró clar entre el **temps des de l'inici de la malaltia convulsiva** fins al diagnòstic de PAC (per als casos) o l'entrevista (per als controls). Així, per exemple, ambdós grups van presentar una mediana d'anys de 4,5 (0-40) i 4,0 (4-49) respectivament ($p = 0,719$).

5.4.2 Altres malalties neurològiques

Cap de les neuropaties restants va mostrar una associació amb la PAC amb uns intervals de confiança que permetessin rebutjar la hipòtesi nul·la. Les estimacions de les OR van ser menors d'1 en el cas del Parkinson i de l'AVC, i per sobre d'1 en les malalties neuromusculars debilitants, l'afectació dels parells cranials i la demència o Alzheimer (Taula 5.4.2). Aquestes últimes, amb 17 casos i 8 controls, van assolir una OR de 2,12 amb uns IC amplis però un límit inferior a tocar de l'1 (0,91-4,94).

Taula 5.4.2 Altres malalties neurològiques

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Parkinson	15	1,1	10	0,7	0,66	0,30-1,47	0,309
Malaltia neuromuscular debilitant	2	0,2	3	0,2	1,49	0,25-8,94	0,662
Afectació de parells cranials	4	0,3	7	0,5	1,74	0,51-5,96	0,377
Demència o Alzheimer	8	0,6	17	1,3	2,12	0,91-4,94	0,080
Malaltia vascular cerebral (AVC)	37	2,8	33	2,5	0,88	0,55-1,42	0,601

5.5 Malalties digestives

El qüestionari de l'estudi va investigar l'associació de la PAC amb l'existència de clínica de reflux gastroesofàgic (RGE), que es concretava en si s'havia diagnosticat hèrnia hiatal i/o ulcus estómac o duodè.

La distribució percentual dels casos i dels controls de l'estudi va ser molt semblant en cadascuna de les 3 entitats clíniques estudiades (Taula 5.5.1).

Taula 5.5.1 Distribució dels casos i controls de l'estudi segons la clínica i la patologia digestiva diagnosticada.

	Control		Cas	
	N	%	N	%
Sense clínica o malaltia gàstrica	962	72,5	971	72,8
Clínica de RGE:	364	27,5	363	27,2
- RGE sense malaltia diagnosticada	209	15,8	189	14,2
- Hèrnia hiatal	63	4,8	68	5,1
- Ulcus gàstric o duodenal	81	6,1	91	6,8
- Hèrnia hiatal i ulcus	11	,8	15	1,1

Aquest comportament tan semblant dels casos i dels controls va fer que en termes de risc de PAC les OR fossin molt properes a 1 i no significatives en les 3 malalties digestives estudiades.

Taula 5.5.2 Risc de PAC i malaltia digestiva.

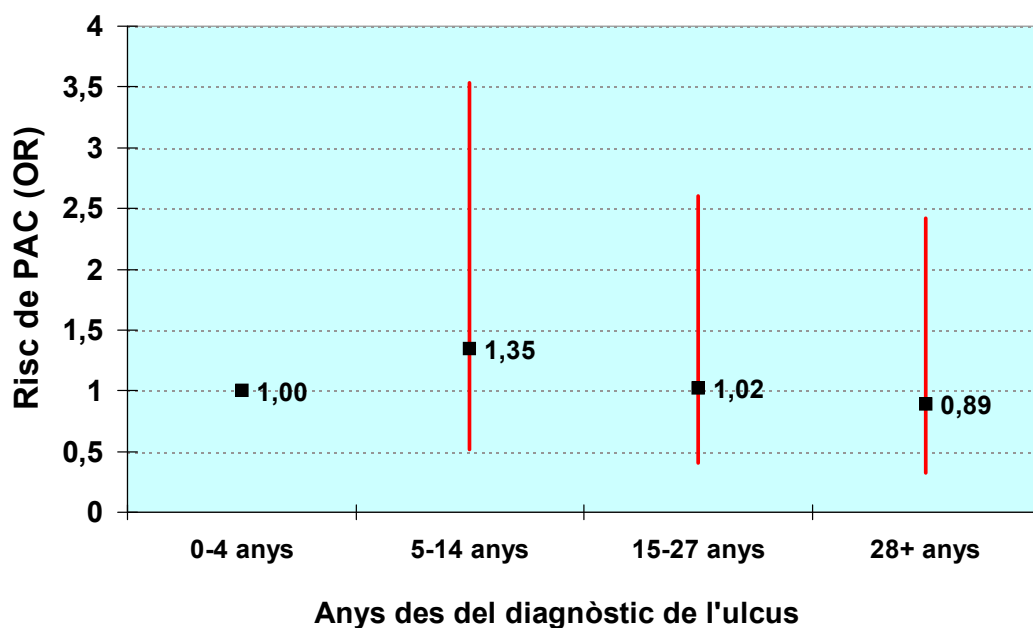
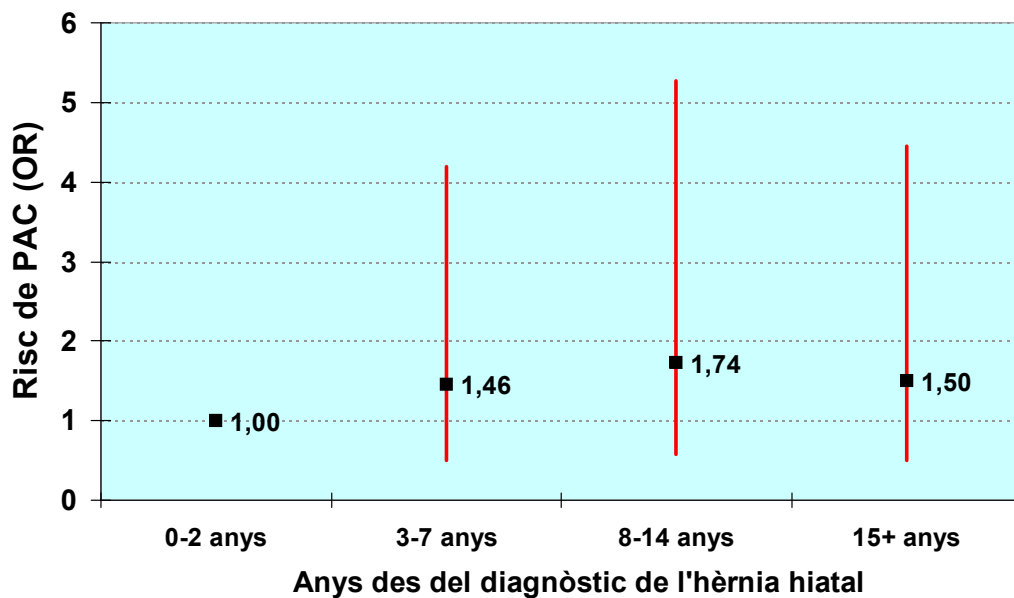
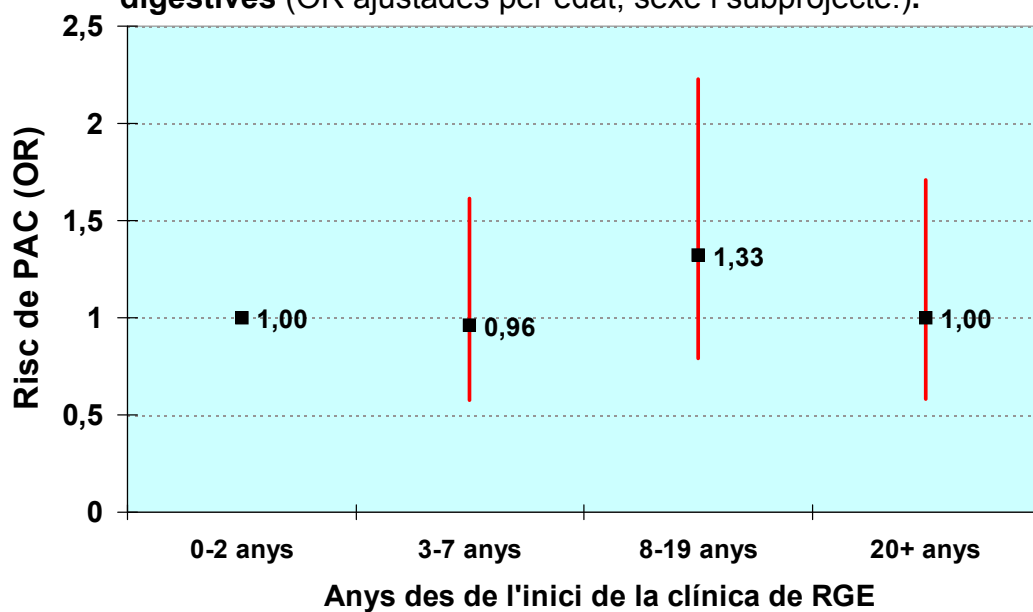
	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Clínica de RGE	364	27,5	363	27,2	0,99	0,83-1,17	0,890
Hèrnia hiatal	74	5,6	83	6,3	1,12	0,81-1,55	0,492
Ulcus gàstric o duodenal	92	7,0	106	8,0	1,16	0,87-1,55	0,328

Atesos els resultats obtinguts en cadascuna de les 3 condicions digestives, amb un risc de PAC pràcticament nul, es va estendre l'anàlisi estadística per confirmar els resultats en els aspectes següents:

- Anàlisi estratificada: En tots els estrats de sexe, d'edat i de patologia bronquial, els resultats van ser semblants per a cadascuna de les malalties digestives, i es va observar sempre una OR molt propera a 1 (resultats no presentats). L'única excepció va ser l'observació d'un major risc de PAC en l'estrat d'edat de majors de 64 anys associat amb l'ulcus (12,7% de casos vs. 8,9% de controls; OR = 1,49; IC = 1,01-2,19).

- Anàlisi segons el temps des de l'inici de la malaltia: Entre els subjectes amb RGE, la distribució percentual dels casos i controls a través dels anys des de l'inici dels símptomes va ser molt semblant (prova de Mann-Whitney, $p = 0,564$; Figura 5.5.1). Entre els subjectes amb hèrnia i els subjectes amb ulcus també hi va haver una distribució molt semblant entre els casos i controls (prova de Mann-Whitney, $p = 0,966$ i $p = 0,749$ respectivament). Per expressar aquests resultats en termes de risc de PAC es va categoritzar el temps de la malaltia digestiva en quartils, i es va calcular l'OR amb relació al quartil inferior. Com es pot veure en la Figura 5.5.1 a través dels quartils de temps, totes les OR es van situar al voltant de la unitat i no van mostrar cap tendència definida. Els intervals de confiança tampoc van distar molt de la unitat excepte quan el nombre de subjectes en el quartil era petit (com en el cas de l'hèrnia i de l'ulcus).

Figura 5.5.1 Risc de PAC segons el temps de durada de les malalties digestives (OR ajustades per edat, sexe i subprojecte.).



- Anàlisi segons la medicació presa habitualment el darrer any: La presa de medicació per a una malaltia determinada s'utilitza pels diferents indicadors de comorbiditat com una manera de confirmar la presència de la malaltia en el subjecte. Es podria assumir, doncs, que les respostes del qüestionari que afirmen la presència de malaltia digestiva tindrien una validesa més gran si, a més, el subjecte descrivia la medicació que prenia.

Els resultats de l'estudi van mostrar que un 3,0% dels subjectes prenia medicació sense manifestar cap malaltia digestiva, un 21,2% patia alguna malaltia digestiva però no prenia cap medicació, i un 6,1% patia alguna patologia digestiva i prenia medicació (Taula 5.5.3).

Taula 5.5.3 Descripció dels subjectes de l'estudi segons el tipus de malaltia digestiva i la presa de medicació inhibidora de la secreció gàstrica i/o alcalins.

		Malalties digestives					Total
		Sense malaltia gàstrica	RGE sense malaltia diagnosticada	Hèrnia hiatal	Úlcus	Hèrnia i úlcus	
Sense malaltia i medicació	N %	1853 95,9%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	1853 69,7%
Sense malaltia amb medicació	N %	80 4,1%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	80 3,0%
Malaltia sense medicació	N %	0 ,0%	333 83,7%	83 63,4%	130 75,6%	18 69,2%	564 21,2%
Malaltia amb medicació	N %	0 ,0%	65 16,3%	48 36,6%	42 24,4%	8 30,8%	163 6,1%
Total	N %	1933 100,0%	398 100,0%	131 100,0%	172 100,0%	26 100,0%	2660 100,0%

Aquests últims subjectes (n = 163) eren, doncs, els més fiables de tenir realment una malaltia gàstrica en relació a la resta. El major percentatge de malaltia amb medicació es va observar en l'hèrnia hiatal, seguida per l'úlcus i la RGE en últim terme.

Si s'analitza el risc de PAC associat amb cada tipologia de pacient, prenent com a referència els subjectes sans i sense medicació, s'obtenen les OR presentades en la Taula 5.5.4.

Taula 5.5.4 Presència de malaltia digestiva segons el tractament inhibidor de la secreció gàstrica i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense malaltia i medicació	927	69,9	928	69,5	1		
Sense malaltia amb medicació	35	2,6	45	3,4	1,28	0,82-2,02	0,277
Malaltia sense medicació	283	21,3	281	21,0	0,99	0,82-1,20	0,932
Malaltia amb medicació	81	6,1	82	6,1	1,01	0,73-1,39	0,981

Tal com es pot veure, en cada categoria estudiada, el percentatge de casos i controls era molt semblant i no es va observar cap associació amb el risc de PAC. Això també incloïa la categoria amb major validesa de tenir una malaltia gàstrica (malaltia amb medicació).

5.6 Malaltia crònica del fetge

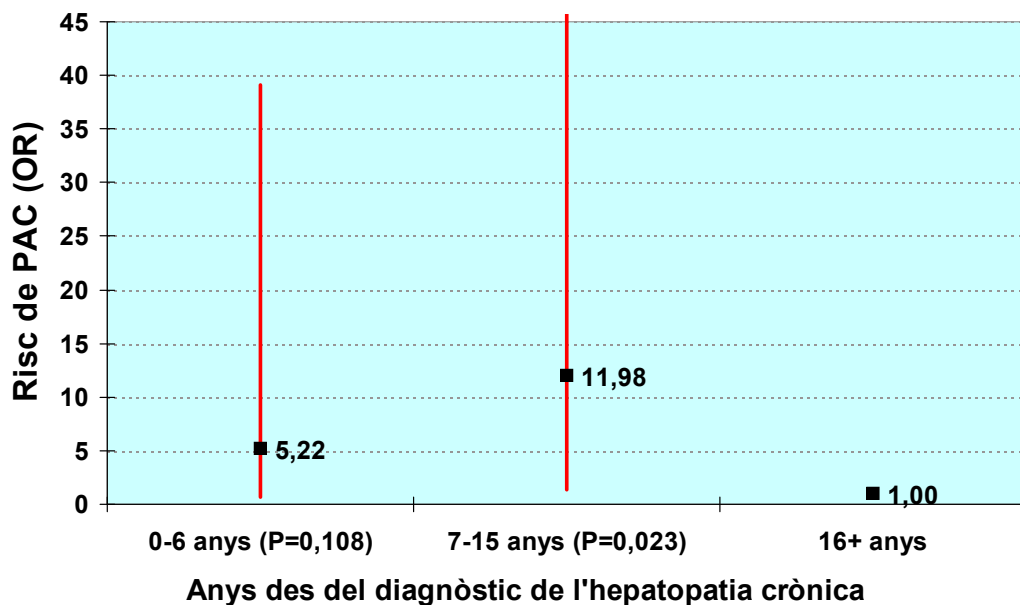
L'hepatopatia crònica, tot i la baixa prevalença entre els casos i els controls, va estar associada al risc de PAC, especialment als homes, als menors de 65 anys i als subjectes sense broncopatia (Taula 5.6).

Taula 5.6 Malaltia crònica del fetge.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	23	1,7	38	2,9	1,67	0,99-2,82	0,055
No	1300	98,3	1287	97,1			
Anàlisi estratificada:							
Home	10	1,4	24	3,4	2,38	1,13-5,03	0,023
Dona	13	2,1	14	2,2	1,15	0,52-2,52	0,729
<65 anys	8	1,1	22	2,9	2,71	1,19-6,16	0,017
>= 65 anys	14	2,5	16	2,9	1,15	0,56-2,39	0,703
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	3	3,7	8	3,8	0,94	0,24-3,72	0,925
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	20	1,6	30	2,7	1,79	1,00-3,21	0,051

En 28 casos i en 20 controls es va disposar del temps de durada de l'hepatopatia crònica. La mediana (rang) en anys va ser de 7,5 (0-40) i 15,5 (2-38) respectivament ($p = 0,037$). Quan la durada de la malaltia es categoritzava en tercils, els casos es van presentar en major proporció que els controls en els 2 tercils de menor durada de la malaltia (Figura 5.6.1).

Figura 5.6.1 Risc de PAC segons els tercils de durada de l'hepatopatia crònica*.



* OR ajustades per edat, sexe i subprojecte.

5.7 Portador del virus de l'hepatitis B o C

La prevalença de persones infectades en l'estudi pel virus de l'hepatitis també va ser baixa (encara que no tan com en l'hepatopatia crònica), i es va estimar en un 4,4% en la població control sana. Els casos de PAC també van tenir una prevalença baixa, però un 1,3% superior en termes absoluts que els controls (Taula 5.7). Aquestes petites diferències no es van traduir en un major risc significatiu de PAC.

Taula 5.7 Portador del virus de l'hepatitis B o C.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	58	4,4	75	5,7	1,31	0,92-1,85	0,138
No	1257	95,6	1246	94,3			

Tot i no observar una associació estadísticament significativa entre hepatitis i PAC es va indagar l'efecte del temps d'exposició, a fi de conèixer si el comportament era semblant o no al de l'hepatopatia crònica. La mediana (rang) en anys de durada de l'hepatitis va ser de 9,0 (1-63) i 10,0 (1-73) per als casos i controls respectivament ($p = 0,922$).

Una anàlisi conjunta del risc de PAC associat amb l'hepatopatia crònica i/o l'hepatitis va mostrar una OR d'1,29 (IC = 0,94-1,77; $p = 0,119$).

5.8 Insuficiència renal crònica

De tots els subjectes de l'estudi, 41 van manifestar tenir insuficiència renal, 4 dels quals havien estat sotmesos a diàlisi. Es tracta doncs d'una altra variable de prevalença molt baixa en la població estudi. La distribució entre els casos i controls va ser molt semblant, de manera que no es va trobar cap associació amb el risc de PAC (Taula 5.8).

Taula 5.8 Insuficiència renal crònica.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	21	1,6	20	1,5	0,95	0,51-1,75	0,860
No	1303	98,4	1312	98,5			

5.9 Trastorns psiquiàtrics

Darrere del nom d'aquesta variable s'inclouen malalties psiquiàtriques de diversa naturalesa, trastorns depressius i d'ansietat. Cal tenir en compte la inespecificitat d'aquesta variable ja que la font d'informació va ser el qüestionari administrat a un individu cas o control.

Els trastorns psiquiàtrics en els casos es van presentar amb una freqüència relativament menor que en els controls, en concret amb una diferència absoluta del 2,5%. Aquest resultat es va traduir en una tendència a associar-se menys al risc de PAC, i, malgrat no assolir la significació estadística, els IC indicaven la possibilitat que els trastorns psiquiàtrics actuessin com a factors protectors de PAC (Taula 5.9).

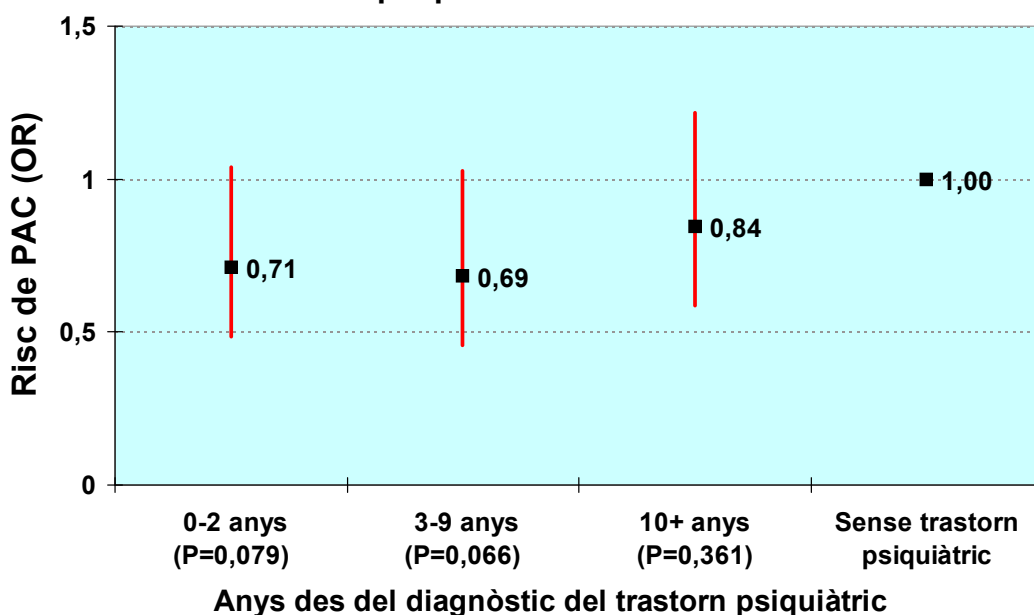
Per tal d'indagar aquest resultat, es va complementar l'existència de trastorn psiquiàtric amb l'ús de benzodiazepines. Cap de les categories de trastorn psiquiàtric, amb tractament benzodiazepínic o sense, va assolir una associació estadísticament significativa amb el risc de PAC, si bé, en totes l'estimació de l'OR i dels IC va estar marcadament per sota de la unitat. Atesos aquests resultats es va optar per fer l'anàlisi estratificada. L'efecte protector va ser estadísticament significatiu en homes, en menors de 65 anys i en subjectes sense broncopatia.

Taula 5.9. Trastorns psiquiàtrics i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense trastorn psiquiàtric	1112	84,2	1156	86,7	1		
Trastorn psiquiàtric:	209	15,8	178	13,3	0,82	0,66-1,02	0,071
- sense ús de benzodiazepines	143	10,8	119	8,9	0,80	0,62-1,04	0,089
- amb ús de benzodiazepines	66	5,0	59	4,4	0,86	0,60-1,23	0,412
Anàlisi estratificada:							
Home	65	9,4	44	6,2	0,63	0,42-0,94	0,025
Dona	144	22,9	134	21,4	0,87	0,66-1,14	0,322
<65 anys	130	17,4	102	13,3	0,69	0,51-0,93	0,013
>= 65 anys	79	14,0	76	13,5	0,95	0,67-1,35	0,789
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	11	13,6	39	18,0	1,35	0,63-2,93	0,442
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	198	16,0	139	12,4	0,70	0,55-0,89	0,003

L'efecte protector dels trastorns psiquiàtrics va tenir una magnitud semblant al llarg dels 9 primers anys des del diagnòstic (Figura 5.9).

Figura 5.9 Durada del trastorn psiquiàtric i risc de PAC.



5.10 Neoplàsia maligna

Un 6,4% de la mostra de l'estudi, 170 subjectes, van respondre que en algun moment de la seva vida havien estat diagnosticats d'una neoplàsia maligna. Aquest resultat va ser de 7,6% per als casos i 5,1% per als controls (p = 0,009).

La diferència entre ambdós percentatges va comportar un increment del risc de PAC en les persones exposades al càncer del 53% en relació amb les persones sense aquest diagnòstic (Taula 5.10.1).

L'anàlisi estratificada va mostrar que l'estimació de l'efecte del càncer sobre la PAC es mantenia en tots els grups de sexe, edat i broncopatia crònica, amb una magnitud de les OR molt semblant. Les petites variacions observades en els IC (i en els valors de la p) podrien atribuir-se a les diferències en el nombre de subjectes en cada estrat. Probablement per aquest motiu, l'associació no va assolir la significació estadística en les dones, els menors de 65 anys i els pacients amb broncopatia crònica.

Taula 5.10.1 Neoplàsia maligna.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sí	68	5,1	102	7,6	1,53	1,11-2,10	0,009
No	1258	94,9	1234	92,4			
Anàlisi estratificada:							
Home	40	5,7	59	8,3	1,54	1,01-2,36	0,047
Dona	28	4,4	43	6,8	1,59	0,97-2,60	0,068
<65 anys	17	2,3	29	3,8	1,71	0,93-3,16	0,087
>= 65 anys	51	9,0	73	12,9	1,49	1,02-2,19	0,039
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	5	6,1	24	11,1	2,17	0,78-6,01	0,138
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	63	5,1	78	7,0	1,49	1,05-2,12	0,024

L'associació entre PAC i càncer es va estudiar segons el tipus de càncer, definit a partir de **la localització**. Cal tenir en compte que es van observar 10 grans localitzacions, per la qual cosa el nombre de pacients en cadascuna va ser realment petit. Amb tot, es va preferir mantenir les 10 localitzacions perquè les que es podien agrupar (com per exemple tumors nefro-urinaris i de pròstata, o tumors ginecològics i de mama), com es veurà més endavant, presentaven

un comportament força diferent amb relació al risc de PAC. Es va fer, doncs, una anàlisi més descriptiva, orientada a explorar les diferències en les estimacions del risc de PAC entre les localitzacions tumorals.

El percentatge de casos i controls de cadascuna de les localitzacions de càncer es presenta en la Taula 5.10.2. Es pot comprovar que, en general, tot i haver-hi percentatges molt baixos de cada càncer, hi havia certa variació segons la localització. Així, per exemple, entre la població control, els percentatges variaven de 0,2% per als càncers broncopulmonars o hematològics a 1,2% per als càncers de pròstata. Els percentatges de cada localització tumoral per als casos de PAC van ser també petits i variants, però sobretot superiors als dels controls.

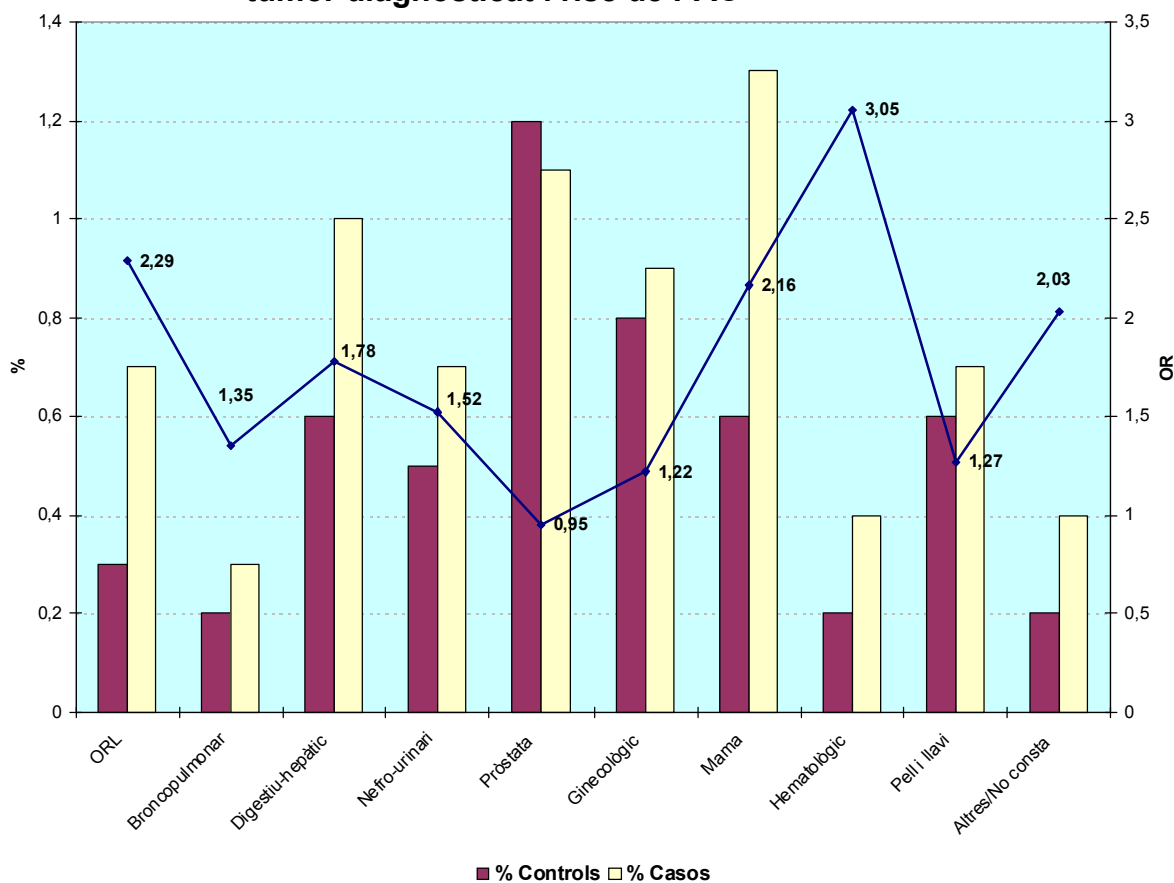
Taula 5.10.2 Percentatge de casos i controls segons el tipus de càncer diagnosticat

	Control		Cas	
	N	%	N	%
Sense càncer	1258	94,9	1234	92,4
ORL	4	,3	9	,7
Broncopulmonar	3	,2	4	,3
Digestiu-hepàtic	8	,6	14	1,0
Nefro-urinari	6	,5	9	,7
Pròstata	16	1,2	15	1,1
Ginecològic	10	,8	12	,9
Mama	8	,6	17	1,3
Hematològic	2	,2	6	,4
Pell i llavi	8	,6	10	,7
Altres/No consta	3	,2	6	,4

Va ser remarcable, doncs, la disproportionalitat dels casos respecte als controls segons la localització tumoral, i la repercussió corresponent en l'estimació de l'OR (Figura 5.10.1). Així, per exemple, els tumors hematològics

van tenir uns percentatges dels més baixos de tots, però proporcionalment els casos van ser molt més freqüents, de manera que l'OR obtinguda va ser de 3,05, la més gran observada de totes les localitzacions tumorals. Contràriament, el càncer de pròstata va tenir un percentatge dels més elevats de tots, això no obstant, proporcionalment, els casos van ser menys freqüents que els controls, de manera que l'OR obtinguda va ser de 0,95, la més petita observada de totes.

Figura 5.10.1 Percentatge de casos i controls segons la localització del tumor diagnosticat i risc de PAC



De manera resumida podríem dir que, independentment de la prevalença de cada localització tumoral, les més fortament associades al risc de PAC van ser, per ordre de major a menor magnitud, les següents: tumors hematològics (OR

= 3,05; IC = 0,62-15,18), tumors ORL (OR = 2,29; IC = 0,71-7,47), de mama (OR = 2,16; IC = 0,93-5,04), el grup “Altres/no consta” (OR = 2,03; IC = 0,51-8,17), i els digestius-hepàtics (OR = 1,78; IC = 0,75-4,27). Les localitzacions associades de manera intermèdia al risc de PAC van ser: tumors nefroureterals (OR = 1,52; IC = 0,54-4,31), broncopulmonars (OR = 1,35; IC = 0,30-6,09), pell i llavi (OR = 1,27; IC = 0,50-3,24), i ginecològics (OR = 1,22; IC = 0,53-2,84). Finalment, la localització amb menys risc de PAC va ser, com hem dit, la del càncer de pròstata, amb una OR = 0,95 (IC = 0,47-1,94). Cap de les associacions mostrades va ser estadísticament significativa, però les marcades variacions entre els estimadors de les OR suggeririen que hi ha algun tipus de càncer amb efecte més gran en el risc de PAC que d’altres.

Un altre factor que podia determinar l’associació entre càncer i PAC va ser el **temps de duració del càncer**. L’anàlisi descriptiva indicava que els controls tenen una mediana d’anys des del diagnòstic de càncer de 6 (0-61) anys, mentre que els casos de 4 (0-61; Taula 5.10.3). Aquesta diferència de 2 anys no va ser prou gran com per assolir la significació estadística a causa de la gran dispersió que tenia la variable “Duració del càncer”.

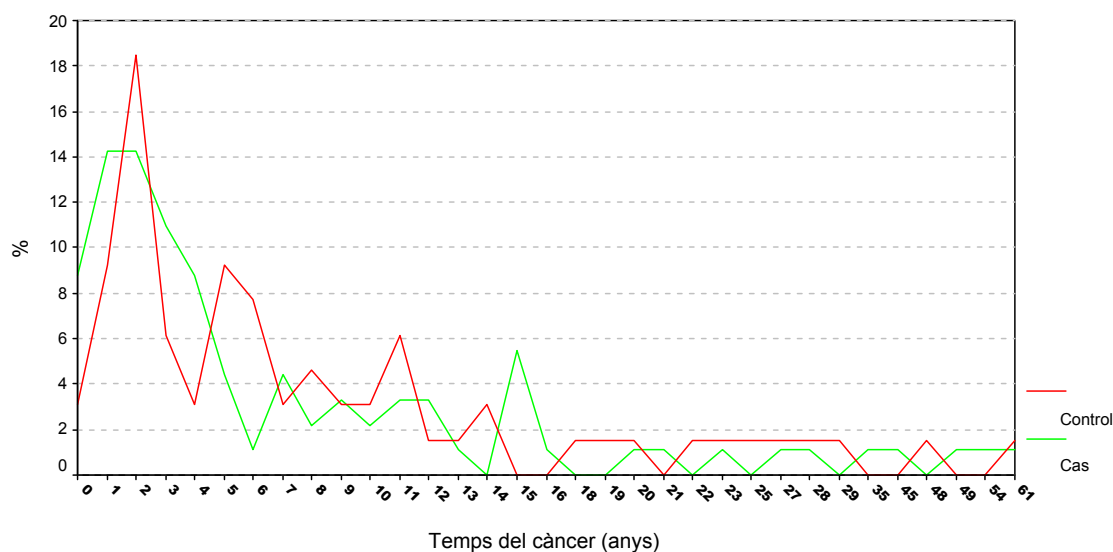
Taula 5.10.3 Temps de duració del càncer entre els casos i controls de l’estudi.

	Control	Cas	Total
N	65	91	156
Mitjana	9,28	8,29	8,70
Desviació est.	11,04	11,76	11,44
Mediana	6,00	4,00	4,50
Mínim	,00	,00	,00
Màxim	61,00	61,00	61,00

Prova de Mann-Whitney, $p = 0,152$.

En la Figura 5.10.2 es pot intuir que la menor mediana dels casos de PAC s'explicaria per un lleuger predomini de casos amb càncer fins a 4 anys de durada, mentre que els controls predominarien amb càncers de més de 4 anys de durada.

Figura 5.10.2 Percentatge de casos i controls segons el temps de duració del càncer.



Per expressar aquesta diferència en termes de risc de PAC es va dicotomitzar la durada del càncer en el punt de tall de 4 anys. L'anàlisi (ajustada per edat, sexe i subprojecte) va mostrar que els pacients amb càncer diagnosticat els 4 darrers anys tenien 2,16 (1,08-4,31) vegades més risc de PAC que els pacients amb càncer diagnosticat més tardanament ($p = 0,030$). Si s'utilitzaven els subjectes sense càncer com a categoria de referència, el risc de PAC només era present en la categoria de pacients amb càncer de fins a 4 anys de durada, amb una magnitud del risc semblant a l'observada anteriorment (Taula 5.10.4). L'anàlisi per tercils també va mostrar que el risc de PAC disminuïa linealment del tercil amb càncer més recent al tercil amb càncer més tardà (resultats no presentats).

Taula 5.10.4 Durada de la neoplàsia maligna i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense càncer	1258	95,1	1234	93,1	1		
0-4 anys	26	2,0	52	3,9	2,04	1,27-3,29	0,003
5 anys o més	39	2,9	39	2,9	1,02	0,65-1,60	0,933

Als subjectes amb diagnòstic de càncer se'ls va preguntar si havien seguit algun **tipus de tractament el darrer any**. Aquesta variable, juntament amb la dels anys de durada del càncer, també indicava si es tractava d'un càncer actiu o no. Un 42,2% dels casos amb càncer havien fet algun tractament el darrer any, mentre que en els controls amb càncer va ser un 35,3% (diferència absoluta del 6,9%, $p = 0,370$). En relació amb els subjectes sense càncer, els pacients amb càncer però sense tractament oncològic van mostrar una OR d'1,37 i un IC predominantment per sobre de l'1 (0,92-2,04; Taula 5.10.5). En els pacients amb càncer tractat el darrer any, el risc de PAC va assolir una OR d'1,83, amb un IC completament per sobre de l'1 (1,10-3,03), tot i haver-hi menys subjectes en aquesta categoria que en la categoria anterior.

Taula 5.10.5 Càncer segons el seguiment o no d'algun tipus de tractament el darrer any i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense càncer	1258	94,9	1234	92,4	1		0,022
Càncer no tractat	44	3,3	59	4,4	1,37	0,92-2,04	0,124
Càncer tractat	24	1,8	43	3,2	1,83	1,10-3,03	0,020

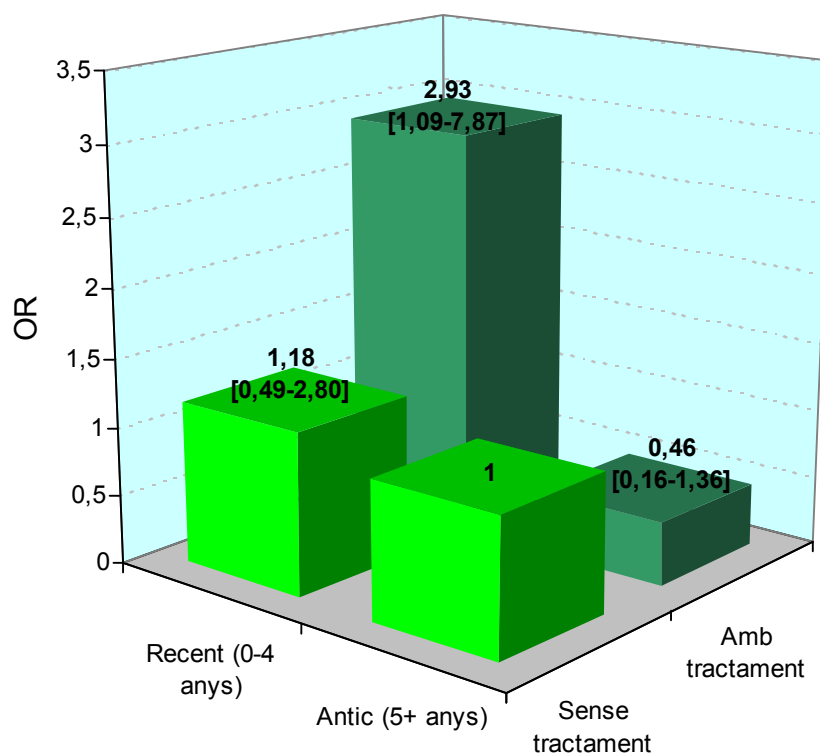
Dels resultats sobre els anys de durada del càncer i sobre el tractament el darrer any, es podia deduir que els càncers recents, de 4 o menys anys de durada i que es van tractar el darrer any, eren els més actius i els que més risc de PAC conferien. Amb tot, la resta de càncers podien estar associats a un risc de PAC o no. Per aquest motiu es van combinar ambdues variables a fi de

donar resposta a aquesta qüestió. A la Taula 5.10.6 es descriu la distribució de casos i controls segons aquestes 2 variables. L'única casella amb percentatge més gran de casos que de controls va ser la del càncer diagnosticat els darrers 4 anys i amb tractament durant el darrer any. En la resta, el percentatge de casos va ser igual o inferior al de controls. Consegüentment, en termes de risc de PAC, l'OR només va ser significativa en el càncer diagnosticat recentment i amb tractament ($p = 0,034$) respecte al càncer més antic i sense tractament (Figura 5.10.3).

Taula 5.10.6 Distribució dels casos i controls segons els anys de durada del càncer i tractament el darrer any.

	Control		Cas	
	N	%	N	%
Càncer recent (0-4 a.) amb tractament	9	13,8	28	30,8
Càncer recent (0-4 a.) sense tractament	17	26,2	24	26,4
Càncer antic (5 anys o més) amb tractament	13	20,0	11	12,1
Càncer antic (5 anys o més) sense tractament	26	40,0	28	30,8

Figura 5.10.3 Risc de PAC segons els anys de durada del càncer i tractament el darrer any (OR ajustades per edat, sexe i subprojecte.).



El baix risc de PAC en els pacients amb càncer antic tractat durant el darrer any es podria explicar pel predomini de tumors de pròstata o per tractaments classificats com d'altres tipus (agents hormonals, corticoides, immunoteràpia, etc.).

En la Taula 5.10.7 es presenta la mateixa anàlisi, però utilitzant com a categoria de referència els subjectes sense càncer. De manera semblant, el risc de PAC només va ser significatiu en el càncer diagnosticat els darrers 4 anys i amb tractament.

Taula 5.10.7 Anys de durada del càncer segons el tractament el darrer any i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense càncer	1258	95,1	1234	93,1	1		0,034
Càncer recent (0-4 a.) amb tractament	9	0,7	28	2,1	3,17	1,49-6,75	0003
Càncer recent (0-4 a.) sense tractament	17	1,3	24	1,8	1,44	0,77-2,69	0,254
Càncer antic (5+ a.) amb tractament	13	1,0	11	0,8	0,86	0,39-1,93	0,720
Càncer antic (5+ a.) sense tractament	26	2,0	28	2,1	1,10	0,64-1,88	0,734

Finalment es va estudiar l'associació del **tipus específic de tractament oncològic dut a terme el darrer any** amb el risc de PAC. L'anàlisi es va fer amb tota la mostra de l'estudi: va incloure els subjectes sense càncer com a categoria de referència, els subjectes amb càncer sense tractament i cada tipus de tractament oncològic per separat (Taula 5.10.8). El nombre de subjectes en cada categoria va ser força petit, per la qual cosa es va donar més atenció a l'amplitud i al posicionament dels IC que al valor de la p.

Taula 5.10.8 Tipus de tractament oncològic el darrer any i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Sense càncer	1258	95,4	1234	93,0	1		
Càncer sense tractament	37	2,8	50	3,8	1,38	0,89-2,12	0,146
Càncer amb tractament: Radioteràpia	2	0,2	7	0,5	3,57	0,74-17,21	0,113
Altres	22	1,7	36	2,7	1,67	0,98-2,85	0,061
Càncer amb tractament: Quimioteràpia	5	0,4	15	1,1	3,06	1,11-8,44	0,031
Altres	19	1,4	28	2,1	1,50	0,84-2,70	0,175
Càncer amb tractament: Cirurgia	8	0,6	17	1,3	2,17	0,93-5,04	0,073
Altres	16	1,2	26	2,0	1,66	0,88-3,10	0,115
Càncer amb tractament: Pal·liació	2	0,2	7	0,5	3,57	0,74-17,21	0,113
Altres	22	1,7	36	2,7	1,67	0,98-2,85	0,061
Càncer amb tractament: Altres tractam.*	12	0,9	15	1,1	1,27	0,59-2,73	0,534
Altres	12	0,9	28	2,1	2,38	1,20-4,70	0,013

* Altres tractaments: agents hormonals, corticoides, immunoteràpia, etc.

Per ordre de magnitud de les OR, els tractaments amb major associació al risc de PAC van ser la radioteràpia i les cures pal·liatives (OR = 3,57), la quimioteràpia (OR = 3,06) i la cirurgia (OR = 2,17). De tots, la quimioteràpia va assolir la significació estadística i la cirurgia s'hi va acostar molt. La radioteràpia i la pal·liació (amb el mateix nombre de casos i de controls, però que no eren els mateixos subjectes) van presentar un IC situat per sobre de la unitat en gran part. Els altres tractaments complementaris no van mostrar una associació amb el risc de PAC.

5.11 Consum de drogues per via endovenosa l'últim any

Ateses les característiques socioculturals d'aquesta variable, només 3 persones van contestar afirmativament al consum de drogues parenterals l'últim any. Es tractava de 2 casos (0,1%) i 1 control (0,1%). Sis persones més van contestar que no ho sabien, o van deixar la resposta en blanc. Van consistir en 1 cas (0,1%) i 5 controls (0,4%). En aquestes condicions

numèriques no va ser possible estudiar el risc de PAC associat amb el consum de drogues per via endovenosa.

5.12 Portador del virus de la immunodeficiència humana

17 persones van afirmar ser portadors del VIH: 15 casos (1,1%) i 2 controls (0,2%). Aquesta diferència absoluta del 0,9% va permetre calcular el risc de PAC associat amb la infecció pel VIH, amb les corresponents reserves per la baixa casuística estudiada. D'altra banda, cal tenir en compte que 21 persones van deixar en blanc aquesta pregunta: 8 casos (0,6%) i 13 controls (1,0%).

En la Taula 5.12.1 es descriuen les característiques dels portadors del VIH segons l'edat i el sexe. Els 2 únics controls de l'estudi van ser homes amb una edat mitjana de 45,4 (2,0) anys. Els casos també van tenir un predomini del gènere masculí sobre el femení: els homes d'edat superior que les dones.

Taula 5.12.1 Característiques dels casos i controls portadors del VIH segons l'edat i el sexe.

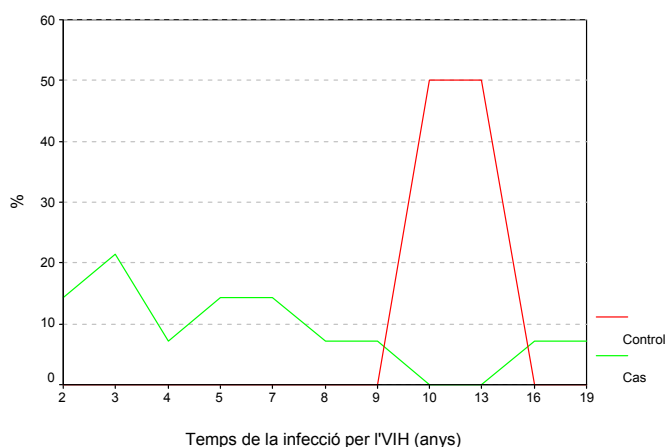
Sexe	Edat	Control	Cas
Home	N	2	10
	%	100,0	66,7
	Mitjana	45,37	43,84
	Desviació est.	1,96	11,30
	Mediana	45,37	40,47
	Mínim	43,98	29,25
	Màxim	46,76	69,37
Dona	N		5
	%		33,3
	Mitjana	.	33,17
	Desviació est.	.	3,69
	Mediana	.	31,39
	Mínim	.	29,33
	Màxim	.	37,89

Cap dels portadors del VIH va acompanyar-se de bronquitis crònica/MPOC/emfisema, i només 6 tenien altres malalties respiratòries: 4 amb asma clínic simptomàtic i 2 amb TBC pulmonar.

Tot i la baixa prevalença de la infecció per VIH, la major proporció en els casos va permetre obtenir una OR molt elevada, de 7,49 (1,71-32,81), i estadísticament significativa ($p = 0,008$). No obstant això, amb el baix nombre de casos de VIH es va considerar innecessari fer una anàlisi estratificada.

El temps que els subjectes portadors del VIH havien estat diagnosticats de la infecció va ser més recent en els casos que en els controls: la mediana (rang) d'anys per als casos va ser de 5 (2-19) i per als controls d'11,5 (10-13; Figura 5.10.1; $p = 0,150$).

Figura 5.12.1 Temps de la infecció per VIH per als casos i controls



5.13 Altres malalties, o incapacitat física, mental o d'algun altre òrgan

La darrera qüestió sobre antecedents patològics consistia en una pregunta oberta sobre altres malalties o incapacitats que patia el subjecte: 387 casos (29,1%) i 419 controls (31,7%) van especificar alguna altra malaltia o incapacitat ($p = 0,140$). De totes, es van crear les 4 variables següents que van reunir el major nombre de respostes:

- Trastorns de la circulació perifèrica: vasculopatia perifèrica, varius, trombosi venosa profunda, tromboflebitis, problemes de circulació, insuficiència venosa crònica, insuficiència vascular, intervenció de varius, trombectomia i bypass, bypass aortobifemoral, claudicació intermitent, arteriopatia crònica a EEII.

- Hipertensió arterial.
- Trastorns osteoarticulars crònics: (poli)artrosi, artropatia degenerativa, osteoporosi, malaltia reumàtica, artritis reumatoide, pròtesi, osteoesclerosi, fibromiàlgia, espondilitis anquilopoiètica, hèrnia discal, desplaçament vertebral, pinçament lumbar, lumbàlgia, malaltia de Paget, escoliosi, lordosi, traumatisme vertebral lumbar, malaltia del teixit connectiu mixt.
- Limitació de la mobilitat: tetraplègia, paraplègia, hemiplègia, tetraparèsia posttraumàtica, poliomièlitis, accident laboral amb invalidesa del 75%, immobilitzat (en sofà, cadira de rodes...), mobilitat amb cadira de rodes.

Cal tenir en compte la limitació d'aquestes 4 variables a l'hora d'analitzar-ne l'associació amb el risc de PAC, ja que procedien d'una pregunta oberta general i, per tant, no es preguntaven sistemàticament a tots els casos i controls de l'estudi. A més, la prevalença en algunes condicions va ser baixa.

La Taula 5.13 presenta els resultats obtinguts amb aquestes altres malalties i incapacitats. En cap de les 4 condicions es va observar una associació evident amb el risc de PAC.

Taula 5.13. Risc de PAC i altres malalties o incapacitats.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Trastorns circulació perifèrica: Sí	17	1,3	11	0,8	0,64	0,30-1,37	0,250
No	1309	98,7	1325	99,2			
Hipertensió arterial: Sí	113	8,5	89	6,7	0,77	0,57-1,02	0,071
No	1213	91,5	1247	93,3			
Trast. osteoarticulars crònics: Sí	91	6,9	78	5,8	0,84	0,62-1,15	0,279
No	1235	93,1	1258	94,2			
Limitació de la mobilitat: Sí	5	0,4	7	0,5	1,39	0,44-4,40	0,573
No	1321	99,6	1329	99,5			

5.14 Resum dels factors de risc de PAC en relació amb els antecedents patològics

A continuació es presenta un resum dels factors de risc de PAC observats en l'anàlisi bivariada amb relació als antecedents patològics confirmats per un metge algun cop al llarg de la vida. Es tracta dels factors que han assolit la significació estadística o que s'hi acosten d'acord amb els intervals de confiança de les OR.

Taula 5.14.1 Resum dels factors de risc relacionats amb els antecedents patològics segons l'anàlisi bivariada.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Diabetis: No	1167	88,3	1144	85,9	1		
Sí:	158	11,9	192	14,4	1,24	0,99-1,55	0,062
- sense tractament farmacològic	59	4,5	53	4,0	0,92	0,63-1,34	0,652
- amb tractament farmacològic	95	7,2	135	10,1	1,45	1,10-1,91	0,008
Sense diabetis o diabetis sense tractament farmacològic	1226	92,8	1196	89,9	1		
Diabetis amb tractament farmacològic	95	7,2	135	10,1	1,46	1,11-1,92	0,007
Insuficiència cardíaca:	65	4,9	114	8,6	1,81	1,33-2,49	<0,001
- no tractada	31	2,3	40	3,0	1,34	0,83-2,15	0,234
- tractada	34	2,6	74	5,6	2,25	1,49-3,41	<0,001
Valvulopatia	35	2,6	59	4,4	1,70	1,11-2,61	0,014
Nre. de malalties cardíques:							
Cap	1185	89,4	1146	85,8	1		0,012
Alguna:	141	10,6	190	14,2	1,39	1,10-1,76	0,005
- 1	112	8,4	135	10,1	1,25	0,96-1,62	0,101
- 2	23	1,7	47	3,5	2,11	1,28-3,50	0,004
- 3	6	0,5	8	0,6	1,38	0,48-3,99	0,553
Nre. de malalties respiratòries:							
Cap	1067	80,5	826	61,8	1		<0,001
Alguna:	259	19,5	510	38,2	2,54	2,14-3,03	<0,001
- 1	215	16,2	366	27,4	2,20	1,82-2,66	<0,001
- 2	44	3,3	135	10,1	3,96	2,79-5,64	<0,001
- 3	0	0,0	9	0,7	-	-	-
Combinació de malalties respiratòries:							
Sense malalt. respirat. cròniques	1067	80,5	826	61,8	1		<0,001
Bronq. cròn./MPOC/emfisema	42	3,2	82	6,1	2,52	1,72-3,70	<0,001
Asma	150	11,3	248	18,6	2,14	1,71-2,67	<0,001
TBC pulmonar no activa	21	1,6	31	2,3	1,91	1,09-3,34	0,024
MPOC amb hiperreactivitat bronquial	36	2,7	113	8,5	4,06	2,76-5,96	<0,001
Resta de malalt. respirat. cròniques	10	0,8	36	2,7	4,65	2,29-9,43	<0,001
Bronquitis crònica	81	6,1	216	16,2	2,96	2,26-3,87	<0,001
MPOC	33	2,5	94	7,0	2,96	1,98-4,43	<0,001
Bronquitis crònica/MPOC/emfisema	82	6,2	217	16,2	2,94	2,25-3,84	<0,001
Tipus de bronquitis crònica:							
Simple (sols tos i expectoració)	37	2,8	73	5,5	2,19	1,46-3,28	<0,001
Amb hipersecreció (> 30 cc/dia)	4	0,3	19	1,4	5,27	1,79-15,53	0,003
Amb sibilàncies	13	1,0	33	2,5	2,82	1,47-5,38	0,002

Mixta (hipersecreció+sibilàncies)	17	1,3	76	5,8	4,96	2,91-8,44	<0,001
Asma clínic simptomàtic	190	14,3	375	28,1	2,33	1,92-2,84	<0,001
Asma diagnosticat	25	1,9	76	5,7	3,16	2,00-5,00	<0,001
Asma clínic simptomàtic	165	12,5	299	22,4	2,14	1,74-2,64	<0,001
Asma diagnosticat	25	1,9	76	5,7	3,59	2,27-5,69	<0,001
Bronquièctàsis	1	0,1	11	0,8	11,00	1,42-85,32	0,022
Tuberculosi pulmonar no activa	28	2,1	50	3,8	1,81	1,13-2,89	0,013
Epilèpsia o malaltia convulsiva	6	0,5	17	1,3	2,83	1,11-7,21	0,029
Malaltia neuromuscular debilitant	2	0,2	3	0,2	1,49	0,25-8,94	0,662
Afectació de parells cranials	4	0,3	7	0,5	1,74	0,51-5,96	0,377
Demència o Alzheimer	8	0,6	17	1,3	2,12	0,91-4,94	0,080
Malaltia crònica del fetge	23	1,7	38	2,9	1,67	0,99-2,82	0,055
Trastorn psiquiàtric:	209	15,8	178	13,3	0,82	0,66-1,02	0,071
- sense ús de benzodiazepines	143	10,8	119	8,9	0,80	0,62-1,04	0,089
- amb ús de benzodiazepines	66	5,0	59	4,4	0,86	0,60-1,23	0,412
Neoplàsia maligna:	68	5,1	102	7,6	1,53	1,11-2,10	0,009
- Càncer no tractat	44	3,3	59	4,4	1,37	0,92-2,04	0,124
- Càncer tractat	24	1,8	43	3,2	1,83	1,10-3,03	0,020
Càncer recent (0-4 a.) amb tractament	9	0,7	28	2,1	3,17	1,49-6,75	0,003
Càncer recent (0-4 a.) sense tractament	17	1,3	24	1,8	1,44	0,77-2,69	0,254
Càncer antic (5+ a.) amb tractament	13	1,0	11	0,8	0,86	0,39-1,93	0,720
Càncer antic (5+ a.) sense tractament	26	2,0	28	2,1	1,10	0,64-1,88	0,734
Càncer sense tractament	37	2,8	50	3,8	1,38	0,89-2,12	0,146
Càncer amb tractament: Radioteràpia	2	0,2	7	0,5	3,57	0,74-17,21	0,113
Càncer amb tractament: Quimioteràpia	5	0,4	15	1,1	3,06	1,11-8,44	0,031
Càncer amb tractament: Cirurgia	8	0,6	17	1,3	2,17	0,93-5,04	0,073
Càncer amb tractament: Pal·liació	2	0,2	7	0,5	3,57	0,74-17,21	0,113
Portador del VIH	2	0,2	15	1,1	7,49	1,71-32,81	0,008

5.15 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els antecedents patològics

L'anàlisi multivariada amb models de regressió logística va utilitzar les variables de l'apartat anterior 5.14 d'acord amb els criteris de plausibilitat biològica, rellevància clínica i significació estadística ($p < 0,05$). La construcció del model parcial es va fer amb la finalitat de resumir els antecedents patològics independents amb més importància a l'hora de definir el risc de PAC. Per aquest motiu es van prioritzar els factors que no eren agrupacions d'altres variables o que no expressaven durada de temps.

El nombre de subjectes del model multivariat parcial va ser de 2.618 (el 98,3% del total), amb 1.302 controls (24 de menys del total) i 1.316 casos (20 de menys del total). El nombre de variables finalment incloses va ser de 9 (Taula 5.15.1).

Taula 5.15.1 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els antecedents patològics

	B	Error típic	Wald	g.l.	Valor p	OR	IC 95%	
							Inferior	Superior
Insuficiència cardíaca:			7,339	2	,025			
- no tractada	,000	,258	,000	1	,999	1,000	,603	1,658
- tractada	,594	,219	7,326	1	,007	1,811	1,178	2,783
Bronquitis crònica	,746	,146	25,986	1	,000	2,108	1,583	2,808
Asma:			46,195	2	,000			
- clínic simptomàtic	,642	,111	33,424	1	,000	1,900	1,528	2,362
- diagnosticat	1,020	,244	17,416	1	,000	2,772	1,717	4,475
Bronquièctàsis	1,994	1,056	3,564	1	,059	7,345	,927	58,224
TBC no activa	,548	,250	4,795	1	,029	1,729	1,059	2,823
Epilèpsia/Convulsions	1,098	,484	5,143	1	,023	2,997	1,161	7,739
Trastorn psiquiàtric	-,350	,117	9,002	1	,003	,704	,560	,886
Neoplàsia maligna	,377	,171	4,889	1	,027	1,458	1,044	2,037
Portador del VIH	2,215	,761	8,471	1	,004	9,163	2,062	40,726
Constant	-,248	,050	24,833	1	,000	,780		

Nombre de subjectes inclosos en el model: 2.618 (98,3%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: $p = 0,835$. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,622 (IC 95%: 0,601-0,643).

La insuficiència cardíaca tractada amb digoxina i/o diürètics va presentar una OR moderada d'1,81 (1,18-2,78), inferior a l'observada en l'anàlisi bivariada (OR = 2,25; IC = 1,49-3,41).

En l'àmbit de les malalties respiratòries cròniques, els 4 factors de risc ja determinats en el model multivariat parcial de la secció 5.3.7 es continuen mantenint com a factors de risc independents en aquest model. La bronquitis crònica es va mantenir com a factor de risc independent i fortament associat amb l'ocurrència de PAC, amb una OR de 2,11 (1,58-2,81), també inferior a l'observada en l'anàlisi bivariada (OR = 2,96, IC = 2,26-3,87). L'asma clínic

simptomàtic, però sobretot l'asma confirmat per informe mèdic, va destacar com una de les malalties respiratòries més determinants de la PAC, amb una OR que arribava quasi a triplicar el risc de PAC: 2,77 (1,72-4,48). Les bronquièctasis, tot i no assolir estrictament la significació estadística, s'hi van quedar molt a prop d'aquesta atès el petit nombre de casos estudiats (12 subjectes en total, $p = 0,059$), i es va considerar preferible mantenir-les al model final per tenir l'associació amb el risc de PAC més forta de totes les malalties respiratòries cròniques: OR = 7,35 (0,93-58,22). La TBC pulmonar no activa va passar d'una OR bivariada d'1,81 (1,13-2,89) a una OR ajustada d'1,73 (1,06-2,82), és a dir, d'una magnitud moderada però independent dels altres factors de risc i estadísticament significativa.

Finalment es van observar 4 factors de risc de naturalesa i comportament molt diversos en relació amb el risc de PAC. En primer lloc, la presentació en algun moment de la vida d'alguna malaltia convulsiva, que augmentava 3 vegades el risc de PAC (un efecte superior a l'observat en l'anàlisi bivariada: OR = 2,83; IC = 1,11-7,21). En segon lloc, els trastorns psiquiàtrics, que com ja apuntava l'anàlisi bivariada, es van associar a un efecte preventiu del risc de PAC, amb una OR de 0,70 (0,56-0,89). En tercer lloc, l'exposició a una neoplàsia maligna al llarg de la vida també va mostrar un efecte independent sobre el risc de PAC, encara que més moderat respecte a l'anàlisi bivariada. Finalment, l'exposició al VIH, malgrat la prevalença tan baixa de subjectes exposats, va mostrar l'associació més forta al risc de PAC de tots els antecedents patològics estudiats. Així va presentar una OR de 9,16 (2,06-40,73), força superior a l'observada en l'anàlisi bivariada (OR = 7,49; IC = 1,71-32,81). No es van

observar canvis importants en la resta de les variables del model a l'hora de posar o treure la variable VIH.

Les variables importants en l'anàlisi bivariada que no van entrar a l'anàlisi multivariada van ser la diabetis, la valvulopatia, la malaltia neuromuscular debilitant, l'afectació de parells cranials, la demència o Alzheimer (amb una OR = 2,12; IC = 0,91-4,94), i la malaltia crònica del fetge.

RESULTATS - IV

Hàbits medicamentosos

6. Hàbits medicamentosos

En aquest apartat es presenta l'anàlisi de l'efecte de la presa regular o periòdica de medicaments que, tal com s'ha dit en la introducció, poden tenir una relació amb la incidència de PAC:

- 6.17 N-acetilcisteïna
- 6.18 Àcid acetilsalicílic
- 6.19 Corticosteroides orals
- 6.20 Digoxina
- 6.21 Amiodarona
- 6.22 Diürètics
- 6.23 Teofil·lina
- 6.24 Antagonistes dels canals del Ca⁺
- 6.25 Ansiolítics benzodiazepínics
- 6.26 Antiulcerosos (inhibidors de la bomba de protons i antagonistes dels receptors H₂)
- 6.27 Alcalins
- 6.28 Oxigen
- 6.29 Inhaladors (amb cambra i sense)
- 6.30 Consum d'antibiòtics els 3 darrers mesos: penicil·lines, cefalosporines, altres β -lactàmics, macròlids, aminoglicòsids, quinolones, altres.

6.1 N-acetilcisteïna

La presa d'N-acetilcisteïna es va observar en una petita quantitat de casos i controls de l'estudi, però amb una forta associació amb el risc de PAC (Taula 6.1.1). Aquest risc va desaparèixer en l'estrat de pacients amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema, la qual cosa suggereix que l'N-acetilcisteïna no és un factor de risc independent.

Taula 6.1.1 Ús d’N-acetilcisteïna el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1318	99,4	1306	97,8	3,78	1,73-8,29	0,001
En pren	8	0,6	30	2,2			
Anàlisi estratificada:							
Home	5	0,7	18	2,5	3,65	1,34-9,95	0,011
Dona	3	0,5	12	1,9	4,12	1,15-14,73	0,030
<65 anys	5	0,7	19	2,5	3,90	1,44-10,56	0,007
>= 65 anys	3	0,5	11	1,9	3,68	1,02-13,35	0,047
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	2	2,4	7	3,2	1,21	0,24-6,23	0,818
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	6	0,5	23	2,1	4,39	1,78-10,87	0,001

L’anàlisi de la possible relació dosi-resposta entre l’N-acetilcisteïna i el risc de PAC tenia la limitació del nombre reduït de subjectes disponible (n = 38). Els resultats van mostrar uns paràmetres (dosi, pauta, durada) de consum d’N-acetilcisteïna molt semblant entre ambdós grups, i l’anàlisi del risc de PAC segons tercils de consum anual tampoc va suggerir l’existència d’una relació dosi-resposta (resultats no presentats).

6.2 Àcid acetilsalicílic

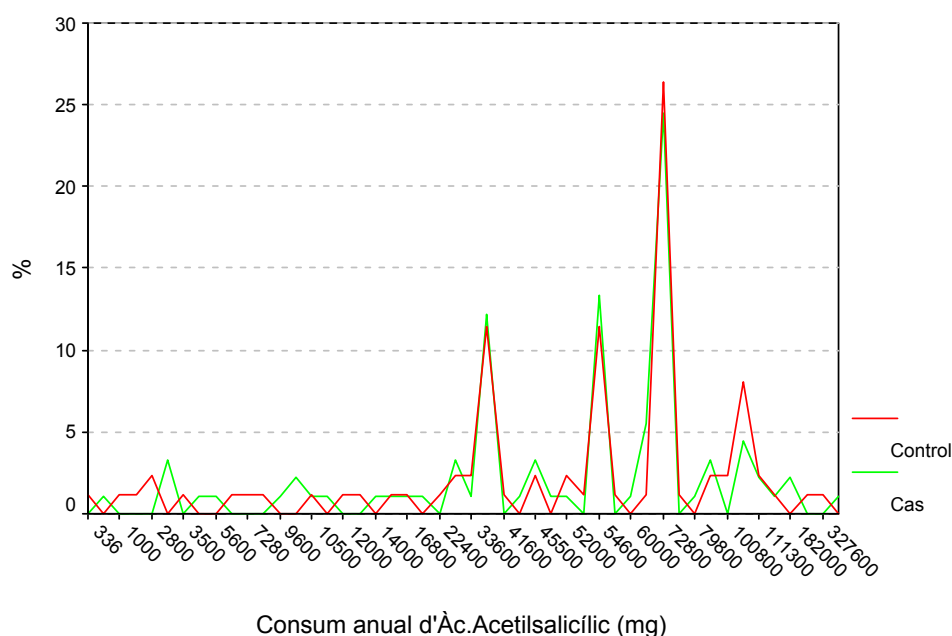
El mateix percentatge de casos que de controls prenen àcid acetilsalicílic (AAS) el darrer any, cosa que va acompanyar-se d’una absència d’associació amb el risc de PAC (Taula 6.2.1). Aquesta manca d’associació es va observar en tots els estrats d’edat, sexe i patologia bronquial crònica, com també en el subgrup de pacients amb malaltia arterial coronària (resultats no presentats).

Taula 6.2.1 Ús d’àcid acetilsalicílic el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1229	92,7	1239	92,7	0,99	0,74-1,33	0,957
En pren	97	7,3	97	7,3			

Atesa la manca d'associació entre l'AAS i la PAC, no era esperable observar una relació dosi-resposta en els paràmetres quantitius del seu consum. Això ho va confirmar la comparació de medianes de dosi, pauta, durada i consum anual i setmanal d'AAS. La prova de Mann-Whitney no va obtenir diferències significatives entre els casos i els controls en cap paràmetre. La Figura 6.2.1, per exemple, il·lustra com ambdós grups de subjectes tenien pràcticament el mateix patró de consum anual.

Figura 6.2.1 Distribució dels casos i controls segons el consum anual acumulat d'àcid acetilsalicílic.



L'estudi de la influència del consum a curt termini de l'AAS sobre el risc de PAC va mostrar, d'acord amb els resultats anteriors, que tampoc hi havia un efecte significatiu (Taula 6.2.2).

Taula 6.2.2 Risc de PAC segons el moment del consum d'àcid acetilsalicílic.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1217	91,8	1215	90,9	1		
Pren - durant la setmana anterior	101	7,6	113	8,5	1,17	0,87-1,57	0,295
- durant la resta de l'any	8	0,6	8	0,6	1,03	0,38-2,75	0,961

6.3 Corticosteroides orals

55 subjectes prenen corticosteroides orals de manera regular o periòdica el darrer any, que representaven un 3,1% dels casos i un 1,0% dels controls (Taula 6.3.1). Aquesta diferència va suposar una OR de 3,28 (1,75-6,14). L'anàlisi estratificada d'aquest risc de PAC va estar influenciat pel baix nombre de casos en algunes caselles, però va ser especialment important en els subjectes de gènere femení, de 65 anys o més i amb broncopatia crònica.

Taula 6.3.1 Ús de corticosteroides orals el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1313	99,0	1294	96,9	3,28	1,75-6,14	<0,001
En pren	13	1,0	42	3,1			
Anàlisi estratificada:							
Home	12	1,7	22	3,1	1,86	0,91-3,82	0,091
Dona	1	0,2	20	3,2	21,19	2,83-158,80	0,003
<65 anys	4	0,5	8	1,0	2,07	0,62-6,92	0,239
>= 65 anys	9	1,6	34	6,0	3,93	1,86-8,30	<0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	6	7,3	31	14,3	2,28	0,89-5,82	0,086
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	7	0,6	11	1,0	1,83	0,71-4,77	0,214

Per estudiar la possible relació dosi-resposta entre els corticosteroides orals i el risc de PAC, en primer lloc, es va haver de diferenciar els diversos **tipus de principi actiu** utilitzats. Dels 5 tipus de corticosteroides orals consumits pels subjectes de l'estudi, només el deflazacort i la prednisona van permetre estimar el risc de PAC ja que tenien suficient nombre de casos i controls perquè es pogués calcular (Taula 6.3.2). Ambdós van mostrar una OR semblant, al voltant de 3, si bé el deflazacort no va arribar a assolir la significació estadística.

Taula 6.3.2 Tipus de corticosteroides orals i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1313	99,0	1294	96,9	1		
Deflazacort	4	0,3	11	0,8	2,79	0,89-8,79	0,080
Betametasona	-	-	1	0,1	-		-
Prednisona	8	0,6	24	1,8	3,04	1,36-6,80	0,007
Metilprednisolona	-	-	6	0,4	-		-
Dexametasona	1	0,1	-	-	-		-

A partir dels principis actius es va analitzar la **relació dosi-resposta** entre els corticosteroides orals i el risc de PAC. Atès però el petit nombre de subjectes, només es va presentar l'anàlisi per al conjunt de principis actius aplicant taules d'equivalència de la potència de l'efecte antiinflamatori (vegue l'Esquema 6.3).

Esquema 6.3 Dosis antiinflamatòries equivalents dels corticosteroides*.

<p>5 mg de prednisolona = 6 mg de deflazacort = 750 µg de betametasona = 5 mg de prednisona = 4 mg de metilprednisolona = 750 µg de dexametasona</p>
--

* Sense tenir en compte els efectes mineralocorticosteroidals ni les variacions en la duració dels efectes.

Les dosis consumides equivalents de prednisolona van presentar una mediana major en els casos que en els controls. Igualment, es van calcular els consums anual i setmanal equivalents de prednisolona, que també tendien a ser més grans ens els casos que en els controls (Taula 6.3.3).

Taula 6.3.3 Dosi antiinflamatòria equivalent a prednisolona dels corticosteroides presos per als casos i controls de l'estudi.

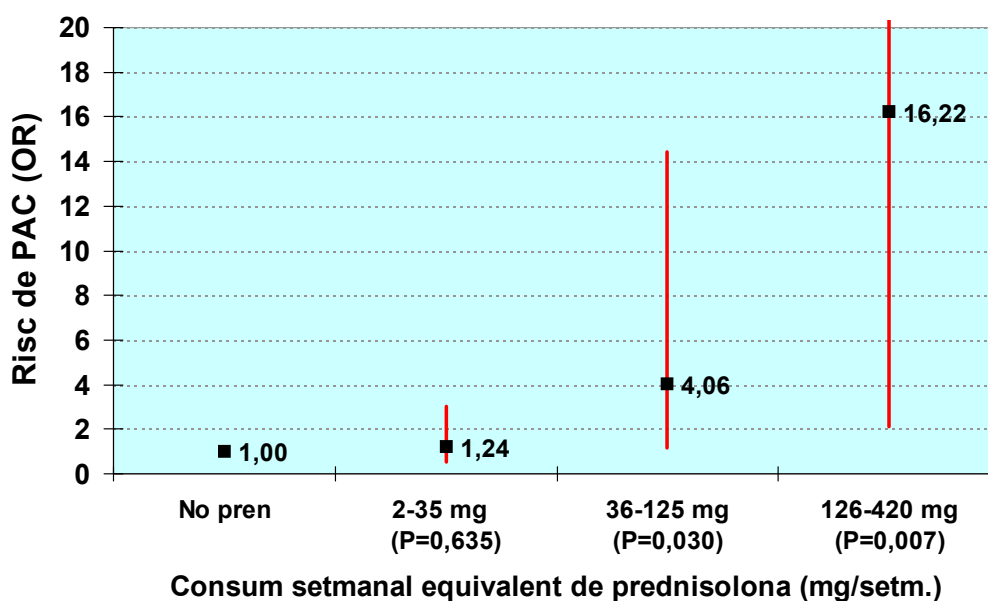
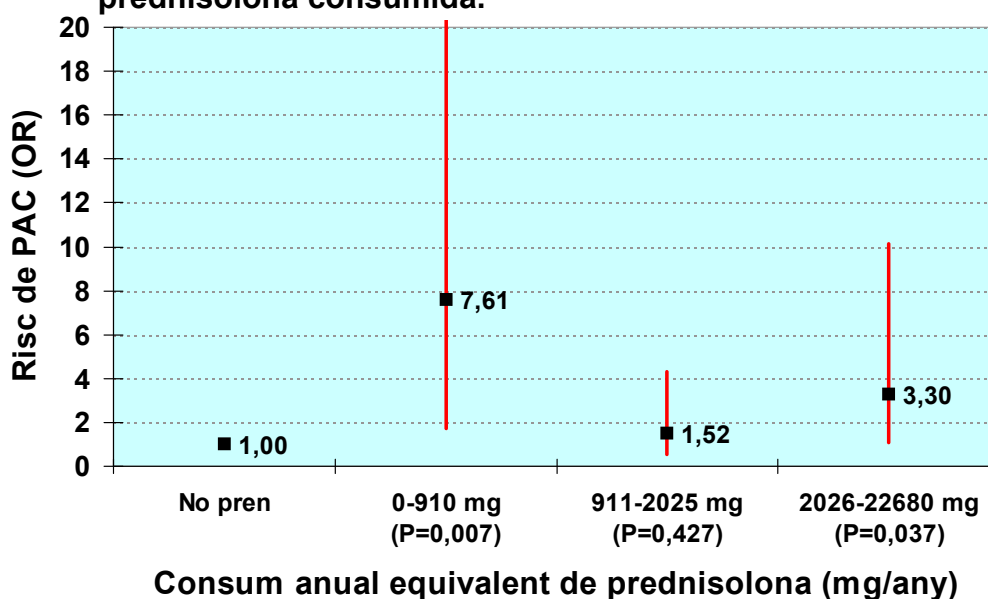
		Control	Cas	Valor p*
Dosi equivalent de prednisolona (mg)	N	13	42	0,001
	%	100,0	100,0	
	Mitjana	7,18	18,82	
	Desviació est.	7,02	14,45	
	Mediana	5,00	20,00	
	Mínim	3,33	1,67	
	Màxim	30,00	80,00	
Consum equivalent anual (mg/any)	N	12	37	0,861
	%	100,0	100,0	
	Mitjana	2380,83	4404,73	
	Desviació est.	2833,25	6274,95	
	Mediana	1610,00	1820,00	
	Mínim	260,00	,00	
	Màxim	10920,00	21840,00	
Consum equivalent setmanal (mg/setmana)	N	13	40	0,005
	%	100,0	100,0	
	Mitjana	47,1795	121,8229	
	Desviació est.	51,3628	109,7305	
	Mediana	35,0000	77,5000	
	Mínim	5,0000	1,6667	
	Màxim	210,0000	420,0000	

* Prova de Mann-Whitney.

A partir del consum equivalent de prednisolona també es va estudiar la possible relació dosi-resposta amb el risc de PAC, agrupant el consum anual o setmanal en tercils (Figura 6.3.1).

Pel que fa al consum anual, es va observar que la majoria de tercils s'associaven al risc de PAC, però sense una linealitat dosi-resposta definida. El consum setmanal, pel contrari, sí que va mostrar una associació creixent amb el risc de PAC a mesura que s'augmentava de tercil. No obstant això, va destacar l'amplitud dels intervals de confiança, de manera que les estimacions d'algunes OR, tot i ser estadísticament significatives, podien estar influenciades pel baix nombre de casos o controls en alguns tercils.

Figura 6.3.1 Risc de PAC segons la dosi antiinflamatòria equivalent de prednisolona consumida.



Per acabar, es va estudiar el possible **efecte a curt termini** dels corticosteroides orals presos durant la setmana anterior, amb relació a la presa durant la resta de l'any (Taula 6.3.4). Malauradament, no es va disposar de controls que només prenguessin corticosteroides durant la resta de l'any i no es va poder fer l'anàlisi estadística completa. Tanmateix, les dades indicaven que l'efecte dels corticosteroides orals es produïa tant a curt com a llarg terminis.

Taula 6.3.4 Risc de PAC segons el moment del consum dels corticosteroides orals.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1313	99,0	1294	96,9	1		
Pren - durant la setmana anterior	13	1,0	29	2,2	2,28	1,17-4,43	0,015
- durant la resta de l'any	-	-	13	1,0	-	-	-

6.4 Digoxina

La digoxina es va mostrar com un factor de risc potencial de PAC amb una OR crua de 2,30 (1,22-4,33; Taula 6.4.1). L'anàlisi estratificada va estar determinada, en part, pel petit nombre de subjectes en alguns estrats. Als homes es mantenia la mateixa magnitud de risc mentre que a les dones es reduïa a 1,24 (0,48-3,19). Als subjectes amb broncopatia o sense es mantenia igualment una OR major de 2, tot i no assolir la significació estadística.

Taula 6.4.1 Ús regular i periòdic de digoxina el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1312	98,9	1304	97,6	2,30	1,22-4,33	0,010
En pren	14	1,1	32	2,4			
Anàlisi estratificada:							
Home	6	0,9	22	3,1	2,30	1,22-4,33	0,004
Dona	8	1,3	10	1,6	1,24	0,48-3,19	0,659
<65 anys	-	-	5	0,7	-	-	-
>= 65 anys	14	2,5	27	4,8	1,99	1,03-3,85	0,041
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	2	2,4	12	5,5	2,52	0,54-11,82	0,243
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	12	1,0	20	1,8	2,01	0,97-4,17	0,059

La comparació entre els casos i els controls de les variables sobre la quantitat i la freqüència de digoxina presa el darrer any va mostrar que ambdós seguien unes pautes molt semblants. En conseqüència, l'anàlisi d'una possible relació dosi-resposta entre l'ús de digoxina i el risc de PAC va resultar negatiu. Així,

per exemple, analitzant el consum anual de digoxina agrupat en tercils (mg/any), no es va observar un major risc de PAC entre els casos i els controls consumidors de digoxina: amb relació als subjectes que no en prenen, el risc es mantenia constant al voltant de 2 en tots els tercils (resultats no presentats).

Per acabar, quan es va estudiar l'efecte diferenciat de la digoxina presa la setmana anterior en relació amb la digoxina presa la resta de l'any, es va veure que tots els pacients n'havien pres la setmana anterior, de manera que no es va poder fer aquesta anàlisi.

6.5 Amiodarona

L'ús de l'hidroclorur d'amiodarona com a antiarítmic va ser un hàbit medicamentós més freqüent en els casos que en els controls, amb una diferència absoluta de l'1,3% (Taula 5.5.1). L'associació amb el risc de PAC va estimar-se d'una magnitud de 4,02 (1,64-8,88), la qual semblava mantenir-se en tots els estrats d'edat, sexe i broncopatia crònica.

Taula 6.5.1 Ús regular i periòdic d'amiodarona el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1320	99,5	1312	98,2	4,02	1,64-9,88	0,002
En pren	6	0,5	24	1,8			
Anàlisi estratificada:							
Home	5	0,7	15	2,1	3,09	1,11-8,61	0,031
Dona	1	0,2	9	1,4	8,73	1,10-69,57	0,041
<65 anys	-	-	3	,4	-	-	-
>= 65 anys	6	1,1	21	3,7	3,57	1,42-8,95	0,007
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	1	1,2	9	4,1	3,99	0,49-32,43	0,196
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	5	0,4	15	1,3	3,59	1,30-9,97	0,014

Les característiques de la dosi utilitzada, la freqüència i la durada del tractament en els casos va ser semblant en els controls, amb unes medianes anuals i setmanals de consum també molt iguals. Aquests resultats indicaven que l'amiodarona tampoc tenia una relació dosi-resposta amb el risc de PAC. Tot i així, l'anàlisi dosi-resposta amb tercils de consum no es va poder fer degut al petit nombre de subjectes que prenién amiodarona (26 casos i 4 controls). Tampoc es va poder diferenciar l'efecte immediat de l'amiodarona de l'efecte a llarg termini, ja que tots els subjectes, excepte un, la prenién durant la setmana anterior a l'estudi.

6.6 Diürètics

Els diürètics van presentar uns percentatges d'utilització elevats, en relació amb alguns medicaments estudiats anteriorment, i sempre lleugerament superiors, un 3,6% absolut, en els casos que en els controls (Taula 6.6.1). Això va comportar una estimació de l'increment del risc de PAC del 41%, un efecte moderat però força significatiu estadísticament per l'elevat nombre de subjectes que els prenién.

Taula 6.6.1 Ús regular i periòdic de diürètics el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1186	89,4	1146	85,8	1,41	1,11-1,77	0,004
En pren	140	10,6	190	14,2			
Anàlisi estratificada:							
Home	64	9,2	94	13,3	1,66	1,16-2,37	,005
Dona	76	12,1	96	15,3	1,43	1,00-2,03	,050
<65 anys	20	2,7	27	3,5	1,36	0,75-2,49	,313
>= 65 anys	118	20,8	163	28,8	1,58	1,19-2,09	,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	19	23,2	58	26,7	1,43	0,76-2,69	,269
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	121	9,7	132	11,8	1,42	1,07-1,89	,014

Els diversos estrats d'anàlisi van presentar una magnitud del risc semblant a la general, però l'efecte es feia no significatiu en els menors de 65 anys i en els pacients amb broncopatia crònica.

L'efecte dels diürètics es va analitzar segons el principi actiu utilitzat. Cal dir però que els diürètics contenen un grup ampli de principis actius de diversa naturalesa, que sovint s'associen entre si o amb altres tipus de medicaments, principalment hipotensors (bloquejadors beta-adrenèrgics, IECA, etc.). L'agrupació presentada aquí s'ha condicionat, doncs, al grup on pertanyia el principi actiu principal i, alhora, a la necessitat de tenir categories amb un nombre suficient de subjectes (Taula 6.6.2).

Taula 6.6.2 Principi actiu del diürètic i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No pren diürètics	1186	89,4	1146	85,8	1		
Furosemida	38	2,9	84	6,3	2,29	1,55-3,39	<0,001
Torasemida	10	0,8	23	1,7	2,38	1,13-5,02	0,023
Hidroclorotiazida	47	3,5	32	2,4	0,71	0,45-1,11	0,133
Estalviadors de k i antagonistes de l'aldosterona (1)	5	0,4	8	0,6	1,66	0,54-5,08	0,378
Altres tiazides i diürètics relacionats (2)	25	1,9	18	1,3	0,75	0,40-1,37	0,346
Estalviadors de k més altres diürètics (3)	13	1,0	25	1,9	1,99	1,01-3,91	0,046
Inhibidors de l'anhidrasa carbònica (4)	2	0,2	-	-	-	-	-

(1) espironolactona, amilorida; (2) xipamida, clortalidona, indapamida, bendroflumetiazida; (3) amilorida+hidroclorotiazida, furosemida + triamterè; (4) acetazolamida.

Els 2 diürètics de la nansa estudiats, la furosemida i la torasemida, van mostrar les estimacions de risc més grans. El seu efecte agrupat va presentar una OR de 2,32 (1,64-3,29; $p < 0,001$). Els van seguir els grups de diürètics "Estalviadors de potassi més altres diürètics" i "Estalviadors del potassi i antagonistes de l'aldosterona". Aquests diürètics s'associen freqüentment amb altres diürètics perquè en potencien l'efecte. L'agrupació d'aquestes dues

categories va donar una OR d'1,84 (1,03-3,29; $p = 0,039$). Finalment, la hidroclorotiazida i les "Altres tiazides i diürètics relacionats", que són diürètics de potència moderada, van mostrar una associació contrària amb el risc de PAC, amb uns intervals de confiança que indicaven un possible efecte preventiu, si bé en cap moment van assolir la significació estadística. Aquests 2 grups junts van proporcionar una OR de 0,68 (0,47-0,98; $p = 0,038$).

Atès el comportament diferent dels diürètics en relació amb el risc de PAC, la resta d'anàlisis sobre l'associació amb la PAC es va separar en els 3 grans grups anteriorment descrits.

La comparació entre els casos i els controls de les dosis, freqüències i durades del consum de cada grup de diürètics es presenta en la taula 6.6.3. A grans trets, les medianes de cada paràmetre de consum van ser semblants entre els casos i els controls, i no van assolir la significació estadística. En concordança amb aquests resultats, l'estudi de la relació dosi-resposta amb el risc de PAC, mitjançant tercils de consum anual de cada grup de diürètics, va resultar negatiu (resultats no presentats).

Per acabar, l'anàlisi de l'efecte dels diürètics presos la setmana anterior a l'estudi en relació amb la resta de l'any tampoc es va poder fer, ja que gairabé la totalitat de subjectes que en prenia ho feia durant tot l'any.

Taula 6.6.3 Característiques del consum dels diferents grups de diürètics.

		Diürètics de la nansa		Diürètics estalviadors de potassi i altres		Tiazides i diürètics relacionats	
		Control	Cas	Control	Cas	Control	Cas
Dosi per unitat en mg	N	48	107	18	32	71	50
	Mitjana	33,6	32,1	53,2	55,8	26,6	28,5
	Desviació est.	13,4	14,0	22,0	19,1	19,7	19,4
	Mediana	40,0	40,0	50,0	50,0	25,0	25,0
	Mínim	5,0	2,5	5,0	25,0	1,5	2,0
	Màxim	40,0	40,0	100,0	100,0	50,0	50,0
Durada (nre. de setmanes durant tot l'any)	N	41	103	17	29	69	44
	Mitjana	51	48	45	51	51	52
	Desviació est.	5	12	15	6	7	1
	Mediana	52	52	52	52	52	52
	Mínim	24	2	2	20	8	48
	Màxim	54	58	53	54	54	56
Pauta (nre. de comprimets/setm.)	N	47	106	18	33	71	48
	Mitjana	7	7	6	6	7	6
	Desviació est.	3	3	2	3	2	3
	Mediana	7	7	7	7	7	7
	Mínim	1	1	1	0	1	1
	Màxim	21	14	7	14	14	14
Consum anual (mg/any)	N	40	102	17	29	69	44
	Mitjana	12484,75	10971,37	13310,00	14863,88	8335,62	7595,16
	Desviació est.	8533,23	8055,62	8856,60	8745,72	6897,67	5932,51
	Mediana	14560,00	13440,00	16800,00	18200,00	5200,00	4966,00
	Mínim	1400,00	910,00	700,00	1040,00	130,00	338,00
	Màxim	40320,00	32480,00	36400,00	36400,00	18200,00	19600,00
Consum setmanal (mg/setmana)	N	47	106	18	32	71	48
	Mitjana	241,38	241,79	313,63	295,58	169,18	159,30
	Desviació est.	161,09	158,93	177,52	155,66	133,91	119,46
	Mediana	280,00	280,00	350,00	350,00	175,00	150,00
	Mínim	15,00	17,50	35,00	20,00	2,50	6,50
	Màxim	840,00	560,00	700,00	700,00	350,00	350,00

6.7 Teofil·lina

L'ús de teofil·lina el van manifestar només 29 subjectes, amb un petit predomini dels casos en relació amb els controls (Taula 6.7.1). En termes de risc de PAC es va obtenir una OR de magnitud important amb relació als subjectes que no en prenen. De l'anàlisi estratificada, marcada pel petit nombre d'usuaris de

teofil·lina, va destacar la disminució del risc a 1,68 (0,59-4,79) en els pacients amb broncopatia crònica.

Taula 6.7.1 Ús regular i periòdic de teofil·lina el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1320	99,5	1313	98,3	3,85	1,56-9,50	0,003
En pren	6	0,5	23	1,7			
Anàlisi estratificada:							
Home	6	,9	19	2,7	3,40	1,34-8,64	0,010
Dona	-	-	4	0,6	-	-	-
<65 anys	-	-	5	0,7	-	-	-
>= 65 anys	6	1,1	18	3,2	3,19	1,25-8,15	0,016
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	5	6,1	19	8,8	1,68	0,59-4,79	0,334
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	1	0,1	4	0,4	4,74	0,53-42,70	0,166

La comparació de les característiques en quantitat i freqüència del consum de teofil·lina entre casos i controls no va mostrar cap diferència estadísticament significativa, en part per la semblança dels patrons de consum i en part pel petit nombre de subjectes comparats (resultats no presentats). En aquestes condicions no es va poder fer l'anàlisi de la relació dosi-resposta entre la teofil·lina i el risc de PAC mitjançant tercils de consum.

Tampoc es va poder analitzar l'efecte a curt termini de la teofil·lina ja que la gran majoria dels subjectes la prenen durant tot l'any, incloent la setmana anterior de l'estudi.

6.8 Antagonistes dels canals del Ca⁺

Els antagonistes dels canals del calci constitueixen un grup ampli de principis actius indicats per la patologia del sistema cardiovascular. En el nostre estudi 171 subjectes els prenen, 7,1% dels controls i 5,8% dels casos (Taula 6.8.1).

Taula 6.8.1 Ús d'antagonistes dels canals del Ca⁺ i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1232	92,9	1258	94,2	0,80	0,59-1,10	0,165
En pren:	94	7,1	77	5,8			
- Amlodipina	26	2,0	18	1,3	0,68	0,37-1,24	0,208
- Diltiazem	22	1,7	16	1,2	0,71	0,37-1,36	0,304
- Felodipina	5	,4	2	,1	0,39	0,08-2,02	0,263
- Lacidipina	1	,1	2	,1	1,96	0,18-21,61	0,584
- Lercanidipina			1	,1	-	-	-
- Nicardipina	4	,3	2	,1	0,49	0,09-2,68	0,410
- Nifedipina	12	,9	20	1,5	1,63	0,79-3,35	0,183
- Nimodipina	8	,6	9	,7	1,10	0,42-2,86	0,844
- Nitrendipina	1	,1	1	,1	0,98	0,06-15,66	0,988
- Verapamil	15	1,1	6	,4	0,39	0,15-1,01	0,053

L'anàlisi crua de l'efecte sobre l'ocurrència de PAC va resultar lleugerament per sota de la unitat, amb una OR de 0,80 (0,59-1,10), la qual no va ser estadísticament significativa. Uns resultats semblants van observar-se en els estrats d'homes (0,78; 0,50-1,21) i dones (0,83; 0,52-1,33). En l'estrat de menors de 65 anys va assolir un efecte preventiu significatiu, amb una OR de 0,36 (0,15-0,87), però no en l'estrat de 65 i més anys (0,93; 0,65-1,32). En l'estrat de pacients amb broncopatia crònica i sense tampoc va mostrar un efecte significatiu (0,88; 0,34-2,31, i 0,82; 0,58-1,16 respectivament).

L'anàlisi de l'efecte sobre el risc de PAC de cada principi actiu dels antagonistes dels canals del Ca⁺ el va limitar el nombre d'efectius petit. Dels 10 principis actius estudiats, tots tenien les estimacions puntuals del risc per sota de la unitat, excepte per a la lacidipina, la nifedipina i la nimodipina. D'altra banda, la majoria dels principis actius amb efecte preventiu i amb més subjectes mostraven uns intervals de confiança situats marcadament per sota

de la unitat. L'exemple més clar va ser el verapamil, que, amb una $p = 0,053$, va assolir una OR de 0,39 (0,15-1,01).

6.9 Ansiolítics benzodiazepínics

L'ús de benzodiazepines es va observar en el 9,6% de tota la mostra de l'estudi ($n = 255$), lleugerament per sobre en els controls (10,4%) que en els casos (8,8%; Taula 6.9.1). Com a resultat, el risc de PAC associat amb les benzodiazepines va tendir a la protecció, amb una OR crua de 0,83, és a dir, amb una reducció del risc del 17%. Aquest efecte no va ser estadísticament significatiu, però atenent-nos als intervals de confiança, es podria considerar que realment l'efecte fos protector. Ateses aquestes circumstàncies es va fer l'anàlisi estratificada.

Taula 6.9.1 Ús de benzodiazepines i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1188	89,6	1219	91,2	0,83	0,64-1,07	0,149
En pren	138	10,4	117	8,8			
Anàlisi estratificada:							
Home	50	7,2	31	4,4	0,61	0,38-0,97	0,035
Dona	88	14,0	86	13,7	0,96	0,69-1,34	0,815
<65 anys	56	7,5	42	5,5	0,70	0,46-1,07	0,102
>= 65 anys	82	14,4	75	13,3	0,91	0,64-1,28	0,583
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	7	8,5	23	10,6	1,36	0,54-3,45	0,514
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	131	10,5	94	8,4	0,79	0,59-1,05	0,106

Els diversos estrats van mostrar una diferència considerable de l'efecte potencialment protector de les benzodiazepines, sent més important en els homes que en les dones i en els menors de 65 anys que en les persones més grans. L'estrat dels pacients amb broncopatia crònica va destacar pel

comportament oposat, amb més casos que controls que prenen benzodiazepines.

De les benzodiazepines que prenen els subjectes de l'estudi es van poder diferenciar 19 **principis actius**. Si bé en la majoria no hi va haver prou casuística per fer una anàlisi fiable, en els principis més nombrosos, com l'alprazolam, el lorazepam i el diazepam, sí que es va poder obtenir una estimació adequada del risc de PAC (Taula 6.9.2). Aquests principis van mostrar un risc de PAC en la direcció i la magnitud de l'observat en l'àmbit general i també sense significació estadística.

Taula 6.9.2 Tipus de benzodiazepina i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1188	89,6	1219	91,2	0,83	0,64-1,07	0,149
En pren:	138	10,4	117	8,8			
- Alprazolam	22	1,7	20	1,5	0,89	0,48-1,63	0,698
- Bentazepam	1	0,1					
- Bromazepam	13	1,0	8	0,6	0,60	0,25-1,45	0,257
- Brotizolam	1	0,1					
- Clorazepat	10	,8	12	0,9	1,17	0,50-2,72	0,716
- Clordiazepòxid	1	0,1					
- Clotiazepam			1	0,1			
- Diazepam	21	1,6	16	1,2	0,74	0,39-1,43	0,373
- Flunitrazepam	1	0,1					
- Flurazepam	1	0,1					
- Halazepam	1	0,1	1	0,1	0,98	0,06-15,60	0,985
- Ketazolam	5	0,4					
- Loprazolam	1	0,1	1	0,1	0,98	0,06-15,60	0,985
- Lorazepam	48	3,6	37	2,8	0,75	0,49-1,16	0,199
- Lormetazepam	10	0,8	14	1,0	1,36	0,60-3,08	0,455
- Midazolam			2	0,1			
- Medazepam			2	0,1			
- Tetrazepam	1	0,1	1	0,1	0,98	0,06-15,60	0,985
- Triazolam	1	0,1	2	0,1	1,95	0,18-21,52	0,586

Agrupant les benzodiazepines segons el **temps d'acció** del principi actiu tampoc es va observar un efecte significatiu sobre els risc de PAC (Taula 6.9.3). Amb tot, les estimacions puntuals de les OR suggerien que com més llarg era el temps d'acció de la benzodiazepina major podria ser l'efecte protector. Així, es passava d'un excés de risc estimat del 30% en les benzodiazepines d'acció ultracurta, a una reducció del risc del 20% a les benzodiazepines d'acció intermèdia o llarga.

Taula 6.9.3 Temps d'acció de les benzodiazepines i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1188	89,6	1219	91,2	1		
Acció ultracurta (1-5 h)	Bentazepam	1	,1				
	Brotizolam	1	,1				
	Midazolam			2	,1		
	Triazolam	1	,1	2	,1		
	Total	3	,2	4	,3	1,30	0,29-5,82
Acció curta (6-24 h)	Alprazolam	22	1,7	20	1,5		
	Bromazepam	13	1,0	8	,6		
	Flunitrazepam	1	,1				
	Loprazolam	1	,1	1	,1		
	Lorazepam	48	3,6	37	2,8		
	Lormetazepam	10	,8	14	1,0		
	Total	95	7,2	80	6,0	0,82	0,60-1,12
Acció intermèdia o llarga (> 24 h)	Clarazepat	10	,8	12	,9		
	Clordiazepòxid	1	,1				
	Clotiazepam			1	,1		
	Diazepam	21	1,6	16	1,2		
	Flurazepam	1	,1				
	Halazepam	1	,1	1	,1		
	Ketazolam	5	,4				
	Medazepam			2	,1		
	Tetrazepam	1	,1	1	,1		
Total	40	3,0	33	2,5	0,80	0,50-1,28	0,361

També es va fer l'**anàlisi dosi-resposta** de les benzodiazepines segons la dosi, freqüència, durada, consum anual i dosi setmanal. A fi de permetre l'anàlisi amb la totalitat dels subjectes, les variables relacionades amb la dosi

es van recalculer com a dosis equivalents de diazepam. Les equivalències es mostren en l'Esquema 6.9. La comparació de les variables quantitatives sobre el consum de benzodiazepines entre els casos i controls no va mostrar cap diferència estadísticament significativa. L'anàlisi dels mg/any equivalents de diazepam agrupats

Esquema 6.9 Dosis equivalents de les benzodiazepines.

5 mg de diazepam	= 0,5 mg d'alprazolam
	= 12,5 mg de bentazepam
	= 4,5 mg de bromazepam
	= 0,5 mg de brotizolam
	= 7,5 mg de clorazepat
	= 5 mg de clotiazepam
	= 15 mg de clordiazepòxid
	= 0,75 mg de flunitrazepam
	= 15 mg de flurazepam
	= 10 mg de halazepam
	= 7,5 mg de ketazolam
	= 0,75 mg de loprozolam
	= 0,05 mg de lorazepam
	= 0,75 mg de lormetazepam
	= 7,5 mg de midazolam
	= 5 mg de medazepam
= tetrazepam	
= 0,5 mg de triazolam	

en tercils va mostrar unes OR per sota de la unitat, però sense que cap assolís la significació estadística ni presentés una tendència clara a augmentar o disminuir l'efecte amb la dosi consumida (resultats no presentats).

Per acabar, es va analitzar l'efecte a curt termini de les benzodiazepines preses **durant la setmana anterior a l'estudi**, i es va diferenciar de la presa durant la resta de l'any. Tots els subjectes excepte 4 casos i 4 controls n'havien pres durant la setmana anterior, pel que no va ser procedent fer aquesta anàlisi.

6.10 Antiulcerosos

Dels 166 subjectes que van contestar que prenen antiulcerosos gairabé el mateix percentatge corresponia als casos i als controls. En conseqüència, l'exposició a l'ús regular o periòdic d'aquests medicaments no va associar-se a un risc de PAC (Taula 6.10.1). Diferenciant el tipus d'antiulcerosos, es va observar que majoritàriament s'utilitzaven 2 tipus de principis actius:

l'omeprazole (un inhibidor de la bomba de protons) i la ranitidina (un antagonista dels receptors H₂). Ambdós fàrmacs tenien un comportament semblant, sense cap associació al risc de PAC.

Taula 6.10.1 Ús d'antiulcerosos i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1250	94,3	1246	93,3	1		
En pren:	76	5,7	90	6,7	1,19	0,87-1,63	0,284
- Omeprazole	34	2,6	44	3,3	1,30	0,82-2,05	0,260
- Ranitidina	41	3,1	44	3,3	1,08	0,70-1,66	0,738
- Altres	1	0,1	2	0,1	2,01	0,18-22,16	0,570

Aquests resultats van ser concordants amb els de l'anàlisi de la **relació dosi-resposta** entre els antiulcerosos i l'ocurrència de PAC, en la qual tampoc es va trobar una associació en termes de dosi, pauta, durada, consum anual i consum setmanal (resultats no presentats; prova de Mann-Whitney amb $p < 0,05$ només en la diferència de la pauta d'omeprazole entre casos i controls).

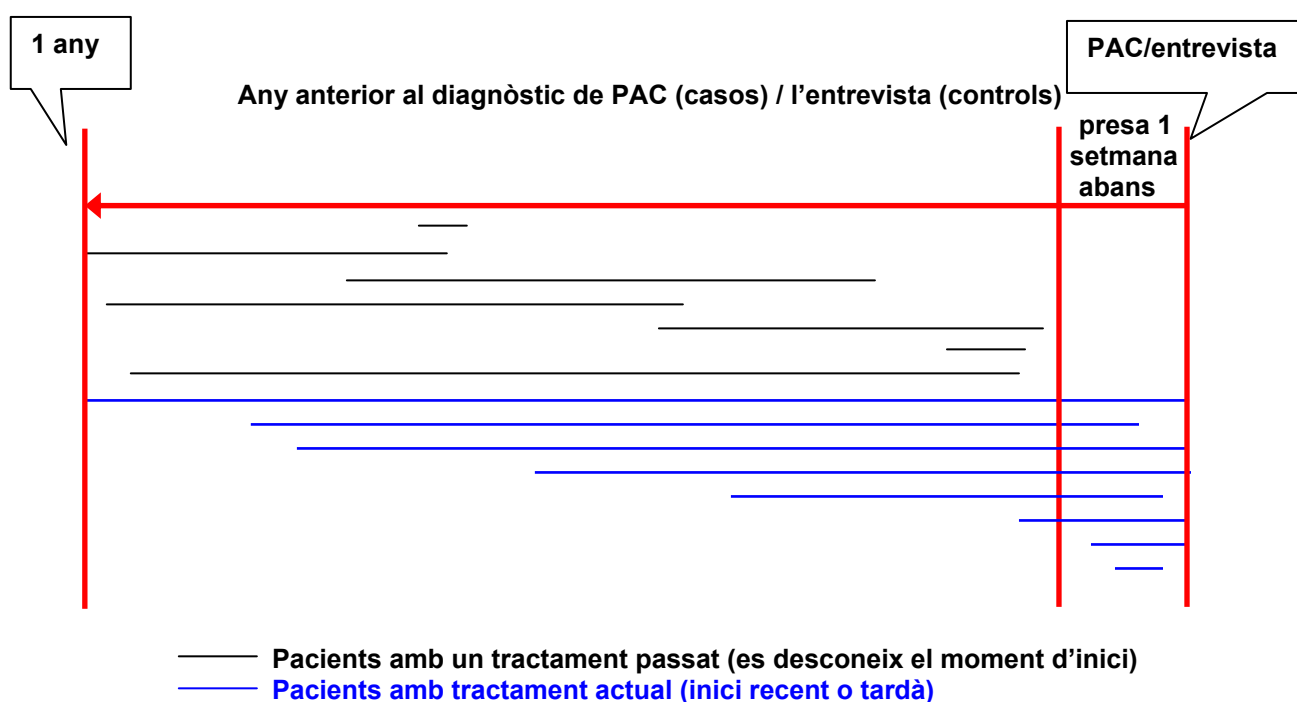
La durada dels tractaments va ser semblant entre els casos i els controls de l'estudi. Així, la majoria els prenia durant tot l'any i només un 12,2% dels casos ($n = 11$) i un 5,4% dels controls ($n = 4$) no els **prenia la setmana abans de l'estudi**. Aquests resultats numèricament tan petits no van permetre diferenciar un efecte a curt termini (presa recent, durant la setmana abans de l'estudi) de l'efecte a mitjà o llarg termini (presa antiga, durant la resta de l'any; Taula 6.10.2). No obstant això, els IC de les OR obtingudes, tot i no ser estadísticament significatives, deixaven entreveure un cert patró de comportament diferent entre l'omeprazole i la ranitidina. El primer tendia a mostrar un efecte atribuïble a la presa actual, mentre que la segona tendia a mostrar un efecte atribuïble a la presa passada.

Taula 6.10.2 Risc de PAC segons el moment de consum d'antiulcerosos.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No pren antiulcerosos	1250	94,4	1246	93,3	1		
Pren: - durant la setmana anterior	70	5,3	79	5,9	1,13	0,81-1,58	0,462
- durant la resta de l'any	4	0,3	11	0,8	2,76	0,88-8,69	0,083
Pren altres antiulcerosos	42	3,2	46	3,4	1,10	0,72-1,68	0,665
Pren omeprazole :							
- durant la setmana anterior	31	2,3	42	3,1	1,36	0,85-2,18	0,201
- durant la resta de l'any	2	0,2	2	0,1	1,00	0,14-7,13	0,997
Pren altres antiulcerosos	35	2,6	46	3,4	1,32	0,84-2,06	0,225
Pren ranitidina :							
- durant la setmana anterior	38	2,9	35	2,6	0,92	0,58-1,47	0,739
- durant la resta de l'any	2	0,2	9	0,7	4,51	0,97-20,94	0,054

Com que alguns articles publicats en la literatura mèdica relacionen l'ús actual d'inhibidors de la bomba de protons amb un augment del risc de PAC, especialment quan s'han iniciat recentment, es va fer una anàlisi més profunda d'aquesta qüestió⁶⁵. Per tal d'identificar els usuaris actuals que van iniciar recentment el tractament es va seguir l'estratègia de l'Esquema 6.10.

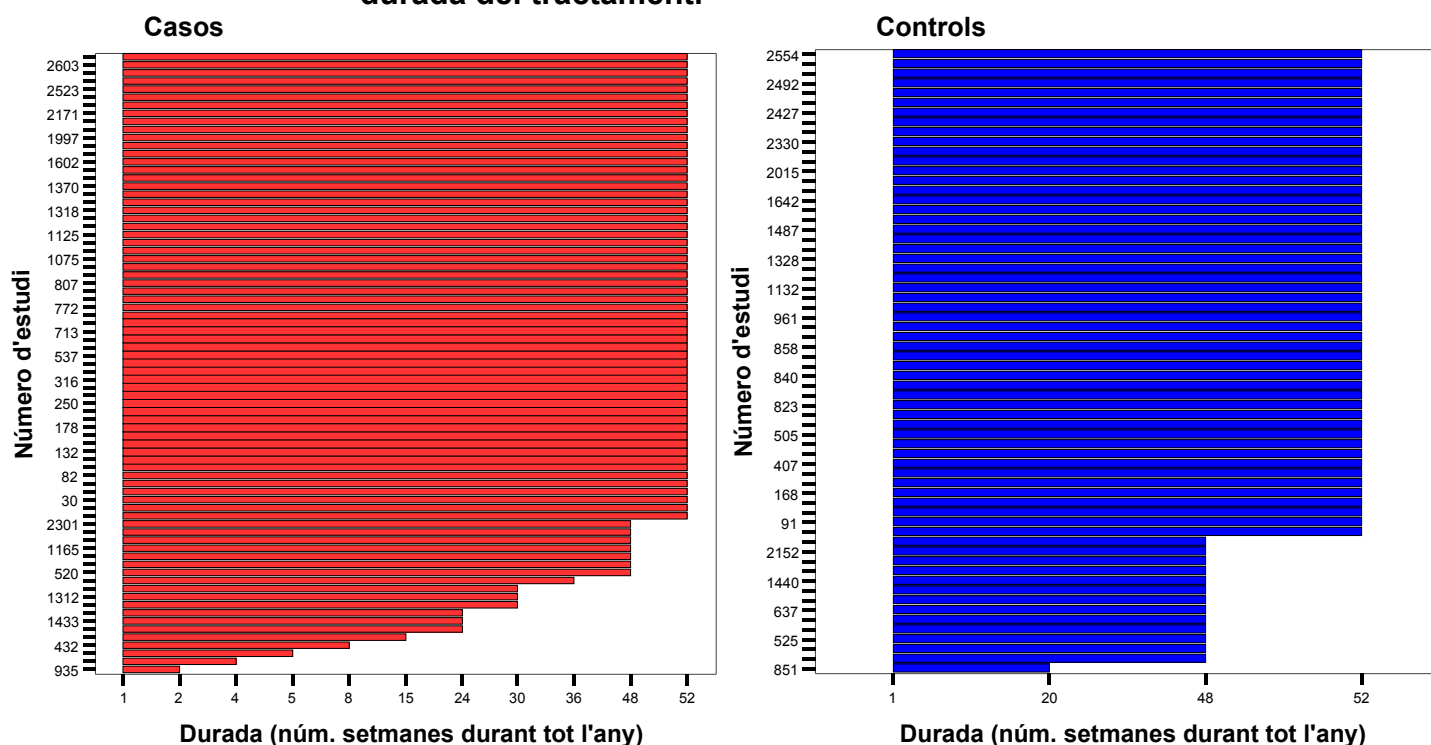
Esquema 6.10. Distribució dels subjectes de l'estudi segons el moment d'inici i la durada del tractament antiulcerós.



Així, els subjectes (casos i controls) es van dividir en 2 grups en funció de si prenién antiulcerosos durant la setmana anterior a l'estudi o no. Els que els prenién durant la setmana anterior (representats en blau a l'esquema) disposaven de la durada en setmanes del tractament, per la qual cosa es podien classificar segons l'inici recent o no. Els subjectes que no els prenién durant la setmana anterior a l'estudi (representats en negre a l'esquema), tot i saber la durada del tractament, desconeixien el moment de l'inici i no es van poder estudiar. En aquesta segona situació, podien haver-hi subjectes amb un inici recent de la presa d'antiulcerosos, per exemple 20 o 15 dies abans, però al no ser durant la setmana anterior a l'estudi es van haver d'excloure. Per tant, i tenint en compte que el nombre de subjectes que es tractaven era petit, cal considerar aquesta anàlisi com a exploratòria.

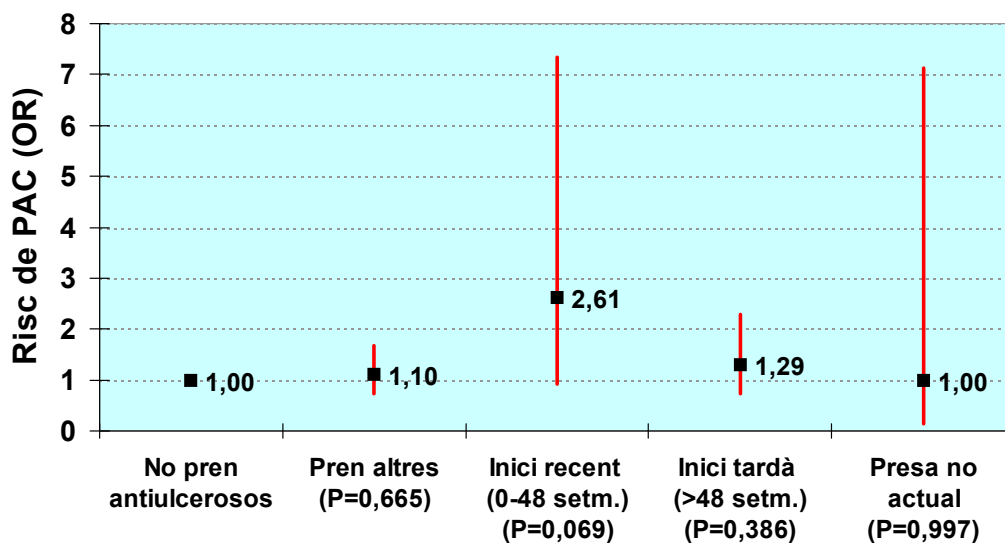
El mateix Esquema 6.10 es presenta en la Figura 6.10.1 amb els casos i controls de l'estudi que prenién antiulcerosos la setmana anterior a l'estudi segons la durada en setmanes del tractament. Cada fila correspon a un cas (vermell) o un control (blau) identificats amb el número d'estudi. Com ja s'ha dit anteriorment, es va constatar que la majoria de subjectes que prenién antiulcerosos la setmana anterior a l'estudi, els havien pres regularment durant tot l'any. Aquest resultat van permetre diferenciar els subjectes que havien iniciat el tractament recentment (0-48 setmanes) dels que l'havien iniciat tardanament (> 48 setmanes), i de manera separada per omeprazole i la ranitidina.

Figura 6.10.1 Distribució dels casos i controls que prenen antiulcerosos la setmana anterior a l'estudi segons les setmanes de durada del tractament.

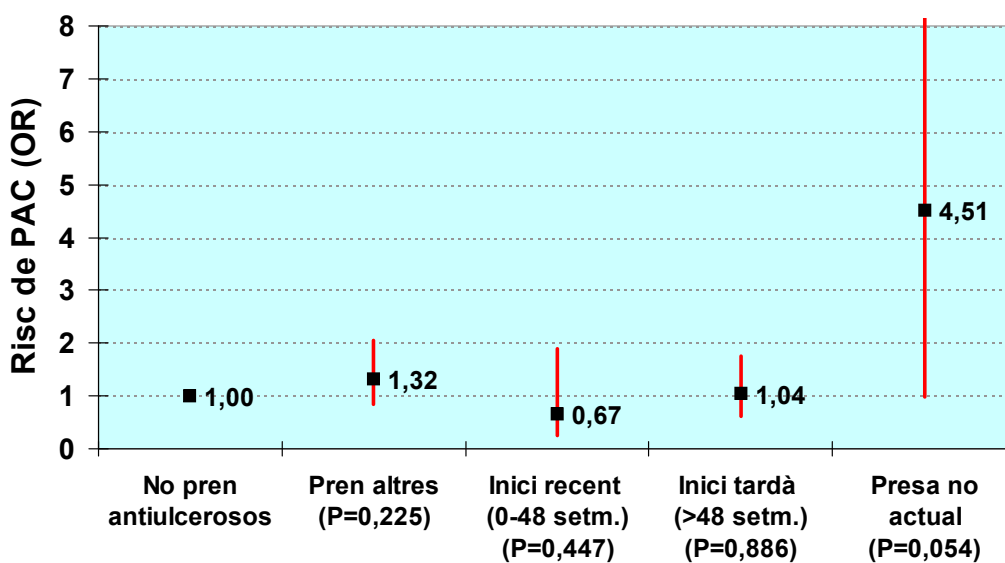


Aquests passos previs van permetre fer l'anàlisi exploratòria de l'efecte del tractament antiulcerós sobre el risc de PAC segons el moment de l'inici d'acord amb les categories de la Figura 6.10.2. En aquesta figura es poden observar també els resultats de la Taula 6.10.2, però la categoria "Presca d'antiulcerosos durant la setmana anterior" ara es mostra desglossada segons l'inici recent o tardà. Com s'ha vist anteriorment, l'omeprazole tendeix a mostrar un efecte atribuïble a la presa actual, i, a més, s'observa que augmenta com més recent és. Contràriament, la ranitidina tendeix a mostrar un efecte atribuïble només a la presa passada, de manera que el tractament actual, ja sigui d'inici recent o tardà, no mostra cap efecte.

Figura 6.10.2 Presa actual d'antiulcerosos segons el moment d'inici del tractament i risc de PAC.



Presca actual d'omeprazole i moment d'inici



Presca actual de ranitidina i moment d'inici

6.11 Alcalins

L'ús d'alcalins es va presentar en la mateixa proporció de casos i controls, i sense cap efecte sobre el risc de PAC (Taula 6.11). L'anàlisi estratificada i l'anàlisi d'una possible associació dosi-resposta van resultar igualment

negatius. Tampoc es va trobar una associació entre el moment de la presa de l'alcalí i l'ocurrència de PAC.

Taula 6.11 Ús d'alcalins i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1282	96,7	1292	96,7	1		
En pren	44	3,3	44	3,3	0,99	0,65-1,52	0,971

6.12 Oxigen

Van esmentar utilitzar oxigen el darrer any 63 subjectes, que van representar un 3,6% dels casos i un 1,4% dels controls. La majoria dels subjectes amb oxigen (54,0%) tenia alguna malaltia respiratòria crònica, i la resta (46,0%) altres patologies o condicions clíniques. L'oxigenoteràpia es va associar al risc de PAC, especialment als homes, majors de 65 anys i en presència de patologia bronquial crònica (Taula 6.12.1).

Taula 6.12.1 Oxigenoteràpia el darrer any i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No	1308	98,6	1291	96,6	2,53	1,46-4,40	0,001
Sí	18	1,4	45	3,4			
Anàlisi estratificada:							
Home	7	1,0	27	3,8	4,20	1,79-9,89	0,001
Dona	11	1,7	18	2,9	1,71	0,79-3,72	0,175
<65 anys	9	1,2	15	2,0	1,75	0,75-4,09	0,200
>= 65 anys	9	1,6	30	5,3	3,67	1,70-7,91	0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	3	3,7	21	9,7	3,02	0,84-10,84	0,090
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	15	1,2	24	2,1	1,91	0,98-3,70	0,057

L'ús de vas humidificador amb l'oxigenoteràpia va associar-se de manera especialment forta a l'ocurrència de PAC, amb una OR de 9,12 (Taula 6.12.2).

Taula 6.12.2 Tipus d'oxigenoteràpia i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No utilitza oxigen	1308	98,6	1291	96,6	1		
Amb vas humidificador	1	,1	9	,7	9,12	1,15-72,08	0,036
Sense vas humidificador	16	1,2	33	2,5	2,09	1,15-3,82	0,016
No sap si amb vas o sense	1	,1	3	,2	3,04	0,32-29,26	0,336

La relació de l'oxigenoteràpia amb el risc de PAC en funció de la mitjana diària d'hores realitzades es va disposar en només 18 dels 63 pacients amb oxigen. En concret es va tenir en 16 casos (35,6% dels casos amb oxigen) i 2 controls (11,1% dels controls amb oxigen), cosa que suggeria l'existència d'un biaix d'informació en aquesta variable. Tenint en compte aquesta possibilitat, es va analitzar la relació de les hores diàries d'oxigen, com una variable contínua, entre casos i controls (Taula 6.12.3). L'anàlisi va mostrar una quantitat d'hores/dia d'oxigen superior als casos que als controls ($p = 0,078$), de manera que en un model de regressió logística, amb relació als subjectes sense oxigenoteràpia, el risc de PAC augmentava un 24% (IC = 1,04-1,47) per cada hora diària d'exposició ($p = 0,015$).

Taula 6.12.3 Distribució de la mitjana d'hores diàries d'oxigen entre casos i controls.

	Control	Cas
N	2	16
%	100,0	100,0
Mitjana	6,5	14,8
Desviació est.	4,9	5,7
Mediana	6,5	14,5
Mínim	3,00	6,00
Màxim	10,00	24,00

Prova de Mann-Whitney, valor $p = 0,078$.

Per acabar, l'efecte de la presa diària l'última setmana de l'estudi respecte a la resta de l'any no es va poder fer, ja que tots els subjectes excepte 1, el prenen l'última setmana.

6.13 Inhaladors

Per a l'estudi de l'efecte dels inhaladors es van preguntar els detalls de la presa específica de 5 aerosols, agrupats en 3 grups segons el mecanisme d'actuació:

- Antiinflamatoris: corticosteroides.
- Agonistes adrenèrgics β_2 selectius: salbutamol (d'acció curta), i el salmeterol i el fumarat de formoterol (d'acció perllongada).
- Antagonistes colinèrgics dels receptors muscarínics: bromur d'ipratropi.

Atesa l'extensa informació disponible de cada inhalador i les múltiples combinacions per l'anàlisi, a continuació sols es presenten els resultats més generals i importants.

Del total de subjectes estudiats, 292 van manifestar utilitzar inhaladors, un 15,5% dels casos i un 6,4% dels controls (Taula 6.13.1). Aquesta diferència va explicar una OR de 2,68 (2,05-3,49), que es mantenia en tots els estrats d'edat i sexe, però no en el de patologia bronquial crònica.

Taula 6.13.1 Ús d'inhaladors el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1241	93,6	1129	84,5	2,68	2,05-3,49	<0,001
En pren	85	6,4	207	15,5			
Anàlisi estratificada:							
Home	54	7,8	123	17,4	2,67	1,88-3,78	<0,001
Dona	31	4,9	84	13,4	3,11	2,01-4,80	<0,001
<65 anys	17	2,3	65	8,5	4,01	2,32-6,92	<0,001
>= 65 anys	68	12,0	142	25,1	2,50	1,81-3,43	<0,001
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	49	59,8	137	63,1	1,27	0,72-2,23	0,409
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	36	2,9	70	6,3	2,34	1,55-3,54	<0,001

En la Taula 6.13.2 es descriuen les **patologies respiratòries cròniques** dels pacients que prenen inhaladors. Va destacar que 20 casos i 15 controls sense malaltia respiratòria havien pres algun inhalador el darrer any, i, com era d'esperar, la importància de l'asma i el grup de bronquitis crònica/MPOC/emfisema com a patologies amb més tractament inhalador. D'altra banda, entre els que no prenen inhaladors, hi havia un 18,1% de casos i un 10,6% de controls que eren asmàtics (la majoria només amb criteri clínic simptomàtic).

Taula 6.13.2 Presa d'inhaladors segons el tipus de malalties respiratòries.

	Control				Cas			
	Pren inhaladors				Pren inhaladors			
	Si		No		Si		No	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sense malalt. resp. cròniques	15	17,6	1052	84,8	20	9,7	806	71,4
Bronq. cròn./MPOC/emfisema	23	27,1	19	1,5	50	24,2	32	2,8
Asma	18	21,2	132	10,6	44	21,3	204	18,1
TBC pulmonar no activa			21	1,7	1	,5	30	2,7
Bronq.c./MPOC/enfis. + Asma	25	29,4	11	,9	75	36,2	38	3,4
Altres malalt. resp. cròniques	4	4,7	6	,5	17	8,2	19	1,7
Total	85	100,0	1241	100,0	207	100,0	1129	100,0

El **nombre d'inhaladors** utilitzats també es va analitzar, atenent que el 66,1% dels subjectes amb tractament inhalat en prenia més d'1 (Taula 6.13.3). Si bé el risc de PAC ja era significatiu amb la presa d'un inhalador, per cada inhalador de més que s'utilitzava el risc incrementava 1,60 vegades (1,41-1,83; $p < 0,001$).

Taula 6.13.3 Nombre d'inhaladors utilitzats el darrer any.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
0	1241	93,6	1129	84,5	1		
1	34	2,6	65	4,9	2,10	1,38-3,21	0,001
2	35	2,6	76	5,7	2,39	1,59-3,59	<0,001
3	12	,9	52	3,9	4,76	2,53-8,97	<0,001
4-6	4	,3	14	1,0	3,85	1,26-11,72	0,018

Un altre factor important en la valoració del risc de PAC va ser la **utilització o no de la cambra** amb l'inhalador (cartutx pressuritzat amb cambra espaiadora; Taula 6.13.4). Les dades crues indicaven que el risc de PAC era més gran quan s'utilitzava un inhalador amb cambra, i es plantejava la possibilitat d'existir un efecte cambra a banda de l'efecte de l'inhalador.

Taula 6.13.4 Efecte de la utilització de cambra amb els inhaladors i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No pren inhaladors	1241	93,6	1129	84,5	1		
Inhaladors sense cambra	61	4,6	129	9,7	2,33	1,70-3,19	<0,001
Inhaladors amb cambra	19	1,4	63	4,7	3,65	2,17-6,13	<0,001
Inhaladors amb cambra i sense	5	,4	15	1,1	3,30	1,20-9,10	0, ,021

Tot i les dificultats per diferenciar l'efecte de la cambra de l'efecte de l'inhalador, ja que ambdós factors estaven sempre solapats entre si, els intervals de confiança de la taula anterior ens indiquen que l'efecte cambra no assoliria la significació estadística. Així, els intervals de confiança de l'OR de 3,65 (2,17-6,13) dels inhaladors amb cambra inclouen l'OR de 2,33 (1,70-3,19) dels inhaladors sense cambra.

Finalment, es va analitzar l'efecte del **principi actiu** de l'inhalador sobre el risc de PAC (Taula 6.13.5). Tots els principis continguts en els aerosols van mostrar un efecte semblant sobre l'ocurrència de PAC, amb una OR al voltant de l'observada per al conjunt d'inhaladors de 2,68 (2,05-3,49). Destaquen els corticosteroides, el salbutamol, el salmeterol i, sobretot, l'ipratropi (tots amb $p < 0,001$).

Taula 6.13.5 Principi actiu de l'inhalador i risc de PAC*.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Corticosteroides	39	2,9	118	8,8	3,20	2,21-4,63	<0,001
Agonistes B ₂ inhalats:	74	5,6	177	13,2	2,58	1,95-3,43	<0,001
- Salbutamol	62	4,7	149	11,2	2,56	1,88-3,48	<0,001
- Salmeterol	15	1,1	48	3,6	3,26	1,82-5,856	<0,001
- Formoterol	9	0,7	8	0,6	0,88	0,34-2,29	0,796
Ipratropi	27	2,0	95	7,1	3,68	2,39-5,69	<0,001
No sap el nom d'algun dels inhaladors que pren	3	0,2	6	0,4	1,99	0,50-7,97	0,331

* La categoria de referència per a cada inhalador és la dels subjectes que no prenen l'inhalador en qüestió.

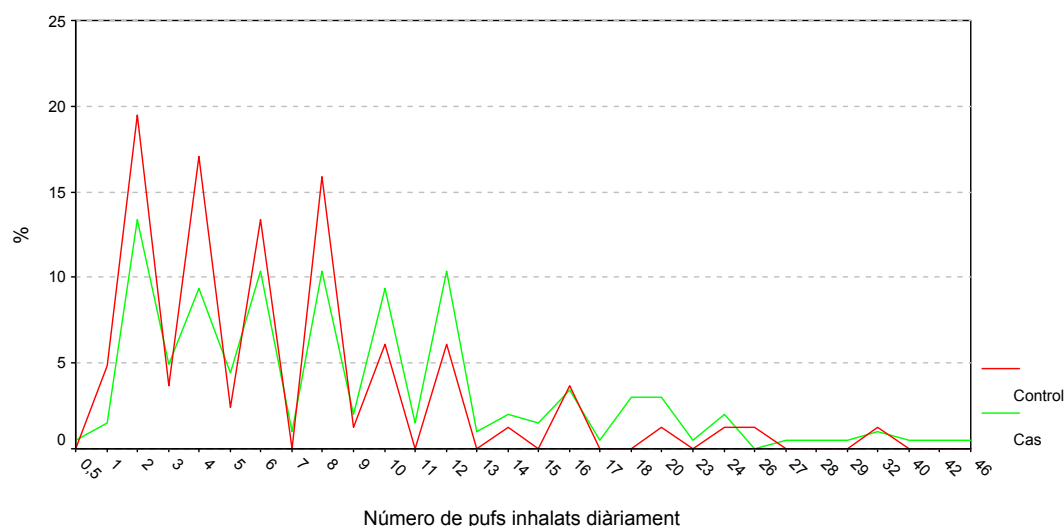
La **freqüència de la utilització d'inhaladors**, mesurada com a nombre de bufs al dia, es va analitzar com a variable indicadora d'una possible relació dosi-resposta amb el risc de PAC. Quan aquesta anàlisi es feia restringida als casos i controls que prenen inhaladors, el nombre de bufs diaris va ser clarament superior en els primers, especialment a partir de 9 bufs/dia (Taula 6.13.6 i Figura 6.13.1).

Taula 6.13.6 Comparació dels bufs diaris d'inhaladors presos pels casos i els controls.

	Control	Cas
N	82	202
Mitjana	6,88	9,44
Desviació est.	5,73	7,56
Mediana	6,00	8,00
Mínim	1,00	,50
Màxim	32,00	46,00

* Prova de Mann-Whitnev. p = 0.002.

Figura 6.13.1 Distribució dels casos i controls de l'estudi segons el nombre de bufs diaris d'inhaladors presos.



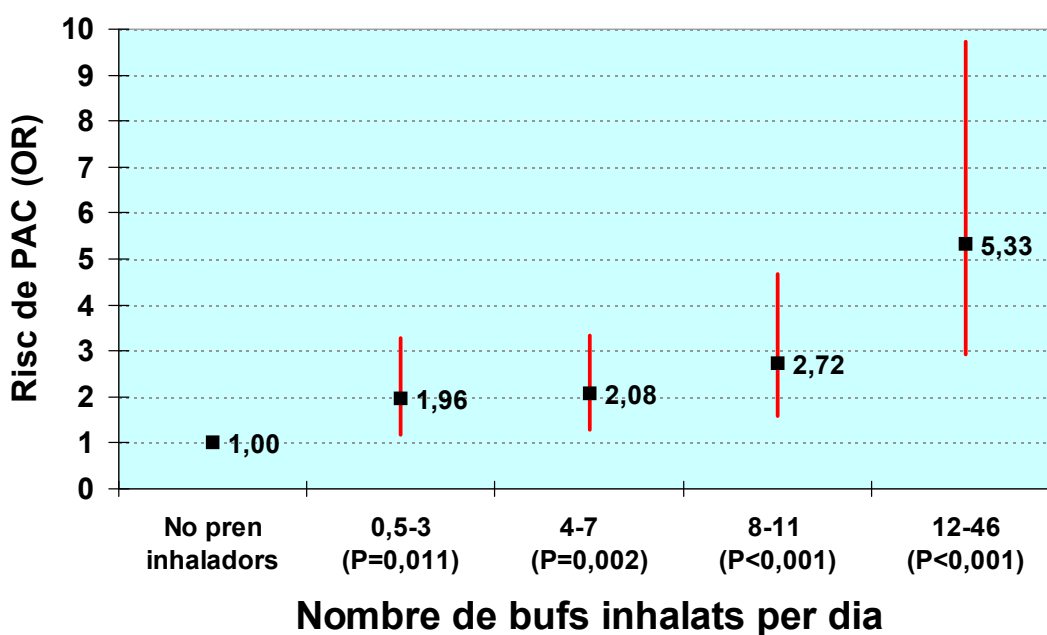
A fi d'indagar l'existència d'un punt de tall a partir del qual la freqüència de la inhalació s'associava al risc de PAC es va categoritzar el nombre de bufs/dia en quartils, Així, amb relació amb el quartil inferior (0,5-3 bufs/dia) el risc de PAC incrementava fins a fer-se significatiu en el quartil superior, a partir de 12 bufs/dia (Taula 6.13.7).

Taula 6.13.7 Risc de PAC segons els quartils de bufs/dia d'inhaladors.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
0,5-3 bufs/dia	23	28,0	41	20,3	1		
4-7 bufs/dia	27	32,9	51	25,2	1,06	0,53-2,12	0,870
8-11 bufs/dia	19	23,2	47	23,3	1,39	0,66-2,90	0,384
12-46 bufs/dia	13	15,9	63	31,2	2,72	1,24-5,96	0,013

Quan aquesta anàlisi es feia amb tota la mostra de l'estudi, el risc de PAC augmentava significativament ja des del primer quartil de bufs/dia amb relació als subjectes que no prenen inhaladors (Figura 6.13.2).

Figura 6.13.2 Risc de PAC segons els bufs/dia inhalats en relació amb els subjectes que no prenen medicació inhalada.



Per acabar, es va analitzar la influència del **moment del consum d'inhaladors**, comparant l'efecte sobre el risc de PAC quan es feia la setmana immediatament anterior al diagnòstic de PAC (per als casos) o a l'entrevista (per als controls), amb relació a la resta de l'any. Atès el petit nombre de subjectes que no prenia cap inhalador la setmana anterior, es van analitzar només els 3 grans grups d'inhaladors estudiats (Taula 6.13.8).

Taula 6.13.8 Risc de PAC segons el moment de la presa d'inhaladors.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Algun inhalador:							
- No en pren cap	1241	93,6	1129	84,5	1		
- La setmana abans	68	5,1	188	14,1	3,04	2,28-4,06	<0,001
- La resta de l'any	17	1,3	19	1,4	1,23	0,64-2,38	0,541
Corticosteroides:							
- No en pren	1287	97,1	1218	91,2	1		
- La setmana abans	32	2,4	106	7,9	3,50	2,34-5,24	<0,001
- La resta de l'any	7	0,5	12	0,9	1,81	0,71-4,62	0,213
Agonistes β_2 :							
- No en pren	1252	94,4	1159	86,8	1		
- La setmana abans	58	4,4	155	11,6	2,89	2,11-3,94	<0,001
- La resta de l'any	16	1,2	22	1,6	1,49	0,78-2,84	0,232
Ipratropi:							
- No en pren	1299	98,0	1241	92,9	1		
- La setmana abans	25	1,9	86	6,4	3,60	2,29-5,66	<0,001
- La resta de l'any	2	0,2	9	0,7	4,71	1,02-21,84	0,048

Els resultats que mostra la taula indiquen, en primer lloc, que la majoria de subjectes prenen inhaladors la setmana abans de l'estudi, i que el poc nombre de persones que en prenia la resta de l'any en dificulta l'anàlisi. En segon lloc, tots els principis actius mostraven un efecte estadísticament significatiu i de magnitud gran sobre el risc de PAC quan es prenen la setmana anterior. L'ús durant la resta de l'any però previ a la setmana anterior, s'associava a un efecte moderat i no significatiu estadísticament. Destacava l'excepció de l'ipratropi, que va mantenir un efecte significatiu i de magnitud gran, tant la setmana anterior com la resta de l'any.

6.14 Consum d'antibiòtics els 3 darrers mesos

Van respondre que havien pres algun antibiòtic els darrers 3 mesos 225 subjectes, el 8,5% de tota la mostra, cosa que corresponia al 10,0% dels casos i al 6,9% dels controls (Taula 6.14.1). En termes de risc de PAC l'ús d'antibiòtics va produir una OR crua d'1,48 (1,12-1,96), que va resultar més forta en el sexe femení, en els majors de 65 anys i en els pacients amb broncopatia crònica.

Taula 6.14.1 Ús d'antibiòtics els 3 darrers mesos i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No en pren	1234	93,1	1203	90,0	1,48	1,12-1,96	0,005
En pren	92	6,9	133	10,0			
Anàlisi estratificada:							
Home	52	7,5	68	9,6	1,35	0,92-1,98	0,131
Dona	40	6,3	65	10,3	1,70	1,12-2,58	0,012
<65 anys	61	8,2	76	9,9	1,27	0,89-1,81	0,190
>= 65 anys	31	5,5	56	9,9	1,97	1,24-3,13	0,004
Bronq.cròn./MPOC/emfis. Sí	8	9,8	38	17,5	2,02	0,86-4,71	0,105
Bronq.cròn./MPOC/emfis. No	84	6,8	95	8,5	1,27	0,93-1,73	0,133

Els **tipus d'antibiòtic** que prenién els subjectes de l'estudi es presenten en la Taula 6.14.2. Com es pot veure, la majoria d'antibiòtics els utilitzava un nombre petit de casos i controls, per la qual cosa no es va poder estudiar la relació amb el risc de PAC. Així, es va haver de fer l'anàlisi per grups d'antibiòtics i, quan el nombre de casos ho permetia, per l'antibiòtic específic. Els resultats es mostren en la Taula 6.14.3, on s'evidencia que segons el tipus d'antibiòtic hi havia diferències importants en l'efecte sobre les PAC.

- Les penicil·lines no van mostrar un efecte significatiu sobre el risc de PAC, si bé l'OR estimada indicava un efecte discret. En el cas de l'amoxicil·lina-clavulànic l'OR va ser més gran.

Taula 6.14.2 Tipus d'antibiòtics utilitzats per als casos i controls.

		Control		Cas	
		N	%	N	%
Penicil·lines:	Amoxicil·lina	19	1,4	22	1,6
	Amoxicil·lina-clavulànic	35	2,6	50	3,7
	Cloxacil·lina	2	0,2	1	0,1
	Bencilpenicil·lina	1	0,1		
Cefalosporines:	Cefaclor	1	0,1		
	Cefonicida			1	0,1
	Cefixima	1	0,1	3	0,2
	Cefuroxima	6	0,5	17	1,3
Macròlids:	Acetilespiramicina	4	0,3	3	0,2
	Azitromicina	2	0,2		
	Claritromicina	4	0,3	22	1,6
	Eritromicina	3	0,2	6	0,4
	Espiramicina	2	0,2	1	0,1
	Roxitromicina			4	0,3
Quinolones:	Ciprofloxacina	6	0,5	9	0,7
	Levofloxacina			1	0,1
	Norfloxacina	3	0,2	3	0,2
	Pipemídic, Àcid	1	0,1		
Altres antibiòtics:	Sulfamides: Co-trimoxazole	2	0,2	3	0,2
	Tetraciclins: Doxiciclina	1	0,1	1	0,1
	Metronidazole	1	0,1	1	0,1
	Antis. urinaris: Notrofurantoïna			1	0,1
	Clindamicina	1	0,1		
	Polimixines: Colistina			1	0,1

Taula 6.14.3 Tipus d'antibiòtic i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
No ha pres antibiòtics	1234	93,1	1203	90,0	1		
Ha pres altres antibiòtics*	35	2,6	60	4,5	1,76	1,15-2,69	0,009
Penicil·lines	57	4,3	73	5,5	1,31	0,92-1,87	0,132
- Amoxicil·lina	19	1,4	22	1,6	1,19	0,64-2,21	0,586
- Amoxicil·lina-clavulànic	35	2,6	50	3,7	1,47	0,95-2,27	0,088
Cefalosporines	8	0,6	21	1,6	2,69	1,19-6,10	0,018
- Cefuroxima	6	0,5	17	1,3	2,91	1,14-7,40	0,025
Macròlids	15	1,1	36	2,7	2,46	1,34-4,52	0,004
- Acetilespiramicina	4	0,3	3	0,2	0,77	0,17-3,45	0,732
- Claritromicina	4	0,3	22	1,6	5,64	1,94-16,42	0,002
- Eritromicina	3	0,2	6	0,4	2,05	0,51-8,22	0,310
Quinolones	10	0,8	13	1,0	1,33	0,58-3,05	0,496
- Ciprofloxacina	6	0,5	9	0,7	1,54	0,55-4,34	0,415
Altres	5	0,4	7	0,5	1,44	0,46-4,54	0,537

* OR procedents del model amb penicil·lines i que varien en funció de cada antibiòtic analitzat.

- Les cefalosporines, tot i ser numèricament molt menors, van mostrar una associació considerable i estadísticament significativa amb la PAC. L'única cefalosporina amb suficient nombre de casos per analitzar, la cefuroxima, va mostrar una OR de fins a 2,91 (1,14-7,40).
- Els macròlids també van mostrar una associació forta i significativa amb el risc de PAC, amb la claritromicina com l'antibiòtic amb més casos i major efecte.
- Les quinolones, amb la ciprofloxacina al capdavant, van mostrar un comportament semblant a les penicil·lines, si bé amb intervals de confiança més amplis a causa del nombre reduït de subjectes que en prenen.

Per a l'estudi de la **relació dosi-resposta** entre els antibiòtics i les PAC es va tenir en compte que no existeixen dosis equivalents entre els diversos principis actius. D'aquesta manera les variables relacionades amb la quantitat d'antibiòtic pres (dosi unitària, dosi diària mitjana o dosi total presa) no es van poder presentar conjuntament sinó per a cada principi actiu. Alhora, només es van poder analitzar els antibiòtics amb suficient nombre d'individus: l'amoxicil·lina (amb àcid clavulàmic o sense), la cefuroxima i la claritromicina. L'anàlisi de les medianes de consum d'aquests antibiòtics va mostrar que el patró de consum va ser semblant entre els casos i els controls de l'estudi i que cap variable va assolir la significació estadística (amb l'excepció de la durada de l'amoxicil·lina que va ser menor en els casos; prova de Mann-Whitney $p < 0,05$; resultats no presentats). La relació dosi-resposta, en termes de risc de PAC, es va centrar només en la variable sobre el consum total de cada

antibiòtic, ja que reflectia alhora el valor de la dosi, la pauta i la durada. Es va analitzar com a variable contínua, i com a variable categòrica segons el percentil 50 a fi de simplificar al màxim l'anàlisi i minimitzar les dificultats del nombre petit d'individus (Taula 6.14.4). L'amoxicil·lina no va mostrar una relació dosi-resposta, però sí la cefuroxima que incrementava de manera clara el risc de PAC amb la dosi consumida ($p = 0,045$ en l'anàlisi com a variable contínua). La claritromicina va mostrar un efecte sobretot en el primer percentil, sense un gradient dosi-resposta clar ($p = 0,037$ en l'anàlisi com a variable contínua).

Taula 6.14.4 Mil·ligrams totals d'antibiòtic consumit i risc de PAC.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
AMOXICIL-LINA (mg)							
- No n'ha pres	1272	96,0	1264	95,0	1		
- 1.500-1.1250 mg	23	1,7	34	2,6	1,49	0,87-2,54	0,146
- 1.1251-55.125 mg	30	2,3	33	2,5	1,11	0,67-1,83	0,691
CEFUROXIMA (mg)							
- No n'ha pres	1320	99,5	1319	98,7	1		
- 2.000-9.000 mg	3	0,2	7	0,5	2,34	0,60-9,05	0,220
- 9.001-20.000 mg	3	0,2	10	0,7	3,34	0,92-12,15	0,068
CLARITROMICINA (mg)							
- No n'ha pres	1322	99,7	1314	98,7	1		
- 2.500-7.000 mg	1	0,1	8	0,6	8,05	1,01-64,44	0,049
- 7.001-21.000 mg	3	0,2	9	0,7	3,02	0,82-11,17	0,098

Finalment, es va estudiar l'efecte de la presa d'antibiòtic els 3 darrers mesos sobre el risc de PAC en funció del **temps d'acabament de l'última presa d'antibiòtic**. Aquesta anàlisi també va estar dirigida a explorar si l'efecte antibiòtic podria ser conseqüència del diagnòstic de PAC i no la causa. Amb aquesta finalitat es van calcular els dies entre la finalització de l'últim antibiòtic pres i la data de diagnòstic per als casos o de l'entrevista per als controls.

Anàlisi amb només subjectes que prenen antibiòtics. Aquesta informació va estar disponible en 161 (71,6%) dels 225 subjectes que havien pres antibiòtics, i va tenir un percentatge similar entre els casos (70,7%) i els controls (72,8%).

La descripció d'aquest interval de dies es presenta en la Taula 6.14.6. Els casos van mostrar, de mediana, la

meitat d'interval de dies des de l'acabament de l'antibiòtic que els controls. En conseqüència, en un model de regressió logística, ajustat per edat, sexe i subprojecte, l'interval

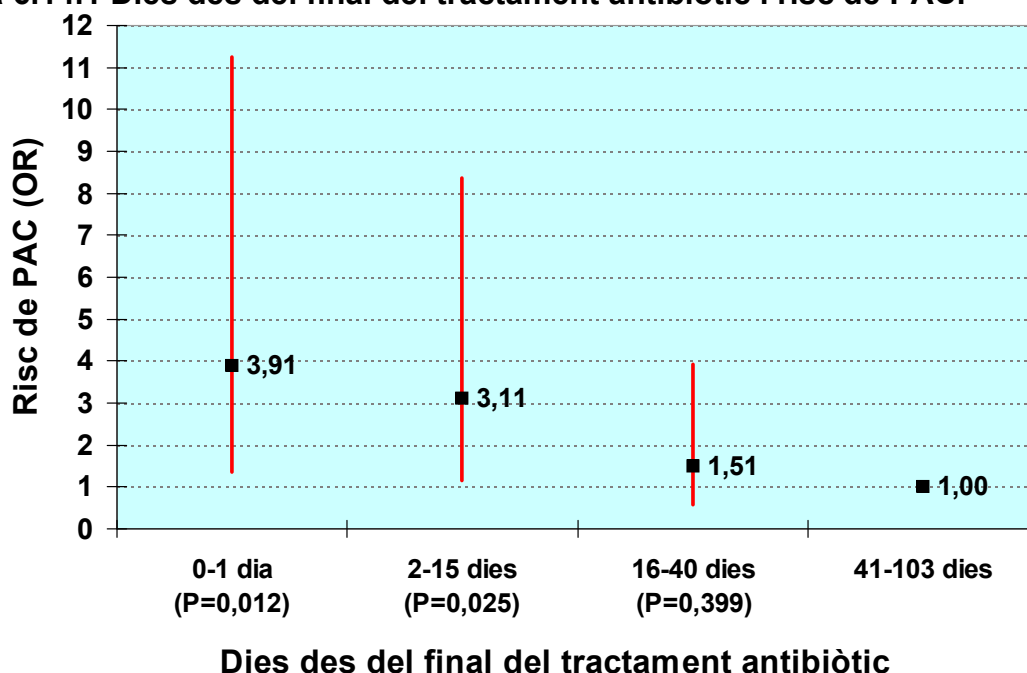
Taula 6.14.5 Dies des del final del tractament antibiòtic.

	Control	Cas
N	67	94
Mitjana	30,25	21,05
Desviació est.	26,05	24,58
Mediana	22,00	11,00
Mínim	,00	,00
Màxim	92,00	103,00

Prova de Mann-Whitney: valor p = 0,010

de dies des del final de l'antibiòtic es va associar, en general, a una disminució del risc de PAC, amb una OR de 0,984 (0,971-0,998; p = 0,021) per dia transcorregut. Perquè es pogués presentar millor aquesta associació es van calcular les OR del risc de PAC segons els dies des del final del tractament antibiòtic agrupats en quartils (Figura 16.14.1).

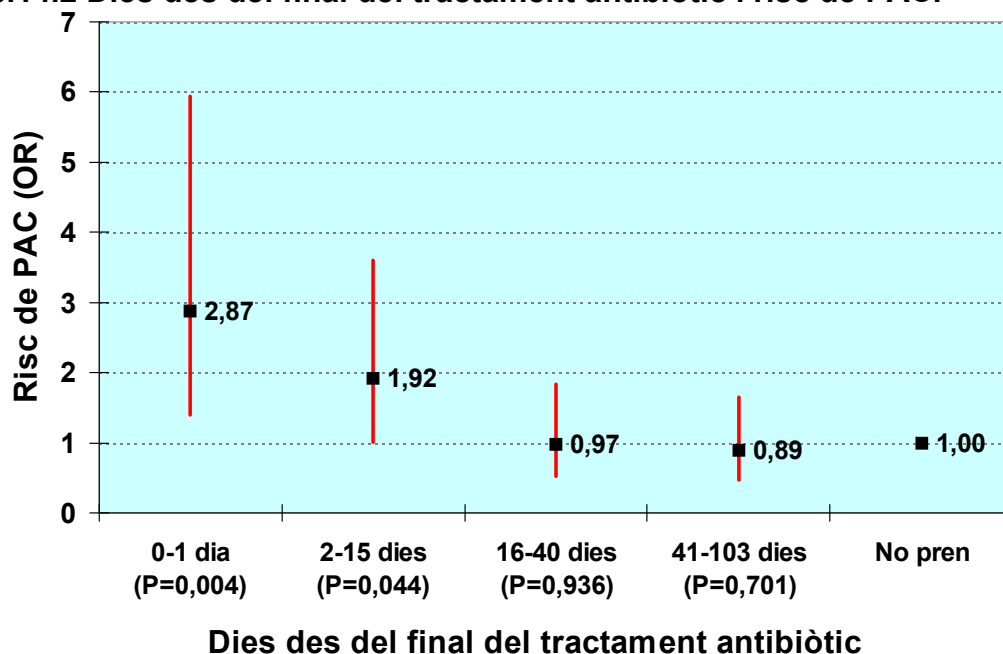
Figura 6.14.1 Dies des del final del tractament antibiòtic i risc de PAC.



El gràfic confirma que com més dies havien transcorregut des del final de l'antibiòtic menor era el risc de PAC, i indica que més enllà dels 15 dies d'acabar l'antibiòtic ja no s'observa un efecte significatiu sobre el risc de PAC.

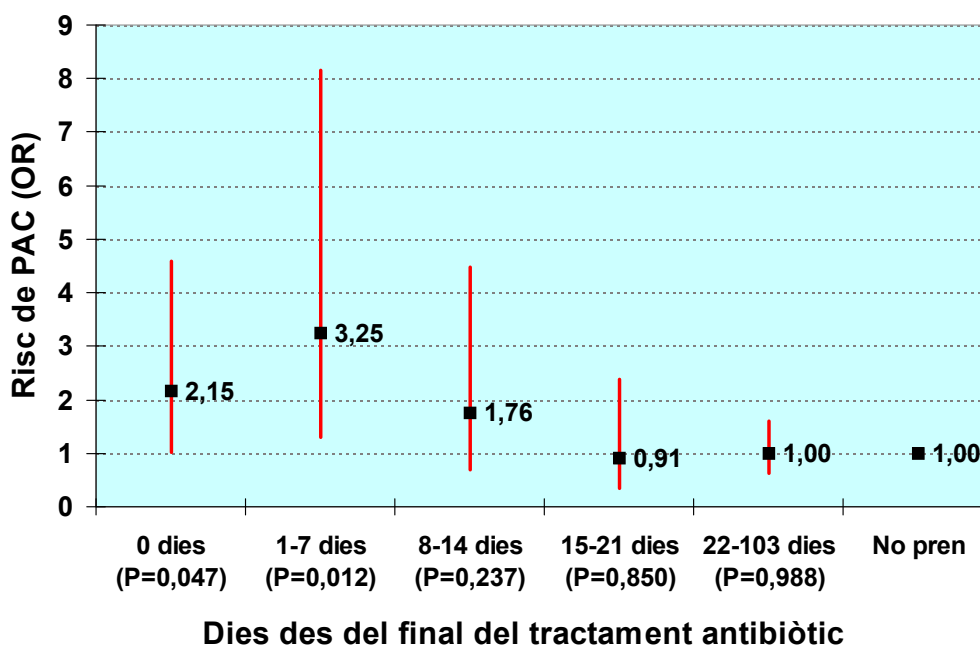
Anàlisi amb la totalitat de la mostra de l'estudi. Si es pren com a referència els subjectes que no van prendre antibiòtics els darrers 3 mesos, l'anàlisi de regressió logística va mostrar els mateixos resultats anteriors però a l'escala de risc corresponent (Figura 6.14.2).

Figura 6.14.2 Dies des del final del tractament antibiòtic i risc de PAC.



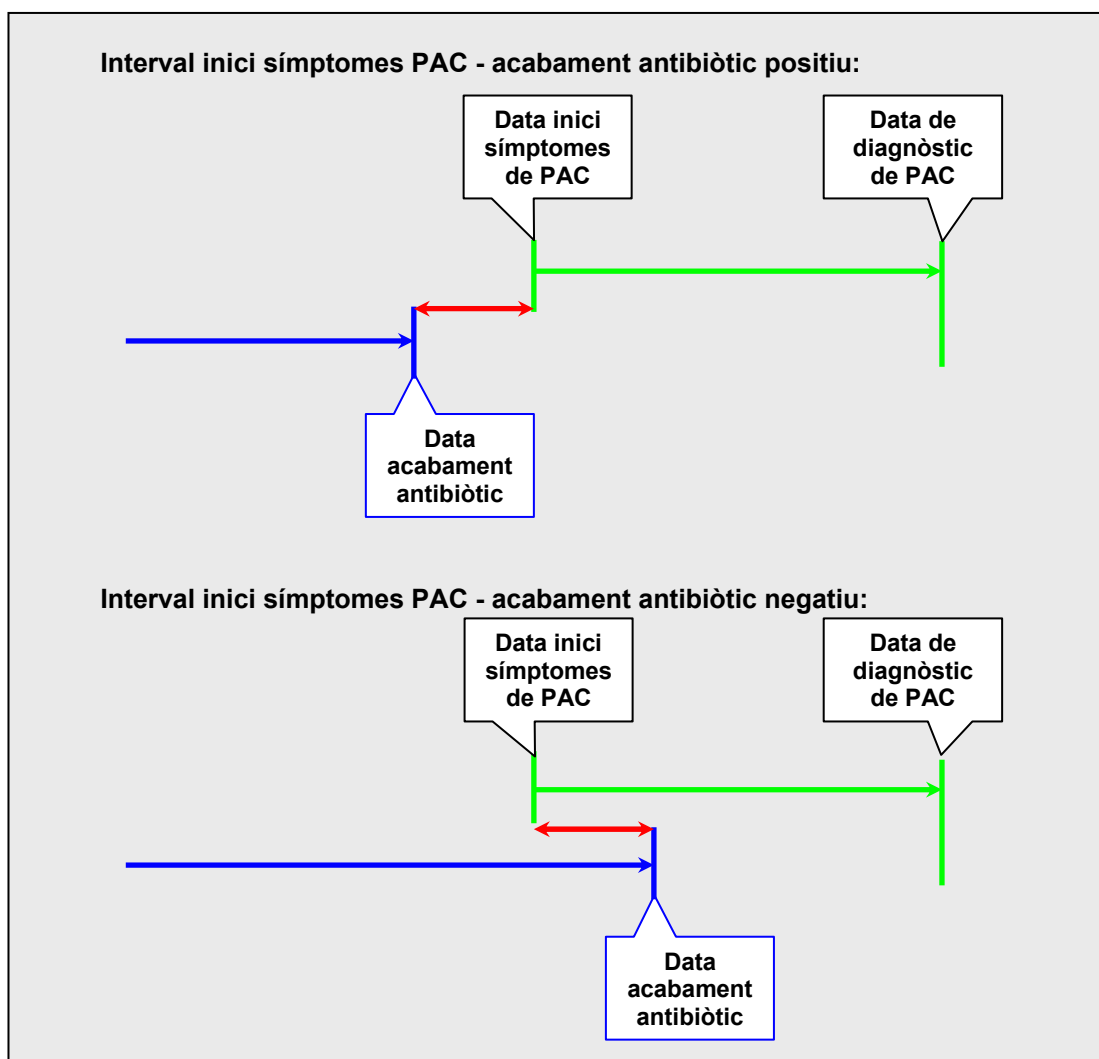
Per tal d'aprofundir sobre l'interval de temps en què la finalització de l'antibiòtic determinava el risc de PAC es van fer categories més estretes i amb més sentit clínic (Figura 6.14.3). El resultat va ser que el risc associat amb l'ús d'antibiòtics es limitava sobretot als subjectes que encara el prenen o que l'havien deixat durant la setmana anterior.

Figura 6.14.3 Setmanes des del final del tractament antibiòtic i risc de PAC.



L'efecte a curt termini dels antibiòtics podria ser la causa de la pneumònia però també la conseqüència, ja que els símptomes prodròmics podrien haver motivat la presa d'antibiòtics. Per analitzar en profunditat aquesta qüestió, es va calcular l'interval entre l'inici dels símptomes de PAC i l'acabament de l'antibiòtic en els casos de PAC. Aquest interval va presentar una mediana (rang) de 4,50 (-33-95) dies, de manera que la majoria dels casos havien deixat l'antibiòtic abans d'iniciar els símptomes. Un valor positiu indicava que havien començat els símptomes després d'acabar l'antibiòtic, mentre que un valor negatiu indicava que havien començat els símptomes mentre prenia l'antibiòtic, abans d'acabar-los. En el primer cas, l'antibiòtic podria ser causa de PAC, mentre que en el segon podria ser conseqüència de la PAC (Esquema 6.14).

Esquema 6.14 Valors de l'interval inici de símptomes-acabament de l'antibiòtic en els casos de PAC.



Si es correlaciona aquest interval amb els dies des de l'acabament de l'antibiòtic s'obté el diagrama de dispersió de la Figura 6.14.4. Es pot comprovar que la major part dels casos, que havien deixat l'antibiòtic abans d'iniciar els símptomes (interval positiu, punts blaus situats per sobre de 0 en l'eix d'ordenades), tenia un nombre de dies des del final del tractament antibiòtic de 0 a 105. Els casos que havien deixat l'antibiòtic després d'iniciar els símptomes (interval negatiu, punts vermells situats per sota de 0 en l'eix

d'ordenades) tenien un nombre de dies des del final del tractament antibiòtic de 0 a 15. Per tant, en el període de temps de 2 setmanes des de l'acabament de l'antibiòtic, que és quan s'observa l'efecte sobre el risc de PAC, convergeixen casos amb interval negatiu i amb interval positiu. Aquests resultats van portar a repetir

l'anàlisi sobre l'efecte del temps de finalització de l'antibiòtic sobre el risc de PAC, però separant els casos en 2 estrats: els que havien deixat l'antibiòtic abans d'iniciar els símptomes i els que havien deixat l'antibiòtic després d'iniciar els símptomes.

L'exposició a antibiòtics abans d'iniciar els símptomes de pneumònia no va mostrar un efecte sobre el risc de PAC en cap dels moments des de la finalització del tractament antibiòtic (Figura 6.14.5-A). Contràriament, l'exposició a antibiòtics després d'iniciar els símptomes de pneumònia sí que va mostrar un efecte sobre el risc de PAC, principalment en els subjectes que els continuaven prenent o l'havien deixat durant la setmana anterior (Figura 6.14.5-B). La OR de 0,03 dels dies 22-103 ha de considerar-se amb reserves ja que es basa en un sol cas de comportament atípic (*outlier*).

Figura 6.14.4 Correlació de l'interval inici dels símptomes-acabament de l'antibiòtic amb els dies des de la finalització del tractament antibiòtic.

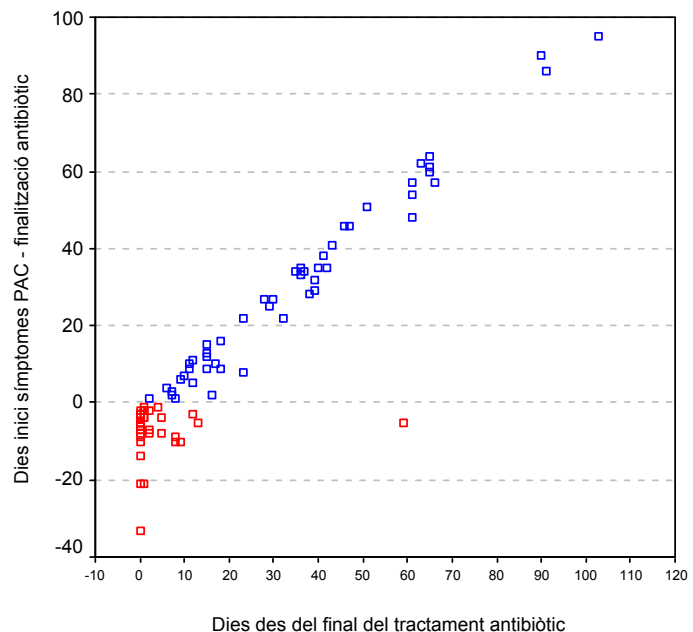
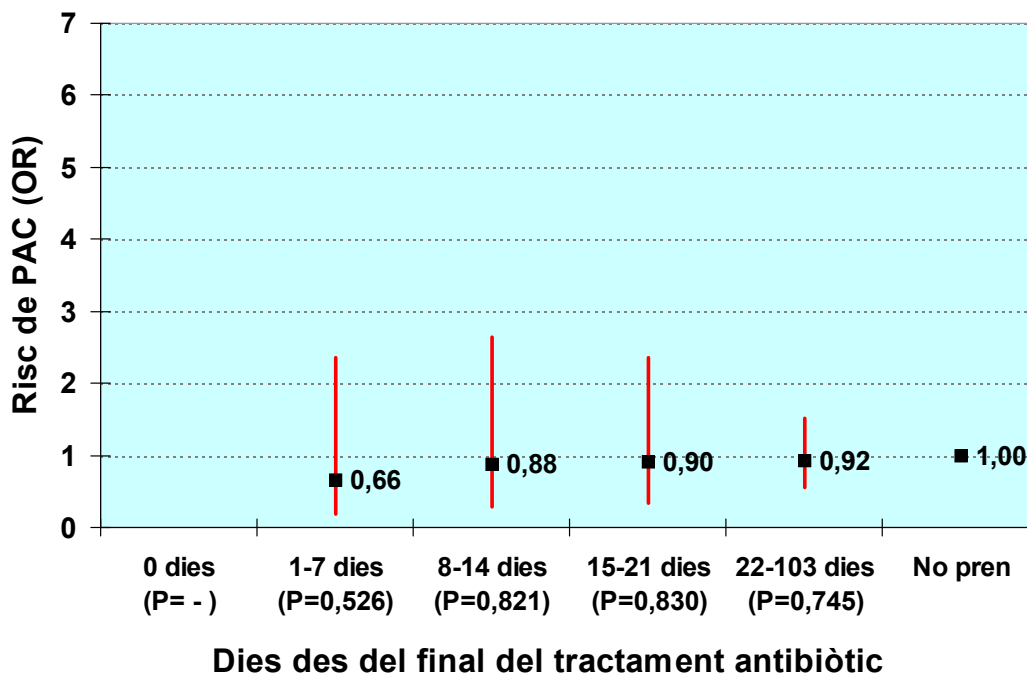
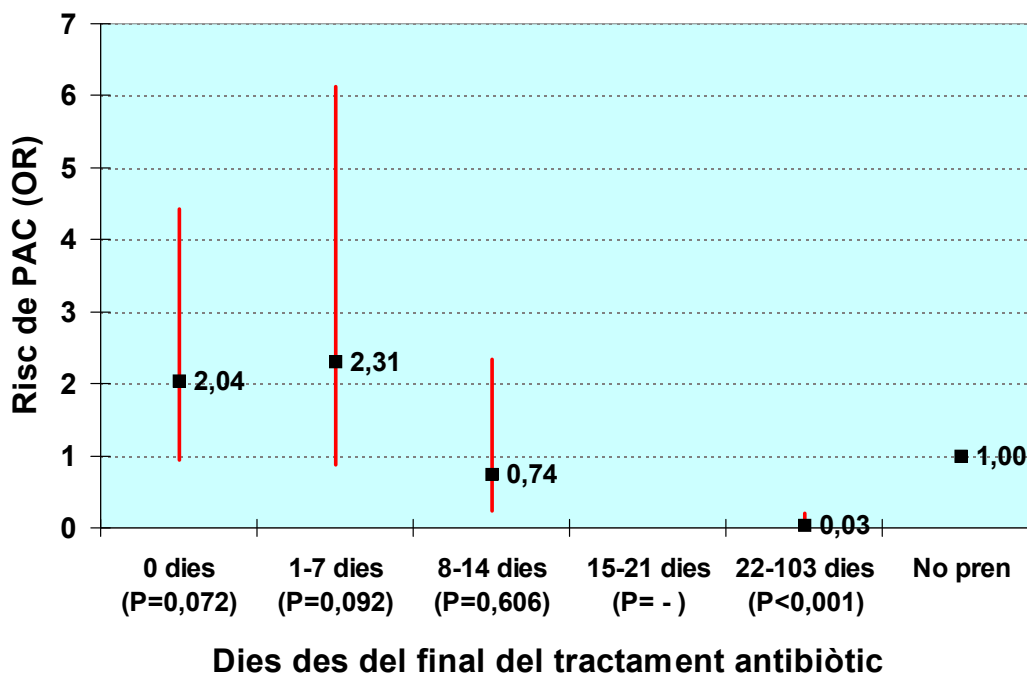


Figura 6.14.5 Setmanes des del final del tractament antibiòtic i risc de PAC segons el moment d'inici dels símptomes.

A. CASOS AMB ACABAMENT DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC ABANS D'INICIAR ELS SÍMPTOMES



B. CASOS AMB ACABAMENT DEL TRACTAMENT ANTIBIÒTIC DESPRÉS D'INICIAR ELS SÍMPTOMES



En conclusió, la interpretació d'aquests resultats porta a considerar la relació entre els antibiòtics i la PAC com una associació no causal, on l'ús d'antibiòtics seria més un marcador de la malaltia que un veritable factor de risc.

6.15 Resum dels factors de risc de PAC sobre hàbits medicamentosos

A continuació es resumeixen els factors de risc potencials sobre medicaments observats en l'anàlisi bivariada. Es mostren només els factors estadísticament significatius o amb intervals de confiança que s'hi acosten.

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
N-acetilcisteïna	8	0,6	30	2,2	3,78	1,73-8,29	0,001
Corticosteroides orals	13	1,0	42	3,1	3,28	1,75-6,14	<0,001
- Deflazacort	4	0,3	11	0,8	2,79	0,89-8,79	0,080
- Prednisona	8	0,6	24	1,8	3,04	1,36-6,80	0,007
Digoxina	14	1,1	32	2,4	2,30	1,22-4,33	0,010
Amiodarona	6	0,5	24	1,8	4,02	1,64-9,88	0,002
Diürètics	140	10,6	190	14,2	1,41	1,11-1,77	0,004
• Diürètics de la nansa	48	3,6	107	8,0	2,32	1,64-3,29	<0,001
- Furosemda	38	2,9	84	6,3	2,29	1,55-3,39	<0,001
- Torasemida	10	0,8	23	1,7	2,38	1,13-5,02	0,023
• Tiazides i diuret. relacionats	72	5,4	50	3,7	0,68	0,47-0,98	0,038
• Estalviadors de k + altres	13	1,0	25	1,9	1,99	1,01-3,91	0,046
Teofil·lina	6	0,5	23	1,7	3,85	1,56-9,50	0,003
Antagonistes dels canals Ca ⁺	94	7,1	77	5,8	0,80	0,59-1,10	0,165
- Verapamil	15	1,1	6	,4	0,39	0,15-1,01	0,053
Ansiolítics benzodiazepínics	138	10,4	117	8,8	0,83	0,64-1,07	0,149
- acció ultracurta (1-5h)	3	0,2	4	0,3	1,30	0,29-5,82	0,732
- acció curta (6-24h)	95	7,2	80	6,0	0,82	0,60-1,12	0,209
- acció intermèdia/llarga (>24h)	40	3,0	33	2,5	0,80	0,50-1,28	0,361
Antiulcerosos segons el moment d'inici:							
- Omeprazole: Inici recent	5	0,4	13	1,0	2,61	0,93-7,31	0,069
Inici tardà	21	1,6	27	2,0	1,29	0,73-2,29	0,386
Preses no actuals	2	0,2	2	0,1	1,00	0,14-7,13	0,997
- Ranitidina: Inici recent	9	0,7	6	0,4	0,67	0,24-1,88	0,446
Inici tardà	29	2,2	29	2,2	1,00	0,60-1,69	0,993
Preses no actuals	2	0,2	9	0,7	4,51	0,97-20,92	0,054

...

Oxigen	18	1,4	45	3,4	2,53	1,46-4,40	0,001
- amb vas humidificador	1	,1	9	,7	9,12	1,15-72,08	0,036
- sense vas humidificador	16	1,2	33	2,5	2,09	1,15-3,82	0,016
- no sap si amb vas o sense	1	,1	3	,2	3,04	0,32-29,26	0,336
Inhaladors: Cap	1241	93,6	1129	84,5	1		
Algun	85	6,4	207	15,5	2,68	2,05-3,49	<0,001
1	34	2,6	65	4,9	2,10	1,38-3,21	0,001
2	35	2,6	76	5,7	2,39	1,59-3,59	<0,001
3	12	,9	52	3,9	4,76	2,53-8,97	<0,001
4-6	4	,3	14	1,0	3,85	1,26-11,72	0,018
Ús de cambra	24	1,8	78	5,8	3,36	2,12-5,35	<0,001
Bufs/dia inhaladors: 0 bufs/dia	1241	93,8	1129	84,8	1		
0,5-3 bufs/dia	23	1,7	41	3,1	1,96	1,17-3,29	0,011
4-7 bufs/dia	27	2,0	51	3,8	2,08	1,29-3,33	0,002
8-11 bufs/dia	19	1,4	47	3,5	2,72	1,59-4,66	<0,001
12-46 bufs/dia	13	1,0	63	4,7	5,33	2,92-9,73	<0,001
• Corticosteroides inhalats	39	2,9	118	8,8	3,20	2,21-4,63	<0,001
• Agonistes B ₂ inhalats:	74	5,6	177	13,2	2,58	1,95-3,43	<0,001
- Salbutamol	62	4,7	149	11,2	2,56	1,88-3,48	<0,001
- Salmeterol	15	1,1	48	3,6	3,26	1,82-5,856	<0,001
• Ipratropi inhalat	27	2,0	95	7,1	3,68	2,39-5,69	<0,001
Antibiòtics, 3 darrers mesos	1234	93,1	1203	90,0	1,48	1,12-1,96	0,005
• Penicil·lines	57	4,3	73	5,5	1,31	0,92-1,87	0,132
- Amoxicil·lina-clavulànic	35	2,6	50	3,7	1,47	0,95-2,27	0,088
• Cefalosporines	8	0,6	21	1,6	2,69	1,19-6,10	0,018
- Cefuroxima	6	0,5	17	1,3	2,91	1,14-7,40	0,025
• Macròlids	15	1,1	36	2,7	2,46	1,34-4,52	0,004
- Claritromicina	4	0,3	22	1,6	5,64	1,94-16,42	0,002

6.16 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els hàbits medicamentosos

L'anàlisi multivariada de regressió logística es va basar en les variables de l'apartat anterior 6.15 utilitzant el mètode entrada (*enter* o *block entry*). Quan una variable disposava d'altres de més específiques amb un nombre de casos petit només s'hi va incloure la variable principal. Va ser el cas, per exemple, dels principis actius, però no dels subgrups d'un medicament. Tampoc es va utilitzar el nombre d'inhaladors ni el nombre de bufs/dia perquè estaven molt correlacionats entre si (coeficient de correlació de Spearman = 0,99) i amb els

diferents grups d'inhaladors. Els antibiòtics tampoc es van introduir en el model multivariat ja que l'anàlisi estratificada va indicar clarament que l'associació amb les PAC no era causal. Finalment, cal avançar que els resultats d'un model multivariat parcial amb només hàbits medicamentosos tenen poca rellevància clínica per si sols, i que només representen un exercici de resumir els medicaments que pugin tenir més importància a l'hora de definir el risc de PAC. En l'apartat de les anàlisis multivariades anomenades de sistema i final, on s'ajusta l'efecte dels medicaments per a les malalties subjacents es podran tenir més en compte les consideracions clíniques.

El nombre de subjectes del model multivariat parcial va ser de 2.661 (la totalitat de la mostra excepte un subjecte cas). El nombre de variables finalment incloses va ser de 9 (Taula 6.16.1).

Taula 6.16.1 Anàlisi multivariada parcial dels factors de risc relacionats amb els hàbits medicamentosos

	B	Error típic	Wald	g.l	Valor p	OR	I.C. 95%)	
							Inferior	Superior
N-acetilcisteïna	1,086	,410	7,005	1	,008	2,963	1,326	6,622
Amiodarona	1,041	,480	4,696	1	,030	2,833	1,105	7,263
Diürètics de la nansa	,585	,192	9,300	1	,002	1,796	1,233	2,616
Antagonistes canals Ca+	-,331	,165	3,997	1	,046	,718	,519	,994
Benzodiazepines	-,272	,137	3,956	1	,047	,762	,583	,996
Oxigen	,602	,294	4,189	1	,041	1,826	1,026	3,249
Corticosteroides inhalats	,515	,245	4,415	1	,036	1,673	1,035	2,705
Ipratropi inhalat	,588	,260	5,119	1	,024	1,800	1,082	2,995
Agonistes B ₂ inhalats	,361	,198	3,316	1	,069	1,435	,973	2,115
Constant	-,096	,045	4,645	1	,031	,908		

Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 2661 (99,9%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: $p = 0,436$. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,580 (IC 95%: 0,558-0,602).

L'N-acetilcisteïna i l'amiodarona van ser els 2 medicaments amb una associació més forta amb la PAC, seguits de l'oxigenoteràpia, els aerosols inhalats i els

diürètics de la nansa i els aerosols inhalats. Entre els aerosols, l'ipratropi va mostrar l'efecte més gran i significatiu, seguit dels corticosteroides, mentre que els agonistes β_2 s'acompanyaren d'un efecte menor i de significació *borderline*. Cal dir però que aquests 2 últims inhaladors tenien una certa col·linealitat, de manera que, quan se n'extreia un de l'anàlisi, el que restava en el model assolía una significació estadística elevada.

Per acabar, cal destacar 2 medicaments associats a un efecte protector de la PAC: els antagonistes dels canals del Ca^+ i els ansiolítics benzodiazepínics. Ambdós van assolir una relació estadísticament significativa.

Entre les variables que no van entrar en el model en destacaven 2 pel fet de tenir una OR força important en l'anàlisi bivariada: els corticosteroides orals (OR 3,28; IC 1,75-6,14) i la teofil·lina (OR 3,85; IC 1,56-9,50).

RESULTATS - V

Anàlisi multivariades

7. Anàlisis multivariades

Tal com s'explica a l'apartat de "Mètodes" l'anàlisi multivariada es va desenvolupar en 3 fases. La primera va consistir en els 3 models multivariats parcials de cada secció de l'estudi: antecedents mèdics, antecedents patològics i hàbits medicamentosos, que ja s'han presentat en l'apartat respectiu. Les 2 fases següents són les que es presenten a continuació i inclouen els models multivariats de sistema (sistema respiratori, cardiovascular i neuropsíquic) i el model multivariat final.

7.1 Models multivarits de sistema

Aquests models es basen en les variables de cada sistema que han mostrat un cert grau d'associació amb el risc de PAC en l'anàlisi bivariada o que són importants des del punt de vista clínic. Principalment inclouen les malalties de cada sistema i dels tractaments respectius. Així, es va ajustar l'efecte dels medicaments pel de les malalties subjacents que podien haver estat el motiu de la prescripció. La dificultat que planteja la interpretació d'aquests models és que, sovint, malaltia i tractament estan tan correlacionats que és difícil separar-ne l'efecte sobre el risc de PAC. Per això es va preferir utilitzar el mètode automàtic de l'*stepwise* per seleccionar les variables finals. Es presenten 3 tipus d'OR: les crues o bivariades, les ajustades per totes les variables que poden entrar al model i les ajustades per l'equació final obtinguda amb el mètode *stepwise*.

7.1.1 Sistema respiratori

Del conjunt de variables amb relació bivariada amb el risc de PAC només 6 van mantenir-se en l'equació final proporcionada pel mètode *stepwise*. Van ser, per ordre de magnitud, l'asma diagnosticat, les infeccions respiratòries altes l'últim mes, el tractament amb oxigen, el tractament amb ipratropi inhalat, l'antecedent de PAC al llarg de la vida (altament correlacionat amb el nombre de PAC sofertes i amb les PAC confirmades radiològicament), l'asma clínic simptomàtic i la bronquitis crònica.

Dues variables van veure reduir lleugerament l'OR crua, però van continuar mostrant uns IC predominantment per sobre de la unitat i una significació estadística a prop del 5%: la tuberculosi pulmonar i l'amigdalitis purulenta repetida el darrer any (aquesta última altament correlacionada amb les infeccions respiratòries de vies altes repetides el darrer any). Aquests resultats anirien a favor de considerar-les com a autèntics factors de risc.

També cal destacar les variables que en l'anàlisi bivariada mostraven una forta associació amb la PAC, però que amb l'ajust multivariat van deixar de ser estadísticament significatives. Va ser el cas de la broncoscòpia, el tractament amb N-acetilcisteïna i l'antecedent de bronquiectàsies, que van mantenir una OR ajustada de magnitud considerable (1,45, 1,89 i 4,46, respectivament), però no significativa.

Taula 7.1.1 Model multivariat del sistema respiratori.

	Anàlisi bivariada			Anàlisi multivariada amb totes les variables [†]			Anàlisi multivariada amb selecció stepwise [‡]		
	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Realització de broncoscòpia, 1 any	2,09	1,07-4,06	0,031	1,45	0,66-3,21	0,357			
Anys amigdalectomia: 0-30 anys	1,70	1,12-2,59	0,014	1,52	0,90-2,56	0,115			
31-40 anys	0,89	0,59-1,33	0,560	0,75	0,45-1,24	0,261			
41-52 anys	0,92	0,60-1,40	0,682	0,74	0,44-1,26	0,267			
53-83 anys	0,83	0,54-1,25	0,366	0,69	0,41-1,16	0,161			
Sense extirpació	1			1		0,115			
Inf. resp. vies altes repetida en 1 a.	1,57	1,35-1,84	<0,001	1,20	0,88-1,63	0,243			
Amigdalitis repetida en 1 any	1,82	1,21-2,73	0,004	1,56	1,01-2,41	0,044			
Inf. resp. vies altes, últims 31 dies	2,53	2,08-3,08	<0,001	2,04	1,64-2,53	<0,001	2,13	1,74-2,62	<0,001
Antecedent d'alguna PAC	2,28	1,85-2,81	<0,001	1,76	1,40-2,21	<0,001	1,83	1,47-2,27	<0,001
- 0 PAC (1)	1			1					
- 1 PAC	2,05	1,63-2,57	<0,001	1,64	1,28-2,10	<0,001			
- 2 PAC	4,31	2,32-7,98	0,005	3,17	1,67-6,02	<0,001			
- 3 PAC o més	3,43	1,45-8,09	0,002	1,91	0,77-4,77	,163			
Antecedent PAC confirmada Rx (1)	2,39	1,88-3,05	<0,001	1,86	1,42-2,42	<0,001			
- 0 PAC (1)	1			1					
- 1 PAC	2,10	1,62-2,73	<0,001	1,69	1,27-2,24	<0,001			
- 2 PAC	3,98	1,96-8,05	<0,001	2,78	1,33-5,80	,007			
- 3 PAC o més	6,26	1,83-21,41	0,003	3,65	1,01-13,20	,049			
Bronquitis crònica	2,96	2,26-3,87	<0,001	1,65	1,16-2,35	0,005	1,60	1,17-2,18	0,003
MPOC (2)	2,96	1,98-4,43	<0,001	1,32	0,80-2,17	0,281			
Bronquitis crònica (2)	2,82	2,00-3,97	<0,001	1,71	1,14-2,57	0,010			
MPOC (2)	3,16	2,12-4,74	<0,001	1,55	0,93-2,59	0,096			
Asma (3)	2,33	1,92-2,84	<0,001	1,75	1,40-2,19	<0,001			
Asma clínic simptomàtic	2,14	1,74-2,64	<0,001	1,73	1,37-2,19	<0,001	1,67	1,34-2,08	<0,001
Asma diagnosticat	3,59	2,27-5,69	<0,001	1,89	1,10-3,26	0,021	2,30	1,42-3,73	0,001
Bronquièctasis	11,00	1,42-85,32	0,022	4,46	0,55-36,39	,163			
Tuberculosi pulmonar no activa	1,81	1,13-2,89	0,013	1,68	0,99-2,85	,055			
N-acetilcisteïna	3,78	1,73-8,29	0,001	1,89	0,81-4,41	,141			
Corticosteroides orals	3,28	1,75-6,14	<0,001	1,33	0,65-2,75	,433			
Teofil·lina	3,85	1,56-9,50	0,003	1,40	0,52-3,77	,504			
Oxigen	2,53	1,46-4,40	0,001	2,01	1,07-3,79	,031	1,96	1,08-3,57	0,027

Inhaladors	2,68	2,05-3,49	<0,001	1,21	0,82-1,78	,335		
• Corticosteroides (2)	3,20	2,21-4,63	<0,001	0,93	0,54-1,62	,800		
• Agonistes B ₂ inhalats (2)	2,58	1,95-3,43	<0,001	0,98	0,61-1,55	,916		
• Ipratropi (2)	3,68	2,39-5,69	<0,001	1,98	1,09-3,60	,025	1,88	1,13-3,14
								0,016

[†] Anàlisi multivariada amb totes les variables excepte: (1) les altres variables relacionades amb l'antecedent de PAC, (2) les variables relacionades amb la bronquitis crònica, (3) les variables relacionades amb l'asma clínic simptomàtic i diagnosticat, (4) la variable inhaladors.

[‡] Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 2637 (99,1%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: p = 0,111. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,652 (IC 95%: 0,631-0,673).

Aquestes variables, segurament, tenien un problema de baixa potència estadística a causa de la baixa prevalença d'exposició en els controls i els casos.

Finalment, els medicaments amb corticosteroides orals, teofil·lina i amb inhaladors (amb l'excepció de l'ipratropi), van passar d'una OR crua gran a una OR ajustada al voltant de la unitat. Aquest canvi indica un comportament més propi d'un factor de confusió que d'un factor de risc pròpiament.

Els resultats d'aquesta anàlisi multivariada van coincidir amb els obtinguts en l'anàlisi multivariada parcial de la secció 5.3.7.

A partir de l'anàlisi multivariada del sistema respiratori es van construir 3 models multivariats més, dirigits a explorar **l'efecte dels inhaladors en grups específics de patologies respiratòries**. Donat que es tractava d'una subanàlisi, es van triar els grups de patologies numèricament més grans per tal de tenir la màxima fiabilitat possible:

- Bronquitis crònica o MPOC
- Asma clínic simptomàtic o diagnosticat
- Altres malalties respiratòries

Els models es van construir amb el mètode introduir (*enter*), un per a cadascun dels 3 grups de patologies respiratòries i incloent-hi les següents variables:

- Variables seleccionades pel mètode *stepwise* del model multivariat: infecció de vies respiratòries altes, precedent d'alguna PAC, i, en funció del model, bronquitis crònica i/o asma (simptomàtic o diagnosticat).
- Variables de gravetat de les malalties respiratòries: oxigen, corticosteroides orals, nombre d'ingressos hospitalaris i, en funció del model, temps de la bronquitis crònica (11-76 vs. 0-10anys). La variable temps de l'asma no es va poder utilitzar per l'elevat número de missings.
- Tipus d'inhaladors: corticosteroides, ipratropi i agonistes β_2 .
- Variables d'aparellament: sexe (homes vs. dones) i edat.

Cada model va tenir les característiques i els resultats següents:

1. Model per a pacients amb bronquitis crònica o MPOC.

	Valor p	OR	I.C. 95,0%)	
			Inferior	Superior
Sexe (homes vs. dones)	,494	,760	,346	1,669
Edat (anys)	,021	,967	,940	,995
Infecció respiratòria alta, darrers 31 d.	,030	2,263	1,082	4,732
Alguna pneumònia al llarg de la vida	,442	1,329	,643	2,745
Antecedent d'asma	,468	,773	,386	1,547
Corticosteroides orals	,992	,994	,301	3,278
Oxigenoteràpia	,836	1,164	,275	4,928
Temps de la bronquitis i l'emfisema (11-76 vs. 0-10 anys)	,283	1,451	,735	2,863
Nombre d'ingressos hospitalaris	,295	1,084	,932	1,262
Corticosteroides inhalats	,080	1,981	,922	4,255
Ipratropi	,058	2,244	,973	5,176
Agonistes B2 inhalats	,109	,510	,224	1,162
Constant	,006	17,566		

Subjectes inclosos en l'anàlisi 205 d'un total de 297.

El mètode de selecció de variables *stepwise* sols inclou edat, infecció respiratòria alta i ipratropi.

2. Model per a pacients amb asma (clínic simptomàtic o diagnosticat).

	Valor p	OR	I.C. 95,0%)	
			Inferior	Superior
Sexe (homes vs. dones)	,590	1,113	,754	1,644
Edat (anys)	,004	,986	,976	,996
Infecció respiratòria alta, darrers 31 d.	,521	1,147	,754	1,746
Alguna pneumònia al llarg de la vida	,116	1,439	,914	2,263
Bronquitis crònica o MPOC	,142	1,957	,798	4,795
Corticosteroides orals	,541	1,676	,320	8,778
Oxigenoteràpia	,313	2,313	,454	11,791
Temps de la bronquitis i l'emfisema (11-76 vs. 0-10 anys)	,230	,535	,193	1,485
Nombre d'ingressos hospitalaris	,799	1,018	,888	1,167
Corticosteroides inhalats	,549	1,260	,592	2,682
Ipratropi	,039	3,120	1,059	9,191
Agonistes B2 inhalats	,598	1,185	,631	2,224
Constant	,002	2,680		

Subjectes inclosos en l'anàlisi: 489 d'un total de 565.

El mètode de selecció de variables *stepwise* sols inclou l'edat i els anticolinèrgics inhalats.

3. Model per a pacients amb altres malalties respiratòries*

	Valor p	OR	I.C. 95,0%)	
			Inferior	Superior
Sexe (homes vs. dones)	,630	,773	,271	2,208
Edat (anys)	,139	,976	,945	1,008
Infecció respiratòria alta, darrers 31 d.	,041	3,135	1,046	9,402
Alguna pneumònia al llarg de la vida	,604	,753	,257	2,205
Antecedent d'asma	,505	,652	,185	2,295
Bronquitis crònica o MPOC	,917	1,071	,297	3,861
Corticosteroides orals	,809	,648	,019	21,921
Oxigenoteràpia	,919	,884	,081	9,678
Nombre d'ingressos hospitalaris	,317	1,162	,866	1,559
Corticosteroides inhalats	,107	7,841	,643	95,605
Ipratropi	,184	4,777	,475	48,022
Agonistes B2 inhalats	,144	,237	,034	1,639
Constant	,053	9,064		

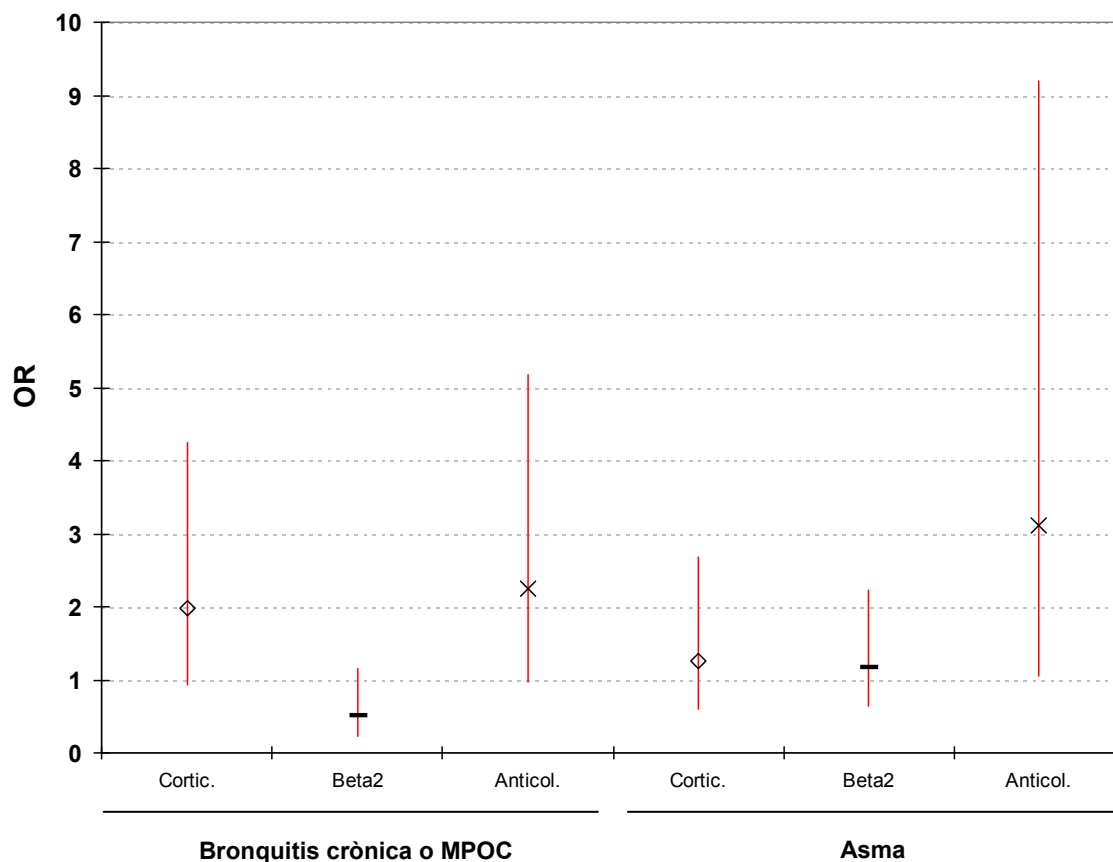
* TBC, emfisema, bronquiectàsis, fibrosi pulmonar i altres.

Subjectes inclosos en l'anàlisi: 105 d'un total de 113.

El mètode de selecció de variables *stepwise* sols inclou la infecció respiratòria alta.

Els resultats d'aquests models, corresponents a l'efecte ajustat de cadascun dels inhaladors sobre el risc de PAC en la bronquitis crònica/MPOC i l'asma, es resumeixen en la Figura 7.1.1.

Figura 7.1.1. Estimació del risc ajustat de PAC i els IC al 95% de cada tipus d'inhalador segons grups de malalties respiratòries específiques.



Cortic.: corticosteroides inhalats, Beta2: β -agonistes inhalats, Anticol: anticolinèrgics inhalats

Els resultats dels models, marcats pel caire exploratori a causa del petit nombre de subjectes en alguns estrats, van suggerir que el comportament del fàrmac inhalat era diferent segons la patologia respiratòria de base:

- Els corticosteroides inhalats van mostrar una estimació de la magnitud de l'efecte considerable en la bronquitis crònica/MPOC, i en canvi l'efecte en l'asma va ser molt petit.
- Els anticolinèrgics van presentar una estimació de l'efecte considerable en la bronquitis crònica/MPOC i sobretot en l'asma.

- Els agonistes β_2 no van tenir un efecte significatiu en cap patologia, si bé en la bronquitis crònica/MPOC tendien a presentar una reducció del risc de PAC i, en canvi, en l'asma no va mostrar cap efecte.

El comportament dels inhaladors en els pacients amb altres malalties respiratòries va venir caracteritzat per la incertesa dels intervals de confiança amplis. Els corticosteroides i l'ipratropi tendien a presentar un excés de risc, mentre que els agonistes β_2 una reducció del risc.

7.1.2 Sistema cardiovascular

Les variables utilitzades per al model multivariat es presenten en la Taula 7.1.2. La inclusió dels antagonistes dels canals del Ca^{+} es va deure a l'interval de confiança força distanciat de la unitat, especialment pel que feia al verapamil. En general, es va observar com en el model multivariat amb totes les variables es reduïa la magnitud de l'efecte de totes i s'obtenia més significació estadística en els medicaments que en les patologies cardiovasculars. Així, per exemple, la diabetis o la insuficiència cardíaca van quedar amb un efecte petit i un valor de la p proper al 5%. En canvi, tractaments com l'amiodarona, els diürètics de la nansa i les combinacions de diürètics estalviadors de potassi més altres diürètics van persistir amb una OR d'1,8. D'altra banda, les tiazides i els antagonistes dels canals del Ca^{+} van mostrar un efecte protector quasi estadísticament significatiu.

Taula 7.1.2 Model multivariat del sistema cardiovascular.

	Anàlisi bivariada			Anàlisi multivariada amb totes les variables [†]			Anàlisi multivariada amb selecció stepwise [‡]		
	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Diabetis: No	1			1					
Sí:	1,24	0,99-1,55	0,062	1,14	0,90-1,45	0,268			
- sense tractament farmacològic (1)	0,92	0,63-1,34	0,652	0,87	0,59-1,28	0,474			
- amb tractament farmacològic	1,45	1,10-1,91	0,008	1,32	0,99-1,75	0,058			
Sense diabetis o diabetis sense tractament farmacològic (1)	1			1					
Diabetis amb tract. farmacològic	1,46	1,11-1,92	0,007	1,33	1,00-1,77	0,050			
Insuficiència cardíaca:	1,81	1,33-2,49	<0,001	1,42	0,99-2,03	0,054			
- no tractada	1,34	0,83-2,15	0,234	1,30	0,80-2,11	0,288			
- tractada (2)	2,25	1,49-3,41	<0,001	1,57	0,94-2,62	0,088			
Valvulopatia	1,70	1,11-2,61	0,014	1,31	0,83-2,05	0,247			
Malalties cardíques: Cap (3)	1			1					
Alguna	1,39	1,10-1,76	0,005	1,19	0,91-1,55	0,201			
- 1 (4)	1,25	0,96-1,62	0,101	1,11	0,83-1,48	0,487			
- 2	2,11	1,28-3,50	0,004	1,65	0,97-2,84	0,067			
- 3	1,38	0,48-3,99	0,553	1,00	0,33-3,05	0,998			
Digoxina	2,30	1,22-4,33	0,010	0,70	0,36-1,39	0,307			
Amiodarona	4,02	1,64-9,88	0,002	3,06	1,22-7,69	0,017	2,52	0,98-6,49	0,055
Diürètics	1,41	1,11-1,77	0,004	0,87	0,67-1,13	0,300			
• Diürètics de la nansa (5)	2,32	1,64-3,29	<0,001	1,81	1,22-2,70	0,004	2,25	1,54-3,29	<0,001
• Tiazides i diüretics relacionats (5)	0,68	0,47-0,98	0,038	0,69	0,48-1,01	0,054			
• Estalviadors de k + altres (5)	1,99	1,01-3,91	0,046	1,80	0,99-3,29	0,056	2,18	1,17-4,09	0,015
Antagonistes dels canals del Ca ⁺	0,80	0,59-1,10	0,165	0,73	0,52-1,00	0,053	0,70	0,50-0,97	0,034

[†] Anàlisi multivariada amb totes les variables excepte: (1) les altres variables relacionades amb la diabetis, (2) la variable insuficiència cardíaca, (3) les variables insuficiència cardíaca i valvulopatia, (4) les anteriors variables sobre malalties cardíques, (5) la variable diürètics.

[‡] Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 2661 (99,9%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: p = 0,783. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,536 (IC 95%: 0,514-0,558).

Finalment el mètode stepwise es va quedar només amb 4 medicaments: l'amiodarona, els diürètics de la nansa, la combinació de diürètics estalviadors del k més altres i els antagonistes dels canals del Ca+, aquest últim com a factor protector.

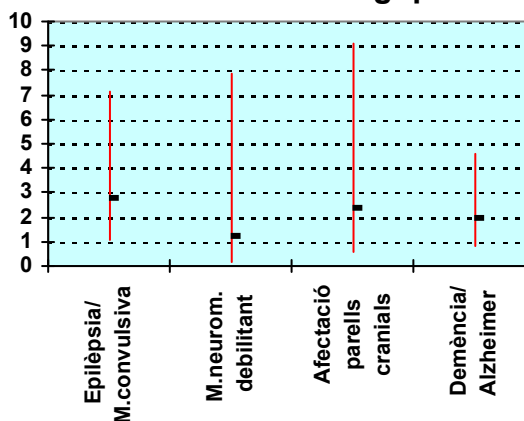
7.1.3 Sistema neuropsíquic

En general, l'efecte de l'ajust en aquesta anàlisi multivariada va ser petit, indicant possiblement una baixa correlació entre les variables independents (Taula 7.1.3).

S'han inclòs, entre d'altres, 4 patologies neurològiques de baixa prevalença, amb una estimació crua de l'efecte i uns IC que indicaven un risc potencial de PAC. En primer lloc, va destacar l'epilèpsia o malaltia convulsiva, l'única variable que va assolir la significació estadística, i que es mantenia seleccionada amb l'*stepwise* (Figura 7.1.3.1).

La seguien l'afectació dels parells cranials i, sobretot, la demència o Alzheimer que, tot i tenir IC amplis, s'ubicaven en gran manera per sobre de la unitat.

Figura 7.1.3.1 IC95% i OR ajustats de les malalties neurològiques.



Taula 7.1.3 Model multivariat del sistema neuropsíquic.

	N	%	N	%	Anàlisi bivariada			Anàlisi multivariada amb totes les variables [†]			Anàlisi multivariada amb selecció stepwise [‡]		
					OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Epilèpsia o malaltia convulsiva	6	0,5	17	1,3	2,83	1,11-7,21	0,029	2,77	1,08-7,10	0,033	2,82	1,11-7,18	0,029
Malaltia neuromuscular debilitant.	2	0,2	3	0,2	1,49	0,25-8,94	0,662	1,22	0,19-7,83	0,835			
Afectació de parells cranials	4	0,3	7	0,5	1,74	0,51-5,96	0,377	2,35	0,61-9,10	0,218			
Demència o Alzheimer	8	0,6	17	1,3	2,12	0,91-4,94	0,080	1,94	0,82-4,58	0,133			
Trastorn psiquiàtric:	209	15,8	178	13,3	0,82	0,66-1,02	0,071	0,84	0,67-1,05	0,129			
- sense ús de benzodiazepines (1)	143	10,8	119	8,9	0,80	0,62-1,04	0,089	0,78	0,60-1,01	0,056			
- amb ús de benzodiazepines	66	5,0	59	4,4	0,86	0,60-1,23	0,412	1,10	0,67-1,78	0,714			
Ansiolítics benzodiazepínics	138	10,4	117	8,8	0,83	0,64-1,07	0,149	0,88	0,67-1,15	0,347			

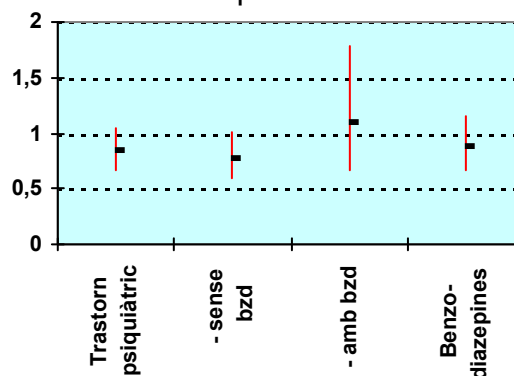
[†] Anàlisi multivariada amb totes les variables excepte: (1) les variables trastorn psiquiàtric i ansiolítics benzodiazepínics.

[‡] Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 2650 (99,5%). Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,504 (IC 95%: 0,482-0,525). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust no realitzable.

Pel que fa a la malaltia neuromuscular debilitant el grau d'incertesa va ser massa ampli per poder arribar a alguna conclusió.

Les altres variables independents incloses van ser els trastorns psiquiàtrics i l'ús de benzodiazepines, que presentaven una prevalença d'exposició més gran, i, per tant, uns IC més estrets (Figura 7.1.3.2). Els trastorns psiquiàtrics mostraren un lleuger efecte protector, com també l'ús de benzodiazepines en la mostra general de l'estudi. No obstant això, considerant els IC de confiança, serien els trastorns psiquiàtrics els que més clarament s'associarien amb un menor risc de PAC.

Figura 7.1.3.2. IC al 95% i OR ajustats dels trastorns psiquiàtrics i les benzodiazepines.



7.2 Model multivariat final

Tal com es descriu en el capítol de metodologia, el model multivariat final es va construir a partir dels factors de risc clínics i no clínics que, en els models multivariats parcials o de sistema, assolien la significació estadística, i a partir d'altres variables d'ajust de rellevància. Per arribar al model final es presenten els resultats de 2 fases prèvies d'anàlisi:

- Anàlisi multivariada amb totes les variables clíniques que eren estadísticament significatives en els models multivariats parcials o de sistema (secció 7.2.1).
- Anàlisi descriptiva i bivariada de les variables no clíniques que resultaren estadísticament significatives en els models multivariats parcials duts a terme en la part del treball corresponent a l'altra tesi doctoral mencionada (secció 7.2.2).

7.2.1 Model multivariat amb dades clíniques

Les variables clíniques sobre antecedents mèdics, antecedents patològics i hàbits medicamentosos, procedents dels models parcials i de sistema respectius que, combinant el mètode condicional endavant (*stepwise*) i el mètode introduir (*enter* o *block entry*), van persistir estadísticament significatives en un únic model multivariat, es presenten en la Taula 7.2.1. En total es van obtenir 15 factors de risc o de protecció de PAC. Per ordre de magnitud de l'estimació del risc, van destacar la infecció pel VIH, l'epilèpsia o malaltia convulsiva, l'asma diagnosticat i les infeccions respiratòries de vies altes. Amb una OR entre 1,5 i 2 van destacar l'antecedent de PAC, l'ipratropi, l'asma clínic simptomàtic, l'amigdalitis repetida, els diürètics de la nansa, la bronquitis crònica i l'antecedent de càncer. Com a factors protectors de PAC es va observar l'amiodarona, els antagonistes dels canals del Ca⁺ i els trastorns psiquiàtrics.

Taula 7.2.1 Model multivariat amb variables clíniques

	B	Error típic	Wald	g.ll,	Valor p	OR	I.C. 95%	
							Inferior	Superior
Ingressos hospitalaris, 5 anys	,206	,089	5,369	1	,020	1,228	1,032	1,462
Amigdalitis repetida en 1 any	,462	,223	4,300	1	,038	1,587	1,026	2,457
Inf. resp. vies altes, últims 31d.	,757	,109	48,649	1	,000	2,132	1,724	2,638
Antecedent d'alguna PAC	,567	,115	24,228	1	,000	1,763	1,406	2,209
Bronquitis crònica	,420	,162	6,727	1	,009	1,521	1,108	2,089
Asma clínic simptomàtic	,537	,116	21,329	1	,000	1,712	1,363	2,150
Asma diagnosticat	,795	,256	9,645	1	,002	2,215	1,341	3,658
Epilèpsia o malaltia convulsiva	1,395	,528	6,973	1	,008	4,035	1,433	11,362
Trastorn psiquiàtric	-,370	,121	9,335	1	,002	,690	,544	,876
Neoplàsia maligna	,414	,177	5,465	1	,019	1,513	1,069	2,141
Portador del VIH	2,055	,772	7,090	1	,008	7,805	1,720	35,413
Amiodarona	-1,053	,494	4,536	1	,033	,349	,133	,919
Diürètics de la nansa	,446	,204	4,756	1	,029	1,562	1,046	2,331
Antagonistes dels canals Ca+	-,464	,173	7,192	1	,007	,628	,448	,882
Ipratropi	,559	,271	4,254	1	,039	1,748	1,028	2,972
Constant	,547	,498	1,207	1	,272	1,728		

Nombre de subjectes inclosos en el model: 2575 (96,7%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: p = 0,169. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,678 (IC 95%: 0,658-0,699).

7.2.2 Variables no clíniques

En la taula 7.2.2 es descriuen les variables no clíniques utilitzades per ajustar el model multivariat final, i es presenten els resultats de l'anàlisi bivariada amb el risc de PAC.

Taula 7.2.2 Variables no clíniques i relació bivariada amb el risc de PAC

	Control		Cas		OR	IC95%	Valor p
	N	%	N	%			
Consum d'alcohol > 81 g/dia	13	1,0	29	2,2	2,24	1,16-4,33	0,016
Mai fumador	643	51,8	548	43,4	1		
Exfumador	363	27,4	423	31,7	1,37	1,14-1,64	0,001
Fumador actual	320	24,1	365	27,3	1,34	1,11-1,62	0,002
Paquets/any: 1-150	358	28,8	353	27,9	1,16	0,96-1,39	0,124
> 150	240	19,3	362	28,7	1,77	1,45-2,16	<0,001
Nivell d'estudis (1): baixa	441	33,4	501	37,7	1,27	1,04-1,56	0,020
mitjà	557	42,2	540	40,6	1,09	0,89-1,33	0,408
alt	323	24,5	288	21,7	1		

Estat civil: aparellat o casat	924	70,0	886	66,7	1		
solter, vidu, divorciat o separat	396	30,0	443	33,3	1,17	0,99-1,37	0,065
Amuntegament (2)	36	2,7	68	5,1	1,92	1,27-2,90	,002
Conviu/Treballa habitualment amb nens <15 a.	356	27,0	472	35,4	1,49	1,26-1,75	<0,001
Conviu amb animals domèstics	565	42,8	673	50,6	1,37	1,18-1,60	<0,001
Visita el dentista l'últim mes	156	11,8	116	8,7	0,71	0,55-0,92	0,009
Ocupació (3): Industrials (fusters, pintors, metalissers...)	77	5,8	112	8,4	1,48	1,10-2,01	0,010
Treball amb canvis sobtats de temperatura els últims 3 mesos (4)	36	2,8	113	8,7	3,28	2,24-4,82	<0,001
Exposició laboral a la pols durant l'últim mes	58	4,4	94	7,0	1,66	1,18-2,32	0,003
Vacuna antipneumocòccica algun cop a la vida	64	5,0	50	3,9	0,78	0,53-1,13	0,191

(1) Baix = estudis primaris incomplets o menys; mitjà = estudis primaris fins a 1r cicle d'ESO (graduat escolar); alt = de 2n cicle d'ESO o batxillerat superior fins a estudis universitaris.

(2) Viure en un habitatge amb més de 10 persones.

(3) Ocupació actual o, si és jubilat, aturat o incapacitat, darrera ocupació.

(4) Entrada i sortida de cambres frigorífiques, forns o cuines.

Destaca, per ordre de magnitud del risc, el treball amb canvis sobtats de temperatura, el consum de més de 80 g/dia d'alcohol, viure amb més de 10 persones a l'habitatge, el tabaquisme de més de 150 paquets/any i l'exposició laboral a la pols. La resta de factors de risc tenien una magnitud estimada inferior a 1,5. Com a factors protectors hi va haver la visita al dentista el darrer mes i la vacuna del pneumococ.

7.2.3 Model multivariat final

El model multivariat final es componia per les variables clíniques significatives del model multivariat de la Taula 7.2.1 i les variables no clíniques de la Taula 7.2.2. Totes es presenten alhora en un model (mètode *enter*) i se seleccionen posteriorment seguint el mètode endavant (Taula 7.2.3).

Taula 7.2.3 Model multivariat final

	Anàlisi multivariada amb totes les variables [†]			Anàlisi multivariada amb selecció <i>stepwise</i> [‡]		
	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Consum d'alcohol > 81 g/dia	1,53	0,73-3,22	0,260			
Mai fumador	1					
Exfumador (1)	1,14	0,91-1,41	0,250			
Fumador actual (1)	1,04	0,83-1,31	0,713			
Paquets/any: 1-150	0,97	0,78-1,21	0,773	0,97	0,78-1,20	0,744
> 150	1,37	1,08-1,74	0,011	1,39	1,10-1,75	0,006
Nivell d'estudis: baix	1,22	0,94-1,58	0,136			
mitjà	1,07	0,84-1,35	0,598			
alt	1					
Estat civil: aparellat o casat	1					
solter, vidu, divorciat o separat	1,33	1,09-1,63	0,005	1,33	1,09-1,63	0,005
Viure amb >10 persones a l'habitatge	2,05	1,25-3,36	0,005	2,07	1,26-3,38	0,004
Conviu/Treballa habitualment amb nens <15 a.	1,52	1,23-1,87	<0,001	1,55	1,27-1,89	<0,001
Conviu amb animals domèstics	1,31	1,10-1,58	0,003	1,32	1,11-1,58	0,002
Visita al dentista el darrer mes	0,72	0,54-0,98	0,034	0,71	0,53-0,95	0,023
Ocupació: Industrials (fusters, pintors, metalissers...)	1,48	1,03-2,13	0,035	1,54	1,07-2,20	,019
Treball amb canvis sobtats de temperatura en els últims 3 mesos	2,48	1,60-3,83	<0,001	2,37	1,55-3,63	<0,001
Exposició laboral a la pols durant l'últim mes	1,43	0,97-2,10	0,069			
Vacuna antipneumocòccica algun cop a la vida	0,46	0,29-0,73	0,001	0,47	0,30-0,74	0,001
Ingressos hospitalaris, 5 anys	1,19	0,98-1,45	0,074			
Amigdalitis repetida en 1any	1,54	0,94-2,52	0,089			
Infecció respiratòria de vies altes, últims 31 d.	1,97	1,56-2,49	<0,001	1,96	1,56-2,46	<0,001
Antecedent d'alguna PAC	1,72	1,34-2,20	<0,001	1,77	1,38-2,26	<0,001
Bronquitis crònica	1,60	1,12-2,28	0,010	1,70	1,20-2,42	0,003
Asma clínic simptomàtic	1,69	1,32-2,17	<0,001	1,69	1,32-2,15	<0,001
Asma diagnosticat	2,46	1,41-4,30	0,002	2,57	1,50-4,42	0,001
Epilèpsia o malaltia convulsiva	5,26	1,68-16,45	0,004	4,36	1,52-12,51	0,006
Trastorn psiquiàtric	0,71	0,54-0,92	0,010	0,71	0,55-0,91	0,008
Neoplàsia maligna	1,60	1,09-2,33	0,016	1,57	1,09-2,28	0,016
Portador del VIH	5,65	1,11-28,71	0,037	5,47	1,10-27,26	0,038
Amiodarona	0,38	0,14-1,04	0,060	0,36	0,13-0,99	0,047
Diurètics de la nansa	1,88	1,20-2,96	0,006	2,10	1,34-3,27	0,001
Antagonistes dels canals del Ca ⁺	0,66	0,45-0,95	0,026	0,67	0,47-0,97	0,035
Ipratropi inhalat	1,89	1,05-3,41	0,035	1,83	1,03-3,27	0,040

[†] Anàlisi multivariada amb totes les variables excepte: (1) els paquets/any de tabaquisme.

[‡] Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 2262 (85,0%). Prova de Hosmer i Lemeshow sobre la bondat d'ajust: p = 0,593. Índex de discriminació (àrea sota la corba ROC): 0,713 (IC 95%: 0,692-0,734).

El model final es va obtenir amb 2.262 subjectes, el 85,0% de la mostra, i va assolir un calibratge adequat d'acord amb la prova de Hosmer i Lemeshow (p = 0,593). L'índex de discriminació també va ser acceptable (àrea sota la corba ROC: 0,713; IC 95%: 0,692-0,734).

L'equació resultant es va compondre de 21 variables, 12 de les quals corresponien a variables clíniques i 9 a variables no clíniques. Segons les seccions del qüestionari les variables del model final van ser: 1 sobre antecedents mèdics (infecció respiratòria de vies altes), 7 sobre antecedents patològics, 4 sobre hàbits medicamentosos, 1 sobre hàbits tòxics (el tabac), 6 sobre condicions de vida i laborals, i 2 sobre condicions mèdiques (la visita al dentista el darrer mes i la vacunació antipneumocòccica).

Per ordre de magnitud, les variables clíniques que van destacar més van ser, com en models anteriors, la infecció per VIH i l'epilèpsia, amb efectes sobre l'augment del risc majors de 4; els seguien l'asma diagnosticat i el tractament amb diürètics de la nansa, amb efectes majors de 2; finalment, amb efectes més moderats hi va haver la infecció respiratòria de vies altes, l'ipratropi inhalat, l'antecedent d'alguna PAC, la bronquitis crònica, l'asma clínic simptomàtic i el càncer; tots amb un efecte major d'1,5. Per sota d'aquesta magnitud no va haver-hi cap altre factor de risc clínic.

D'altra banda, també va destacar el gran efecte protector de l'amiodarona, amb una reducció del risc de PAC del 64%. La seguien els antagonistes dels canals del Ca⁺ i els trastorns psiquiàtrics amb una reducció del risc al voltant del 30%. Per acabar, s'ha de mencionar l'antecedent d'ingressos hospitalaris els últims 5 anys i el d'amigdalitis repetida el darrer any com a variables clíniques que van quedar fora del model final.

7.2.4 Model multivariat final estratificat

Tal com s'ha descrit al capítol de mètodes, el qüestionari de factors de risc de PAC va incloure unes variables relacionades amb els criteris d'inclusió i exclusió dels subjectes en l'estudi, les quals podien comportar pneumònia d'etiologia no habitual amb un comportament potencialment nosocomial o oportunista. Aquestes variables eren: ingressos hospitalaris l'últim any, càncer actiu (amb tractament durant el darrer any), consum de drogues per via endovenosa l'últim any, portador del virus del VIH, habitatge amb més de 10 persones, i treball en un hospital o centre sanitari els darrers 3 mesos. Quatre-cents tretze subjectes presentaven alguna d'aquestes característiques, un 19,5% dels casos i un 11,5% dels controls. Per veure si el comportament dels factors de risc en aquest subgrup de subjectes era semblant o no a la resta es va estratificar la construcció del model multivariat final (Taula 7.2.4). Els resultats observats en l'estrat de subjectes sense susceptibilitat d'etiologia no habitual van ser semblants als obtinguts amb el model multivariat final de la taula 7.2.3. Si es té en compte que les variables que definien els estrats no podien entrar en l'anàlisi, només 3 variables de les 17 possibles van deixar de ser seleccionades pel mètode *stepwise*: els trastorns psiquiàtrics, l'amiodarona i els antagonistes dels canals del Ca⁺. Les 14 variables restants van continuar en el model, amb una direcció i una magnitud de l'efecte semblants. Aquests resultats indicaven una estabilitat considerable del model multivariat final.

Taula 7.2.4 Model multivariat final estratificat*

	Amb susceptibilitat d'etiologia no habitual [†]			Sense susceptibilitat d'etiologia no habitual [‡]		
	OR	IC95%	Valor p	OR	IC95%	Valor p
Consum d'alcohol > 81 g/dia						
Mai fumador				1		
Paquets/any: 1-150	0,85	0,49-1,47	0,551	1,05	0,83-1,32	0,697
> 150	2,11	1,14-3,91	0,017	1,48	1,15-1,90	0,002
Nivell d'estudis (1): baix mitjà alt						
Estat civil: aparellat o casat solter, vidu, divorciat o separat				1		
				1,37	1,10-1,70	0,005
Conviure >10 persones a l'habitatge		---	---		---	---
Conviu/Treballa habitualment amb nens <15 a.				1,57	1,27-1,95	<0,001
Conviu amb animals domèstics	1,69	1,05-2,72	0,032	1,33	1,09-1,61	0,005
Visita el dentista el darrer mes				0,71	0,52-0,98	0,040
Ocupació: Industrials (fusters, pintors, metalissers...)				1,53	1,06-2,22	0,024
Treball amb canvis sobtats de temperatura en els últims 3 mesos	3,08	0,96-9,87	0,058	2,55	1,61-4,06	<0,001
Exposició laboral a la pols durant l'últim mes						
Vacuna antipneumocòccica algun cop a la vida				0,32	0,18-0,57	<0,001
Ingressos hospitalaris, 5 anys		---	---		---	---
Amigdalitis repetida en 1 any						
Infecció respiratòria de vies altes, últims 31 d.	2,85	1,48-5,48	0,002	1,99	1,55-2,54	<0,001
Antecedent d'alguna PAC	2,03	1,11-3,72	0,022	1,68	1,28-2,19	<0,001
Bronquitis crònica				1,58	1,06-2,34	0,023
Asma clínic simptomàtic				1,73	1,33-2,26	<0,001
Asma diagnosticat				3,29	1,76-6,17	<0,001
Epilèpsia o malaltia convulsiva				4,18	1,29-13,61	0,017
Trastorn psiquiàtric						
Neoplàsia maligna		---	---		---	---
Portador del VIH		---	---		---	---
Amiodarona						
Diürètics de la nansa	4,16	1,52-11,42	0,006	1,65	1,00-2,71	0,050
Antagonistes dels canals del Ca+						
Ipratropi inhalat				2,02	1,03-3,98	0,041

* Anàlisi multivariada amb selecció *stepwise*.

[†] Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 346 (83,8%) d'un total de 413.

[‡] Nombre de subjectes inclosos en el model multivariat: 1880 (83,6%) d'un total de 2249.

En l'estrat de pacients amb susceptibilitat d'etiologia no habitual el mètode *stepwise* va seleccionar només 6 variables, que mostraren un important augment de la magnitud del risc de PAC respecte al model multivariat final.

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

El present treball ha analitzat, des de la perspectiva poblacional, els factors clínics associats a un risc o a una protecció de l'ocurrència de PAC en adults, amb especial èmfasi en els antecedents mèdics, la comorbiditat crònica i els hàbits medicamentosos. Ha consistit en un estudi de casos i controls, en el qual han participat 64 centres d'atenció primària i els respectius centres de referència públics i privats, amb casos incidents de PAC i controls sans, pertanyents a un ampli territori dels Països Catalans, inclosos de manera prospectiva durant 13 mesos.

1. SOBRE LA METODOLOGIA DE L'ESTUDI

L'àmplia mostra del present estudi, obtinguda amb un ambiciós sistema de vigilància i d'identificació activa dels casos de PAC ocorreguts en una extensa àrea geogràfica, ha donat lloc a una oportunitat única per a l'estudi dels factors de risc. Així, fins a l'actualitat només un treball ha aconseguit reunir un nombre més gran de casos de pneumònia que l'actual: l'estudi de Jackson ML et al amb la cohort d'usuaris majors de 64 anys del Group Health Cooperative, una organització per al manteniment de la salut de l'estat de Washington que després de tres anys de seguiment va estudiar 2.979 casos⁵⁵. El següent estudi més gran ha estat el de Baik I et al, fet ajuntant les cohorts del Health

Professionals Follow-up Study i del Nurses'Health Study II dels EUA, amb els quals va reclutar només 595 casos⁵². El present treball ha obtingut 1.336 casos.

És necessari un estudi d'aquesta magnitud per tal d'aportar evidències sòlides sobre la causalitat de les PAC i evitar resultats no conclusius en què la magnitud del risc és important però no assoleix la significació estadística:

- per factors de risc poc prevalents o que es manifesten amb una baixa variabilitat en la població,
- perquè confirmen factors de risc potencials segons l'opinió d'experts en pneumònies, sustentats o no en estudis previs i
- per realitzar d'anàlisis de subgrups específics de pacients.

Es tracta, doncs, d'una mostra d'estudi adequada i eficient per als objectius de proporcionar l'evidència científica més sòlida amb el mínim de recursos possible i en el període de temps més curt. Tenint en compte la complexitat i l'esforç col·lectiu que requeria la implantació del treball de camp, el dimensionat de l'estudi va ser òptim. Així, la relació grandària mostral - temps d'estudi en va permetre la realització en un període relativament curt (13 mesos), a partir del qual el factor cansament s'hauria fet evident en la participació dels metges i els coordinadors en detriment de la qualitat de l'estudi.

El repte per a l'equip investigador, a més dels aspectes quantitatius de la mostra, també incloïa els qualitius. En aquest sentit, va ser una autoexigència durant tot el treball de camp assegurar el compliment dels objectius qualitius llistats a continuació:

- Assegurar, mitjançant comprovació radiològica, microbiològica o evolutiva, que els casos de l'estudi tinguessin una vertadera PAC.

- Obtenir controls adequats: representatius de la població a risc de patir una PAC, seleccionats aleatòriament i comparables als controls (aparellament).
- Evitar el biaix de selecció dels casos i dels controls, minimitzant les exclusions, incloent tots els casos incidents i aconseguint una elevada participació dels controls.
- Produir una informació de màxima qualitat, homogènia en tot el territori, vàlida i fiable. Evitar el biaix de recordatori en els casos realitzant les entrevistes en el menor temps possible des del diagnòstic.

Un dels principals motius d'atenció va ser assegurar l'autenticitat dels casos de pneumònia de l'estudi d'acord amb el rigor diagnòstic descrit a l'apartat de Metodologia. Aquesta qüestió era especialment important en les zones rurals, en les allunyades d'un hospital de referència o, simplement, d'un servei de radiodiagnòstic. A les ciutats, les dificultats requeien en les persones amb limitació per al desplaçament, sobretot si eren d'edat avançada o no tenien suport familiar. Finalment, era important aconseguir-ho no només en els casos greus sinó en la totalitat de les PAC.

Així, durant els 13 mesos de treball de camp de l'estudi es van identificar 1.833 sospites clíniques de PAC, de les quals 394, el 21,5%, van considerar-se com a falsos positius en els controls evolutius. Aquest percentatge es trobava per sobre de l'observat en els estudis previs fets al Maresme: 11,6%¹², 15,5%⁷, 17,5%⁵⁰. I, ahora, es trobava en el límit superior dels trobats per altres autors amb pacients ingressats, que anaven de 9,4%⁵ a 22,8%⁸. Dels 1.336 casos de PAC finalment inclosos en l'estudi, en el 92% constava un diagnòstic radiològic inicial, al 26% es va fer un estudi microbiològic i al 78% es va aconseguir una confirmació radiològica al cap d'un mes del curs clínic. En només dos casos de PAC no constava cap de les anteriors proves diagnòstiques.

Els resultats de **reclutament dels casos** van ser correctes i ajustats als càlculs esperats. Així, els 1.439 subjectes amb sospita confirmada de PAC representaren tan sols 68 casos menys dels 1.507 esperats segons la taxa d'incidència. Igualment, el percentatge de casos inclosos en l'estudi va ser molt alt, del 92,8%. Aquests resultats van ser possibles gràcies al bon funcionament del sistema de vigilància activa de casos, a la bona coordinació realitzada pels responsables de subprojecte i a la involucració dels equips d'atenció primària.

El **reclutament del controls** va tenir el problema de la insuficient exhaustivitat del seu registre en alguns subprojectes. Com a conseqüència, les dades resultants podrien haver donat uns percentatges de participació sobrevalorats. Per tal d'evitar aquest possible error es va preferir estimar el nombre total de controls contactats i els motius pels quals van rebutjar de participar-hi, a partir del subprojecte que va registrar els controls amb més rigort. Aquest va proporcionar una participació dels controls del 62,9%, un resultat menor als casos però esperable i de magnitud acceptable per tractar-se d'un estudi de base poblacional amb persones inicialment sanes residents al seu domicili.

La comparació percentual dels **motius de no participació** entre els casos i els controls es resumeix en la taula següent:

Taula 1.1 Motius de no participació dels casos i dels controls

Motius de no participació en l'estudi	CASOS		CONTROLS	
	N	%	N	%
No localització per errors administratius, canvi de domicili o altres motius personals, laborals o d'oci	47	45,6%	569	72,9%
Negativa a participar	20	19,4%	77	9,8%
Falta de persones vàlides per a respondre el qüestionari	4	3,9%	70	9,0%
No presents en el domicili per motius de salut, hospitalització	0	0,0%	24	3,0%
Defunció	0	0,0%	35	4,5%
Altres causes no especificades	32	31,1%	6	0,8%
Total	103	7,2%	781	37,1%

La no localització de la persona per causes no relacionades amb la salut va ser el motiu més freqüent (amb escreix) de no participació en l'estudi, especialment en els controls. La no localització va ser deguda a errors administratius o canvis de domicili, atribuïbles al fet que els registres poblacionals utilitzats (registres de les ABS) estaven poc actualitzats. En alguns subprojectes l'estudi va coincidir amb l'aparició de noves companyies de telefonia que oferien bonificacions pel canvi de telèfon, cosa que va dificultar la localització dels individus. La no localització del subjecte per motius de salut només va ocórrer en un 3% dels controls. La negativa a participar va mostrar una major percentatge en els casos (19%) que en els controls (10%), diferència esperable, entre d'altres, per la mateixa malaltia que estaven patint els casos. No trobar una persona vàlida per a respondre el qüestionari ha estat el tercer motiu de no participació en els controls, que ha representat el 9%, mentre que en els casos ha representat el 4%. Les defuncions dels casos s'inclouen a l'estudi de manera explícita a fi de preservar els casos més greus de PAC i poder-ne estudiar els factors de risc. En els controls va representar un 4,5%. Finalment, destaca que un 31,1% dels motius de no participació dels casos hagi estat per causes que no han pogut ser especificades. Aquesta dada pot semblar important i diferenciada dels controls, però si tenim en compte que en números absoluts es tracta de 32 casos de PAC d'un total de 1.439 la importància d'aquesta diferència és molt relativa. En conclusió, davant dels bons percentatges de participació en l'estudi, especialment dels casos, però també acceptables per als controls, i davant de les diferències, esperables i menors, en els motius de no participació entre casos i controls, es pot concloure que la mostra és representativa i que l'efecte d'un possible biaix de selecció en

l'estudi seria petit. Amb tot, cal reconèixer que pot haver-hi un cert grau d'imprecisió per haver fet estimacions sobre els controls a partir d'un subprojecte.

L'**aparellament** segons edat (± 5 anys), sexe i residència va proporcionar una distribució percentual entre casos i controls molt similar per a aquestes variables. La periodicitat de l'aparellament grupal dels controls va permetre que tinguessin una distribució estacional igual a la dels casos. La selecció aleatòria dels controls a partir de la mateixa base poblacional que els casos van permetre obtenir una mostra representativa de la població de risc que va generar els casos. Aquests aspectes van garantir la comparabilitat cas-control.

El percentatge, tant de casos com de controls, que **no va poder respondre el qüestionari directament** va ser força petit. Els motius per no respondre estaven justificats (discapacitats, malalties, mort) i el perfil de subjecte que va respondre el qüestionari en el seu lloc va ser d'una persona propera i coneixedora del mateix. En conseqüència, s'ha aconseguit una informació més completa, que no exclouïa les PAC greus acabades en la defunció del cas i que no suposava un biaix (recordatori de l'entrevistat) en l'estudi. Una altra dada que indicava una bona validesa de la informació recollida va ser la **durada mitjana de l'entrevista** en els casos i els controls. En els primers va ser de 33,6 minuts i en els segons de 27,4 minuts, una diferència de només 6,2 minuts, esperable pel pitjor estat de salut i per la major complexitat dels casos.

Una limitació en la validesa de la informació recollida podria venir donada per la manca d'emascarament dels entrevistadors a les hipòtesis i els objectius de

l'estudi i perquè coneixien si la persona entrevistada era un cas o un control. Aquest dos aspectes van ser impossibles d'ocultar per la informació que els entrevistadors van rebre de l'estudi, per l'alta qualificació sanitària que tenien, per la seva involucració en el treball de camp i per la seva implicació directa en l'administració del qüestionari.

Quant a la **incidència de PAC** observada en l'estudi, els resultats són també força adequats, tot i que aquest no era l'objectiu i ni el disseny de l'estudi realitzat. En l'àrea geogràfica de 859.033 habitants, durant els 13 mesos de treball de camp es va obtenir una taxa bruta d'incidència anual de 1,54 casos (IC 95% 1,49-1,65) per 1.000 habitants adults. Es tracta d'una incidència propera a l'observada en els anteriors estudis del Maresme: 2,6 els anys 1990-1991¹² i 1,6 els anys 1993-1995¹¹. També s'aproxima a la incidència obtinguda en un altre estudi poblacional fet a Itàlia (2/1.000h-any)⁹, si bé és inferior a la d'altres poblacions de clima diferent: 4,7 al Regne Unit¹⁴, 10 a la comunitat índia dels EUA¹³ i 11,6 a Finlàndia¹⁵. L'estudi constata diferències internes importants de la incidència segons zona geogràfica i estacionalitat, lligades probablement a aspectes climàtics.

Aquests resultats aporten una valoració favorable de l'exhaustivitat de la inclusió dels casos i indiquen que els possibles biaixos de selecció dels casos van ser de magnitud petita. Aquest fet, juntament amb l'extensió de la població estudiada i l'àmplia cobertura sanitària inclosa en el treball de camp permeten assegurar una gran representativitat de la mostra i, en definitiva, una alta validesa externa de les estimacions fetes. Amb tot, com hem dit, l'objectiu

principal de l'estudi era analitzar els factors de risc de les PAC, per la qual cosa es va posar més èmfasi en el rigor i la certesa del diagnòstic que no pas en l'exhaustivitat de la inclusió de tots els casos incidents. Per tant, era acceptable que l'exigència de la confirmació radiològica i evolutiva de la PAC provoqués una certa infravaloració de la incidència, a canvi d'una millora en la validesa del diagnòstic i d'una eliminació del biaix de mala classificació.

Només en el 50% dels casos l'**interval entre la data de diagnòstic de PAC i la data d'entrevista** va ser inferior a 3 setmanes, tal com fixava la metodologia de l'estudi. En l'altre 50%, doncs, es va produir retards en l'administració de l'entrevista, que van ser més freqüents al final del treball de camp. Els motius no es van registrar, però aparentment podien ser deguts, a vegades, a l'afectació de l'estat general dels pacients, sobretot dels més greus i fràgils, i, altres vegades, per dificultats organitzatives del treball de camp. Per exemple, alguns metges de capçalera acumulaven els casos de PAC i els declaraven tard al coordinador de subprojecte; els entrevistadors tardaven en fer les entrevistes atès que havien d'atendre una àrea força gran i dispersa; i alguns hospitals de referència entregaven els llistats de casos atesos amb una periodicitat superior a les tres setmanes. També podrien existir alguns valors extrems amb error en la data d'entrevista, la qual no es va poder validar creuant-se amb cap altra variable. En canvi, la data del diagnòstic va ser contrastada amb la d'inici de símptomes i, si esqueia, amb la d'hospitalització. Els retards en l'entrevista dels casos poden afectar la precisió de les respostes del qüestionari, especialment les que requerien un període de recordatori curt.

Les variables clíniques que més podrien haver-se vist afectades per aquest problema van ser:

- Infecció respiratòria alta en el mes anterior.
- Presa de medicaments durant la setmana abans de la PAC.

i les variables afectades en l'estudi sovint es referien a aspectes circumstancials d'una exposició, per exemple, durada de l'exposició o proximitat amb el moment del diagnòstic de PAC.

Les **característiques clíniques i microbiològiques** dels casos de PAC reflecteixen, en general, la pràctica clínica habitual dels metges d'atenció primària que van incloure els 1.336 pacients en l'estudi. Van predominar les pneumònies unilobulars i amb infecció bacteriana, principalment per pneumococ. Una tercera part es va diagnosticar pel metge del servei d'urgències d'un hospital, una altra tercera part pel metge de general d'atenció primària, un 15% pel metge d'urgències d'atenció primària, i un 2% per l'especialista d'un hospital. El 60% dels casos van fer el seu tractament i seguiment clínic en el medi extrahospitalari. En conclusió, les característiques dels pacients estudiats confirmen que es tracta realment d'un estudi poblacional, de base comunitària i representatiu de totes les PAC en el nostre medi. Aquest fet el diferencia de la gran majoria de treballs fets només en el medi hospitalari, en subgrups d'edat, o per a determinats gèrmens.

L'**anàlisi multivariada** dels factors de risc de PAC ha permès, entre d'altres, diferenciar les associacions independents de les secundàries a altres factors, obtenir una mesura d'associació ajustada a l'efecte "pur" de cada factor de risc i

obtenir una visió més propera a la causalitat d'una associació. No obstant això, el gran nombre de factors d'estudi i de factors d'ajust ha dificultat la interpretació dels resultats en algunes ocasions. En concret, alguns models multivariats podrien estar sobreajustats o afectats per la multicolinealitat, la qual cosa produiria estimacions numèricament inestables i menys generalitzables^{61,62}. Aquestes dificultats d'interpretació venien agreujades quan el nombre de subjectes en les categories d'una variable era petit, per exemple per la baixa prevalença de la mateixa en la població. Per aquest motiu, a l'hora de concloure que una variable era factor de risc de PAC es va donar especial èmfasi als resultats de l'anàlisi bivariada i dels models multivariats parcials o de sistema. També es va considerar una variable com a factor de risc potencial malgrat que no assolís la significació estadística en el model multivariat final, atès que en determinades circumstàncies es va donar més importància a l'amplada i la posició dels intervals de confiança del 95%.

2. L'ESTUDI DELS FACTORS DE RISC CLÍNICS

Per a la discussió dels factors de risc de PAC analitzats no s'ha seguit el mateix ordre de presentació que en l'apartat de Resultats. El motiu recau en la naturalesa clínica dels factors estudiats que fa necessària considerar alhora tots els factors relacionats entre si. Així, s'agrupen els factors dels antecedents mèdics amb els de comorbiditat crònica i els d'hàbits medicamentosos sota el mateix sistema o aparell orgànic. Aquesta presentació facilitarà discernir les variables que poden estar més relacionades causalment amb la PAC de les

que actuarien més com a marcadors de risc o factors de confusió. Així, en principi, en el models multivariats, les primeres persistirien estadísticament significatives i independents, mentre que els marcadors de risc o els factors de confusió no. La presentació seguirà, doncs, el següent ordre:

- 2.1 Aparell respiratori.
- 2.2 Aparell cardiovascular.
- 2.3 Aparell neuropsíquic.
- 2.4 Aparells digestiu i hepàtic.
- 2.5 Malalties sistèmiques i immunitàries.
- 2.6 Aparell osteoarticular.
- 2.7 Altres factors de risc no vinculats a un òrgan o sistema.

2.1 APARELL RESPIRATORI

2.1.1 Manipulacions diagnòstico-terapèutiques de les vies respiratòries altes

S'ha estudiat l'associació de la PAC amb set intervencions en les vies aèries superiors, amb la hipòtesi que podien facilitar la contaminació per la flora orofaríngia de les secrecions traqueobronquials fins arribar a l'alvèol. El període de recordatori era un any, excepte per l'extirpació d'amígdales i adenoides que era en qualsevol moment a la vida.

2.1.1.1 Exploració ORL de nas o gola: no va mostrar cap associació.

2.1.1.2 Broncoscòpia: la pneumònia després d'una fibrobroncoscòpia ha estat descrita en la literatura com una complicació en el 0,6% dels pacients

explorats⁶⁶. La broncoscòpia afectaria les barreres naturals a l'aspiració (com la glotis o l'esfínter gastroesofàgic) i afavoriria l'arrossegament de gèrmens orofaringis a l'arbre bronquial. Alguns mecanismes patogènics descrits pel tub endotraqueal poden ser també aplicables a la broncoscòpia⁶⁷. Així, la broncoscòpia també podria ocasionar destrucció epitelial de les vies respiratòries facilitant la invasió de la infecció. Per altra banda, als hospitals anglesos s'ha objectivat que els procediments de neteja i desinfecció dels broncoscopis fibreòptics sovint no seguien les guies nacionals⁶⁸.

En el present estudi només s'observaren 13 controls (1,0%) i 27 casos (2,0%) amb broncoscòpia, amb la qual cosa es va obtenir una OR univariada de 2,09 (1,07-4,06). Aquest efecte es manté semblant quan s'exclouen les broncoscòpies del darrer mes, moment en el qual són 5 vegades més freqüents en els casos de PAC que en els controls, probablement perquè es fan a conseqüència dels símptomes inicials de pneumònia o com a tècnica invasiva de diagnòstic microbiològic. Tot i així, aquest efecte va caure a 1,42 (0,28-7,16) en l'estrat de pacients amb bronquitis crònica/MPOC/emfisema, i a 1,45 (0,66-3,21) en el model multivariat del sistema respiratori. Aquests resultats fan concloure, tot i la incertesa existent pel petit nombre de subjectes estudiats, que la broncoscòpia pot actuar com a factor de risc de pneumònia, però que a nivell poblacional tindria un risc atribuïble petit, per la baixa prevalença de la mateixa i per la petita magnitud del risc, donat el seu comportament més com a complicació de l'exploració que

com a una exposició comunitària. En subgrups d'individus més exposats a la broncoscòpia no es descartaria que la magnitud del risc fos més elevada.

2.1.1.3 Gastroscòpia: no va mostrar cap associació.

2.1.1.4 Col·locació de sonda nasogàstrica: la sonda nasogàstrica en pacients que requereixen nutrició enteral s'associa amb una colonització patogènica de l'orofaringe i no evita les aspiracions orofaríniques, amb la qual cosa constitueix un factor de risc de pneumònia aspirativa (inhalació de secrecions orofaríniques o gàstriques colonitzades per patògens cap al tracte respiratori inferior)^{69,70}. També es creu que la sonda nasogàstrica pot interferir amb l'esfínter gastroesofàgic afavorint el reflux. El mecanisme principal és la realització de sèries de microaspiracions clínicament silencioses, que són molt més freqüents que les aspiracions de volum gran. Fins i tot aspiracions petites d'àcid gàstric poden lesionar els capil·lars pulmonars i produir exsudació d'un fluid ric en proteïnes⁷¹. També s'ha comprovat que la sonda nasogàstrica pot estar altament colonitzada per una varietat rica de bacteris formadors de biofilms, fins i tot en portadors de sonda durant un temps tan curt com un dia⁷². Els bacteris poden adherir-se a les superfícies dels tubs i agrupar-se en una matriu polimèrica hidratada que sintetitzen elles mateixes formant biofilms⁷³. Aquests són resistents als agents antimicrobians i freqüentment es desprenen causant infeccions baixes persistents i cròniques⁷⁴.

En el present estudi es va observar un increment del risc univariat de PAC relacionat amb la sonda nasogàstrica de 3,21 (1,17-8,77), efecte que no va ser estadísticament significatiu en el model multivariat parcial, tot i assolir una estimació del risc important (2,14; 0,74-6,13). No obstant això, es va disposar d'un nombre molt baix de casos (1,2%) i controls (0,4%) exposats com per establir-ne alguna conclusió causal. Cal tenir en compte que la grandària mostral de l'estudi va ser calculada en base a prevalences d'exposició en el grup control del 5%.

2.1.1.5 Anestèsia general: no va mostrar cap associació.

2.1.1.6 Amigdalectomia: si bé perioperatòriament l'amigdalectomia podia predisposar a la PAC facilitant la contaminació orofaríngia, aquesta complicació no ha estat mai descrita^{75,76}. Al mateix temps, a mig-llarg termini podria tenir un efecte oposat, protegint del focus infeccions existent en les amígdales. Sota aquesta doble assumpció, i davant la falta de literatura publicada sobre aquesta qüestió, es va incloure l'amigdalectomia en l'estudi. Els resultats no van mostrar cap efecte sobre la PAC, ni augmentant-ne el risc ni disminuint-lo, excepte quan l'amigdalectomia s'havia fet en els darrers 30 anys, en què s'observava una associació univariada amb una OR d'1,70 (IC95% 1,12-2,59; en 36 controls i 61 casos). Aquest efecte va persistir inalterable en el model multivariat parcial, però va passar a ser no significatiu estadísticament en el model multivariat de sistema, amb una OR de 1,52 (0,90-2,56). En principi, doncs, altres malalties o tractaments del sistema respiratori

van eliminar l'associació observada entre amigdalectomia i PAC. Aquests resultats fan pensar més en una associació no causal.

2.1.1.7 Adenoïdectomia: l'evidència disponible en altres estudis sobre l'adenoïdectomia, com en el cas de l'amigdalectomia, és inexistent. També va mostrar una associació univariada amb el risc de PAC quan s'havia realitzat el els darrers 29 anys, amb una OR d'1,73 (1,00-2,98). No obstant això, ja en el model multivariat parcial l'adenoïdectomia va deixar de ser estadísticament significativa. En l'estudi previ del Maresme l'extirpació de les amígdales o els carnots va mostrar una OR univariada de 0,92 (0,59-1,44) la qual cosa recolza la interpretació d'associació no causal d'ambdues intervencions⁵⁰.

En conclusió, els resultats indiquen que de les set intervencions mèdiques estudiades no n'hi hauria cap que tingués una associació causal amb la PAC, amb la possible excepció de la broncoscòpia i la sonda nasogàstrica. Aquestes dues últimes presentarien una prevalença molt baixa i una magnitud de l'efecte petit en la població general. Atès que les pneumònies aspiratives sospitades constituïen un criteri d'exclusió de l'estudi, les aquí analitzades es van diagnosticar com a adquirides a la comunitat. Fisiopatològicament es produïrien per conducció directe dels bacteris de l'orofaringe, o per aspiracions clínicament silencioses de material orofaríngic contaminat. Es tractaria, doncs, de factors de risc existents a la comunitat, però més propis de la població d'edat avançada, fràgil o institucionalitzada, en què la pràctica d'aquestes exploracions és més freqüent. Aquest fet planteja la possibilitat que l'efecte

observat s'atribueixi no a l'exploració en si, sinó a la patologia subjacent per la qual es fa la broncoscòpia o la nutrició enteral. Aquesta possibilitat no es pot descartar, per la incertesa lligada a aquests factors de baixa prevalença, els resultats no estadísticament significatius en l'anàlisi multivariada final i la possible col·linealitat amb la comorbiditat del pacient. No obstant això, el risc observat és consistent amb altres estudis, té una clara plausibilitat biològica, és coherent amb el procés patològic i anàleg amb altres relacions causals.

Les mesures preventives que podrien ser útils per a aquests factors són diverses. Davant una sospita de PAC caldria incorporar en l'anamnesi la indagació sobre la realització d'aquests tipus d'exploracions el darrer any. L'ús de pautes antibiòtiques profilàctiques en aquest tipus de pacients en principi no estaria justificat atès que la magnitud de risc de PAC a què estan associats és petita. Però el que sí seria imperatiu són les normes de neteja i desinfecció dels instruments endoscòpics i els procediments establerts de col·locació, manipulació i manteniment de les sondes per minimitzar la colonització orofaríngia.

2.1.2 Infecció de vies respiratòries altes

L'exposició a infeccions respiratòries de vies altes ha resultat ser un dels factors de risc de PAC més importants del present treball. El seu estudi com a infeccions repetides el darrer any, amigdalitis purulenta repetida el darrer any o infeccions respiratòries altes produïdes el darrer mes segurament comportava col·linealitat entre elles, per la qual cosa en el model final sols ha quedat la més

fortament associada al risc de PAC, la infecció el darrer mes. No obstant això, totes tres variables es podrien considerar igualment factors de risc independents de PAC.

L'amigdalitis purulenta de repetició, produïda principalment per l'estreptococ piogen β -hemolític del grup A, però també per virus (Epstein-Barr, adenovirus) o altres gèrmens (*Corynebacterium hemolyticum*, *C. diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* i altres estreptococs β -hemolítics), s'ha mostrat fortament associat al risc de PAC. Cap altre estudi ha publicat aquesta associació en població general adulta, tot i que la pneumònia és una complicació coneguda de la infecció estreptocòccia invasiva. Aquesta associació és més forta que la de les infeccions altes repetides en general.

També destaca la relació dosi-resposta entre el nombre d'infeccions altes de repetició i el risc de PAC. Pel que fa a les infeccions respiratòries altes el darrer mes s'ha comprovat la persistència de l'efecte sobre el risc de PAC quan s'excloïen els casos més recents, que podrien ser conseqüència dels símptomes inicials de PAC i no la causa.

La infecció prèvia per virus respiratoris ha estat descrita com a factor que predisposa a la pneumònia⁷⁷. La freqüència de la seva aparició tendeix a augmentar amb l'epidemiologia estacional de les infeccions víriques. L'espectre de la malaltia pneumònica que pot produir inclou: 1) signes físics d'infecció pulmonar en presència d'una Rx de tòrax normal, 2) pneumònia vírica primària, 3) sobreinfecció pneumònica bacteriana i 4) pneumònia mixta viricabacteriana.

De manera específica s'ha observat una predisposició a la pneumònia pneumocòccica i a malaltia pneumocòccica invasiva degut a la infecció per virus respiratoris en adults⁷⁸. En el nostre medi també s'ha destacat el protagonisme de les infeccions víriques en l'etiologia de la PAC⁷⁹.

Per a la prevenció de les infeccions respiratòries altes i la conseqüent reducció de la incidència de PAC es disposa d'un gran nombre de mesures, entre les quals destaquen les següents:

- 1) Atès que l'excés de morbimortalitat deguda a les epidèmies per infeccions respiratòries víriques es presenta en els individus amb factors predisponents (edat avançada, malalties cardiopulmonars cròniques, diabetis mellitus, etc.), caldria extremar les mesures de detecció i tractament precoç de la pneumònia en aquests subjectes durant el període epidèmic.
- 2) Vacuna de la grip. La seva eficàcia no tan sols ha demostrat reduir la morbimortalitat de la grip i les seves complicacions (incloent-hi la PAC), sinó que també atenua la gravetat de les malalties del tracte respiratori per patògens bacterians i millora la supervivència dels pacients adults hospitalitzats per PAC^{80,81}.
- 3) Quimioprofilaxi antiviral. Si bé la majoria d'infeccions víriques en subjectes immunocompetents remeten de manera espontània, existeixen alguns agents antivírics que poden utilitzar-se per a la seva profilaxi o per al seu tractament^{81,82,83}. En l'adult es dirigeix sobretot als subjectes immunodeprimits, sota indicacions concretes i sempre de manera adjuvant a la vacunació. El més estudiats s'indiquen per la grip de tipus A (oseltamivir, zanamivir, amantadina, rimantadina) i el virus respiratori sincitial (ribavirina). La seva eficàcia estaria condicionada per la freqüència de les soques resistents i pels efectes secundaris. Sembla que alguns d'aquests agents podrien reduir la predisposició a la PAC de les infeccions víriques i contribuir a disminuir-ne la morbimortalitat.
- 4) Profilaxi antibiòtica. Els antibiòtics no estarien justificats per reduir el risc de complicacions de les infeccions del tracte respiratori superior⁸⁴. No obstant això, alguns autors recomanen la utilització precoç d'antibiòtics o la seva utilització perllongada durant els mesos d'hivern en casos seleccionats (pacients amb bronquitis crònica, bronquièctàsis, i esplenectomitzats amb resposta pobre a la vacunació), ja que poden disminuir la incidència d'infeccions respiratòries baixes⁸².

- 5) Immunoteràpia passiva i anticossos monoclonals. Alguns autors també recomanen infusions mensuals de gammaglobulina en pacients amb dèficit total o selectiu de gammaglobulina IgG, si bé es disposa de poc estudis sobre la seva eficàcia⁸². Per altra banda, l'eficàcia de la profilaxi del virus respiratori sincitial amb anticossos monoclonals (palivizumab) en pacients pediàtrics d'alt risc obre una nova línia de futur per a la prevenció de la pneumònia en adults^{85,86}.
- 6) Factors ambientals. La convivència aglomerada a l'habitatge i la convivència amb infants menors de 15 anys han resultat ser factors de risc independents de PAC. Aquest fet és important atès el patró epidèmic de la majoria d'infeccions respiratòries víriques⁷⁷: una transmissió molt eficient pel contacte estret persona-persona, i un inici de les epidèmies en nens petits seguit de l'afectació en adults. De fet, l'ús de barreres contra la transmissió (ús de màscares), l'aïllament i les mesures higièniques (rentat de mans) són intervencions eficaces per frenar o reduir la propagació de virus respiratoris i contenir-ne les epidèmies⁸⁷.

Les principals mesures descrites es consideren les estratègies preventives clau per al control futur de la PAC per part d'alguns autors, les quals haurien de fer èmfasi en l'increment de la cobertura vacunal, el desenvolupament de noves vacunes i la millora de les actuals, el reforç de la vigilància i el control ambiental, l'educació general als metges i a la població, i actuacions noves com la immunització basada en l'hospital⁸⁸.

2.1.3 Pneumònies al llarg de la vida

L'antecedent de pneumònia al llarg de la vida és un altre dels factors de risc de PAC més clàssics i importants descrits en la literatura i observats en el present treball. Per a l'anàlisi estadística es disposava de l'antecedent de PAC i de l'antecedent de PAC confirmat radiològicament, aquest últim com a condició que augmentava la validesa i la fiabilitat de la informació que ens proporcionava el subjecte durant l'entrevista. No obstant això, el comportament

d'ambdues variables ha estat semblant, amb una mica més de força d'associació quan l'antecedent estava confirmat (OR 2,39; 1,88-3,05) que quan no ho estava (OR 2,28; 1,85-2,81). Però atès que els intervals de confiança eren més estrets en el segon cas es va decidir utilitzar aquesta variable per a l'anàlisi multivariada. L'antecedent de PAC va presentar una relació dosi-resposta amb el risc de PAC en funció del temps des de la darrera PAC soferta: per cada any transcorregut des de l'antecedent el risc disminuïa 0,98 (0,97-0,995) vegades. L'antecedent en el mateix any de l'estudi configura un risc d'una nova PAC (que podria considerar-se com una recaiguda) 16,97 vegades més que els subjectes amb PAC fa 10 o més anys. A partir dels 2 anys de l'antecedent no hi va haver un efecte significatiu sobre el risc d'adquirir una nova pneumònia. Quan es prenen com a categoria de referència els subjectes sense PAC, es va observar que l'antecedent de PAC en qualsevol moment de la vida sempre comportava un risc significatiu d'una nova PAC, independentment del moment en què es produís l'antecedent de PAC. Evidentment però, com més recent fos l'antecedent més risc suposava, fins el punt d'assolir un risc de 26,33 quan l'antecedent es produïa en el mateix any de l'estudi. L'antecedent de PAC també va presentar una relació dosi-resposta amb el risc de PAC en termes de nombre de PAC patides al llarg de la vida. Així, el risc de PAC incrementava 1,81 (1,54-2,13) vegades per cada antecedent de PAC en relació amb els que no en tenien ($p < 0,001$). L'antecedent de PAC es va mantenir com un factor de risc independent en tots els models multivariats realitzats, passant d'una OR = 2,28 (1,85-2,81) en l'anàlisi bivariada a 1,45 (1,04-2,01) en la multivariada parcial, 1,83 (1,47-2,27) en la multivariada de sistema, i 1,77 (1,38-2,26) en la multivariada final.

Entre els primers autors que observaren aquest resultat cal citar Hedlund JU et al. del Karolinska Institute d'Estocolm, en què seguiren 241 pacients donats d'alta per pneumònia durant una mitjana de 34 mesos⁸⁹. La incidència de PAC va ser 5,45 (2,89-10,26) vegades major en els pacients donats d'alta per pneumònia que en els donats d'alta per altres malalties infeccioses. A més, els pacients donats d'alta per pneumònia també tenien major mortalitat per PAC. Més recentment, el *Pneumonia Patient Outcomes Research Team's multicenter, prospective cohort study of CAP* de Boston (EUA) va registrar totes les hospitalitzacions als 30 dies de l'alta de pacients amb diagnòstic de PAC⁹⁰. El reingrés a 30 dies relacionat amb la PAC va ocórrer en el 4,2% dels casos i també s'acompanyava d'un elevat risc de recuperació tardana i mort. Finalment, en la cohort de Jackson ML et al de persones majors de 64 anys residents en la comunitat l'hospitalització per PAC durant l'any anterior es va associar a un risc ajustat de PAC d'1,98 (1,64-2,40)⁵⁵.

Les mesures preventives relacionades amb aquest important factor de risc poden ser diverses. Alguns autors interpreten l'hospitalització després de 10 dies de tractament ambulatori com una eina útil per detectar possibles problemes de qualitat assistencial en pacients amb PAC⁹⁰. L'elevadíssim risc de PAC observat en els pacients amb antecedent de PAC en el mateix any de l'estudi obliga al clínic a tenir una actitud de vigilància estreta, de diagnòstic i de tractament precoç davant de la mínima sospita clínica de recaiguda. També ha estat proposada la vacunació antipneumocòccica després del tractament hospitalari per a un episodi de pneumònia⁸⁹. No obstant això, Örtqvist A et al, del mateix Karolinska Institute d'Estocolm, van fer un assaig clínic que

desaconsellava aquesta mesura preventiva proposada a partir dels seus propis estudis fets sis anys abans⁹¹. La vacuna no va prevenir l'aparició de PAC en general o de pneumònia pneumocòccica i la mortalitat entre els dos grups va ser la mateixa. Així doncs, la vacuna antipneumocòccica en l'adult sembla tenir un major impacte en les formes invasives de la malaltia, però hi ha una elevada controvèrsia en l'efectivitat per a la prevenció de la pneumònia no bacterièmica, sobretot en majors de 65 anys⁵⁶. Cal desenvolupar, doncs, vacunes que siguin més eficaces per a la gran quantitat existent de pneumònia pneumocòccica no bacterièmica de l'adult.

2.1.4 Malalties cròniques de l'aparell respiratori

La recollida d'informació sobre les malalties respiratòries dels subjectes de l'estudi va ser força exhaustiva atesa la seva importància en l'etiopatogènia de les PAC. Un primer resultat destacable és que, en la pràctica clínica, les 9 malalties respiratòries estudiades es presenten alhora en el mateix pacient en una proporció important, el 28,2% dels casos i el 17,0% dels controls amb malalties respiratòries. Quan sols es presenta una de les malalties respiratòries el risc de PAC és de 2,20 (1,82-2,66), i quan se'n presenten dues el risc de PAC és quasi el doble (3,96; 2,79-5,64). En aquesta darrera situació les diferents malalties respiratòries podrien actuar alhora sobre el risc de PAC per mitjà de diversos mecanismes patogènics que podrien interaccionar entre si. Les malalties que proporcionalment es combinaven més amb la resta eren les bronquièctàsis, seguides del grup "Altres malalties", el grup "bronquitis

crònica/MPOC/emfisema” i la fibrosi pulmonar. No obstant això, d’acord amb la freqüència de cada malaltia, el 96% dels controls i el 93% dels casos amb patologia respiratòria van estar definits pels següents quatre grups de malalties: 1) asma, 2) MPOC amb hiperreactivitat bronquial (combinació del grup de malalties “Bronquitis crònica/MPOC/emfisema” i Asma), 3) “bronquitis crònica /MPOC/emfisema” i 4) TBC pulmonar no activa. D’acord amb el que s’ha vist abans, en tots els grups el risc de PAC era aproximadament al voltant de 2, però en el grup mixt (MPOC amb hiperreactivitat bronquial) era de 4.

2.1.4.1 Bronquitis crònica, MPOC i emfisema. Les tres patologies s’han estudiat conjuntament perquè corresponen a un mateix patró clínic de malaltia respiratòria i presentaven un risc de PAC igual (excepte l’emfisema que sols es va observar en 11 subjectes). La seva prevalença observada en els controls va ser del 6,2%, prop del 9,1% estimat a l’Estat espanyol i dins de la variabilitat observada entre àrees geogràfiques (entre el 4,9% i el 18,0%)⁹². La magnitud del risc bivariat es situava en 2,94 (2,25-3,84) i era semblant en tots els estrats d’edat i sexe. Als subjectes amb bronquitis crònica va destacar la de tipus hipersecretiva i mixta (amb hipersecreció i sibilàncies) per la seva magnitud del risc al voltant de 5. Finalment, es va observar un increment lineal del risc de PAC com més anys d’antiguitat tenia el diagnòstic de la bronquitis crònica. En l’anàlisi multivariada el risc de PAC de la bronquitis crònica va ser de 2,11 en el model parcial i d’1,60 en el model de sistema i final. En tots els casos va resultar ser estadísticament significativa. En conclusió, els resultats indiquen

clarament que la broncopatia crònica és un factor de risc independent i causal de PAC.

En la literatura mèdica tots els treballs arriben a la mateixa conclusió, amb una magnitud de l'efecte que varia lleugerament segons la població estudiada i les variables utilitzades en l'ajust: 1,95 (0,97-397)³⁸, 3,0 (2,3-3,9)⁵¹, 1,99 (1,15-3,45)⁵³, 2,41 (2,19-2,65)⁵⁵, 2,22 (1,13-4,37)⁵⁰. Molts treballs també han observat que no només augmenta el risc d'infecció en la població general, sinó que també augmenta el risc de PAC amb hospitalització, així com la seva gravetat^{51,55,93}. Alguns estudis no han observat un augment del risc de mortalitat relacionada amb la PAC^{44,55,93}, però altres sí⁹⁴.

La predisposició a la PAC en els pacients amb malaltia crònica broncopulmonar pot venir donada perquè tenen un elevat percentatge de càrrega d'*Streptococcus pneumoniae* i/o *Haemophilus influenza* en la nasofaringe i en les secrecions traqueobronquials i tenen les defenses antibacterianes alterades, en particular l'eliminació mucociliar^{38,44}. La relació PAC-MPOC té el major interès clínic en la prevenció de les exacerbacions, la causa més freqüent de les quals és la infecció de l'arbre traqueobronquial. El paper de les infeccions bacterianes en l'exacerbació ha estat controvertit, però estudis broncoscòpics recents mostren que al menys el 50% dels pacients tenen altes concentracions de bacteris en les seves vies aèries baixes durant les exacerbacions⁹⁵. No obstant això, una proporció important

d'aquests pacients també tenen colonització bacteriana de les vies respiratòries baixes en les fases estables de la malaltia. Hi ha certa evidència que la càrrega bacteriana augmenta durant les exacerbacions i que l'adquisició de soques de bacteris que són nous en el pacient s'associa amb l'exacerbació. Altres fenòmens que recolzen la causalitat bacteriana d'una part de les exacerbacions són el desenvolupament de respostes immunitàries específiques per a les soques bacterianes infectives i l'associació d'una inflamació neutrofílica amb les exacerbacions bacterianes.

La prevenció de la PAC en el pacient MPOC es basa, principalment, en la prevenció, la detecció precoç i el tractament ràpid de l'exacerbació, ja sigui domiciliària, hospitalària, en unitats d'atenció respiratòria especial, o a la UCI. Es recomana el tractament amb antibiòtics (orals o ocasionalment intravenosos) quan hi ha signes d'infecció bacteriana: augment de dispnea, del volum i de la purulència de l'esput, o requeriment de ventilació mecànica⁹⁵. Quant a la vacunació antipneumocòccica en persones amb MPOC, tot i ser una indicació formalitzada⁵⁶, no hi ha prou evidència amb assaigs controlats aleatoritzats que tingui un impacte significatiu en la morbiditat (per exemple, en les exacerbacions agudes) o en la mortalitat⁹⁶. Al contrari, amb la vacuna de la grip sí que hi ha evidències que disminueix les exacerbacions en els pacients amb MPOC i que la relació risc (augment lleu i transitori dels efectes adversos locals, sense un augment de les exacerbacions a curt

termini) - benefici (disminució de les exacerbacions per grip ocorregudes 3 mesos o més després de la vacunació) és adequada⁹⁷.

2.1.4.2 Asma. L'asma clínic simptomàtic, basat en episodis de tos nocturna i/o a l'esforç, o de sibilàncies l'últim any, va tenir una prevalença entre els controls del 14,3%. Aquest resultat es situa entre les prevalences més altes observades en diferents àrees de a l'Estat espanyol (de 4,9% a 14,9%)⁵⁹. L'asma amb diagnòstic, confirmat per informe mèdic, en els controls (1,9%) va presentar una prevalença intermèdia en comparació a l'observada en les diferents àrees de l'Estat espanyol de l'estudi del Grup Espanyol de l'Estudi Europeu de l'Asma (1,0%-4,4%)⁹⁸, i lleugerament inferior a l'observada en les àrees espanyoles de l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS, 2,1%-6,3%)⁹⁹. Tots dos tipus d'asma estaven fortament associats al risc de PAC, però l'asma diagnosticada, tot i ser molt menys prevalent, es va associar al risc de PAC de manera més forta, amb una OR de 3,59 (2,27-5,69). L'efecte de l'asma va ser estadísticament significatiu en tots els estrats estudiats i es va obtenir un relació dosi-resposta amb els anys de diagnòstic de l'asma. L'asma clínic simptomàtic i el diagnosticat van mantenir-se significatius en els models multivariats parcial (OR 1,90 i 2,77 respectivament), de sistema (1,67 i 2,30) i final (1,69 i 2,57).

L'asma amb tractament va ser descrita per primer cop com a factor de risc independent en un estudi de base poblacional per Koivula Y et al

l'any 1994; en la població de Varkaus (Finlàndia) de 60 anys o més van observar un risc relatiu ajustat de 4,2 (3,3-5,4)⁵¹. Jackson ML et al, en la seva cohort de 65 anys o més pertanyent a una organització per al manteniment de la salut de Washington també van observar que l'asma sense MPOC s'associava a un risc independent de PAC d'1,72 (1,51-1,95)⁵⁵. Un any després, Talbot TR et al van publicar un estudi cas-control aniuat en una cohort de beneficiaris de Medicaid de 2 a 49 anys, en el qual conclouen que l'asma és un factor de risc independent de malaltia pneumocòccica invasiva amb una OR ajustada de 2,4 (1,9-3,1)¹⁰⁰. En el nostre estudi previ, al Maresme, l'asma diagnosticada (14 casos i 16 controls) va tenir com a resultat una OR bivariada de 2,12 (1,01-4,47) que no es va mantenir en el model multivariat⁵⁰. Per altra banda, Farr BM et al no van trobar una associació significativa (1,47; 0,33-5,58) mitjançant el seu qüestionari administrat per correu a la cohort de 15 a 59 anys de Nottingham⁵³.

En conclusió, es pot dir que l'asma s'ha estudiat poques vegades com a factor de risc de PAC des de la perspectiva poblacional i que només tres estudis, juntament amb el present, l'han trobat independentment associada al risc de PAC. Les dificultats de fer estudis epidemiològics en pacients asmàtics poden haver motivat aquesta situació: l'asma té un diagnòstic complex, i la inespecificitat dels símptomes ocasiona que molts pacients estiguin sense diagnosticar¹⁰¹. La necessitat de demostrar una obstrucció reversible del flux aèri pot fer que alguns casos a l'atenció primària puguin estar diagnosticats només per criteris

clínic. Igualment, en la població general, quan es demana algun tipus de confirmació diagnòstica o mèdica, baixa la prevalença. No obstant això, les dades indiquen clarament que l'asma és factor de risc de PAC de manera independent i d'acord amb la majoria dels criteris de causalitat.

En general, els trastorns inflamatoris, la hiperreactivitat i l'obstrucció bronquial propis de l'asma poden afavorir la colonització dels microorganismes cap a la superfície epitelial respiratòria de les vies aèries baixes^{67,100}. De manera resumida, s'han descrit les següents alteracions en les vies aèries que poden augmentar el risc de pneumònia:

- 1) L'epiteli respiratori i el teixit submucós dels asmàtics tenen dipòsits de col·lagen anormals i hiperplàsia de les cèl·lules caliciformes (secretores de mucina)¹⁰², que produeixen múltiples alteracions que afavoreixen els focus per infeccions localitzades i invasives.
- 2) Alhora, com en l'MPOC, la inflamació crònica de les vies aèries en els asmàtics pot contribuir a una immunitat deficient i a una predisposició a la infecció vírica i bacteriana¹⁰⁰.
- 3) Finalment, la funció i la viabilitat dels macròfags alveolars està compromesa en l'asma, amb una menor alliberació de prostaglandines i de tromboxà, una disminució de la fagocitosi i un augment de l'apoptosi^{103,104}.

L'asma és un trastorn inflamatori crònic de les vies aèries amb participació de múltiples cèl·lules i elements cel·lulars, el que s'associa amb episodis d'hiperreactivitat de les vies aèries a múltiples estímuls que s'associen a obstrucció bronquial generalitzada¹⁰⁵. El paper de la infecció respiratòria en l'asma té dues connotacions diferents. Per una

banda hi ha la “hipòtesi higiènica” que suggereix que l'exposició a infeccions de manera precoç en la vida exerceix una influència sobre el desenvolupament d'un sistema immunitari del nen cap a vies “no al·lèrgiques”, produint una reducció del risc d'asma. Per altra banda, les infeccions respiratòries (principalment víriques) poden desencadenar l'asma, atès que provoquen sibilàncies i augmenten els símptomes en molts pacients. Hi ha evidència que les infeccions virals potencien la resposta inflamatòria i promouen el desenvolupament de lesions inflamatòries de les vies aèries. Existeix, per tant, una forta interrelació entre l'asma i la infecció respiratòria. En alguns subjectes la direcció de la causalitat pot ser difícil de discernir: si és l'asma la que contribueix a la PAC o si és la PAC la que, a la llarga, contribueix a l'asma. Probablement coexisteixin les dues possibilitats ja que es tracta de dues entitats altament correlacionades entre si. El present estudi, doncs, posa de manifest la primera eventualitat, de manera que en l'adult l'exposició a l'asma diagnosticada s'associa amb un risc de PAC molt elevat: 2,57 vegades més gran que en els pacients sense asma.

Les aplicacions d'aquests resultats en la prevenció de la PAC poden incloure diverses mesures. Atès que diversos estudis observacionals han revelat que la grip pot estar associada amb exacerbacions d'asma, la vacuna anual de la grip està recomanada en els asmàtics moderats i greus⁵⁶. Tot i així, encara no hi ha evidència plena sobre el seu benefici, atès que no s'ha demostrat una reducció significativa de les exacerbacions d'asma relacionades amb la grip¹⁰⁶. La vacuna

antipneumocòccica no està indicada en els pacients amb asma perquè no hi ha prou evidència que redueixi la morbimortalitat per malaltia pneumocòccica en asmàtics menors de 65 anys^{101,107}. Alguns autors insisteixen en la necessitat de revisar aquesta contraindicació atesa la importància de l'asma com a factor de risc de malaltia pneumocòccica¹⁰⁰. Per altra banda, molts factors de risc de la PAC són compartits per l'asma, com el tabaquisme, l'ambient laboral, la convivència amb animals, etc. Per tant, en l'asmàtic cal minimitzar l'exposició a aquests factors. Finalment, la infecció respiratòria en un asmàtic requereix un diagnòstic i un tractament immediats. En principi no s'ha d'administrar antibiòtics en les crisis asmàtiques, excepte si en el pacient es diagnostica una pneumònia o una altra infecció bacteriana, com la sinusitis¹⁰⁵.

2.1.4.3 Bronquièctàsis. Malgrat el baix nombre de pacients amb bronquièctàsis en l'estudi (n=12), aquestes van presentar una OR crua d'11,00 (1,42-85,32) que en l'anàlisi multivariada parcial va mantenir-se de forma important (7,35; 0,93-58,22) amb una significació estadística *borderline*. La falta de potència estadística, doncs, impedeix ser conclusius en relació amb l'efecte de les bronquièctàsis, però les estimacions fetes suggereixen un risc potencial de PAC molt important.

2.1.4.4 Fibrosi pulmonar. Aquesta patologia va ser extreta d'una pregunta d'àmbit general ("Altres malalties respiratòries cròniques diagnosticades") i només 5 casos van manifestar presentar-la. La baixa

validesa de la pregunta i l'escassa prevalença observada en fan ininterpretables els resultats.

2.1.4.5 Tuberculosi pulmonar no activa. En el present estudi un 3,8% dels casos i un 2,1% dels controls van manifestar tenir seqüeles antigues d'infecció tuberculosa pulmonar o pleural, que va comportar un risc de PAC d'1,81 (1,13-2,89). Dels diferents estrats analitzats destaca una magnitud de l'efecte semblant en totes les categories, però en els menors de 65 anys (on hi havia una minoria dels pacients) assoleix un risc de 2,84 (1,26-6,41), mentre que en els majors de 65 anys el risc és d'1,38 (0,76-2,51). En concordança amb aquest fet, el risc va augmentar-ne com més recent era el diagnòstic de la TBC, especialment en els darrers 27 anys. Al mateix temps el risc es va mantenir en l'anàlisi multivariada parcial (1,73; 1,06-2,82) en que s'ajustava el model per als altres antecedents patològics significatius, entre els quals l'infecció pel VIH. Finalment, en el model multivariat del sistema respiratori també va mantenir un risc considerable (1,68; 0,99-2,85), amb una significació estadística *borderline*. Els resultats són, doncs, força suggerents de constituir un factor de risc independent de PAC. En la mateixa línia, en els resultats de l'estudi previ al Maresme, la TBC (13 casos i 18 controls) va assolir una OR bivariada de 2,01 (0,93-4,36; $p = 0,083$), que en el model multivariat final va mantenir-se a 2,37 (0,87-6,47; $p = 0,092$)⁵⁰. No obstant això, els primers autors en estudiar aquesta associació l'any 1989, LaCroix AZ et al, no van trobar cap associació entre una història de tuberculosi diagnosticada per un

metge a l'inici de la cohort i l'hospitalització per PAC en el NHANES I Epidemiologic Followup Study¹⁰⁸. Tampoc es va observar en l'estudi de Farr BM et al en usuaris de l'atenció primària de Nottingham⁵³.

En conclusió, ens trobem davant d'una possible associació causal d'una força apreciable, amb una temporalitat clara (tot i que el protagonisme recau en les TBC més recents i en pacients joves), i en què les lesions de la TBC podrien donar plausibilitat biològica al major risc de PAC, de manera anàloga al que ocorre amb altres malalties respiratòries cròniques. No obstant això, per confirmar aquestes conclusions caldria tenir més consistència entre els diferents estudis realitzats, per la qual cosa cal fer-ne de nous i més específics. Cal tenir en compte que la tuberculosi en les últimes dècades té un comportament marcadament diferenciat segons l'edat, amb una forta correlació amb el VIH i la immigració en les edats joves i una alta prevalença de la infecció en persones majors de 70 anys.

2.1.5 Medicació habitual per a malalties de l'aparell respiratori

2.1.5.1 N-acetilcisteïna. L'N-acetilcisteïna va ser un fàrmac utilitzat per un nombre molt petit de casos i controls de l'estudi, de manera que es va disposar de resultats poc conclusius sobre la seva associació amb la PAC. En l'anàlisi bivariada va mostrar un efecte significatiu considerable, però en l'anàlisi multivariada aquest efecte va deixar de ser estadísticament significatiu. En el model multivariat del sistema

respiratori, per exemple, el risc va disminuir a 1,89 (0,81-4,41). En l'assaig clínic aleatoritzat BRONCUS, es va analitzar l'efecte antioxidant de l'N-acetilcisteïna en pacients amb MPOC, en què es creia que un estrès oxidatiu incrementat actuava de manera important en la patogènesi d'aquesta malaltia¹⁰⁹. L'N-acetilcisteïna va resultar inefectiva en la prevenció del deteriorament de la funció pulmonar i en la prevenció d'exacerbacions. Calen doncs estudis numèricament més potents per concloure l'existència o no d'un efecte de l'N-acetilcisteïna.

2.1.5.2 Teofil·lina. L'ús regular i periòdic de la teofil·lina el darrer any també va observar-se en molt pocs casos i controls de l'estudi. El seu efecte cru va mostrar un increment de risc significatiu de 3,85, però, després d'ajustar per a altres factors de risc de l'aparell respiratori, l'efecte va reduir-se notablement (1,40; 0,52-3,77). En l'anterior estudi del Maresme, l'aminofil·lina, presa per tan sols 12 casos i 12 controls també va presentar un efecte significatiu i bivariat de 2,53, que va passar a 2,68 (0,70-10,26) en el model multivariat final. En estudis animals i amb voluntaris sans l'aminofil·lina compromet seriosament les defenses antibacterianes pulmonars inhibint l'activitat dels leucòcits polimorfonuclears, dels macròfags alveolars i l'alliberació de metabòlits oxidatius (peròxid d'hidrògen)^{110,111}. En definitiva doncs, es requereixen nous estudis clínics amb major precisió numèrica per arribar a resultats conclusius.

2.1.5.3 Oxigenoteràpia. L'oxigenoteràpia també va presentar una associació amb l'aparició de PAC, malgrat la seva baixa prevalença en els casos i els controls. L'associació va ser significativa als homes, a l'edat de 65 anys o més i als pacients amb broncopneumopatia crònica. La magnitud del seu efecte va arribar a 9,12 quan l'oxigen s'administrava amb vas humidificador. La mitjana diària d'hores d'oxigenoteràpia, disponible només en el 29% dels pacients que l'utilitzaven, va indicar una relació dosi-resposta amb el risc de PAC. En els models multivariats parcial i de sistema respiratori l'efecte de l'oxigenoteràpia va persistir de manera rellevant i estadísticament significatiu, situant-se en aquest últim a 1,96 (1,08-3,57).

Dels estudis poblacionals sobre PAC només el de Jackson ML et al⁵⁵ i l'estudi previ del Maresme⁵⁰ analitzen l'efecte de l'oxigenoteràpia. En el primer s'observa que l'oxigenoteràpia domiciliària comporta un risc ajustat de PAC de 1,40 (1,16-1,69). En el segon no es disposa de suficient casuística per trobar resultats fiables.

El mecanisme d'actuació de l'oxigenoteràpia pot ser divers. Per una banda, és una variable fortament correlacionada amb altres factors de risc, com malalties cròniques en situació avançada, envelliment, polimediació o institucionalització, i a partir d'això podria actuar com a factor de confusió més que com a determinant causal. Per altra banda pot comportar una ressecació de la mucosa nasal i orofaríngia que propiciï l'existència de lesions sobreinfectades, dificultats de la

deglució i una major possibilitat d'aspiració¹¹². La interpretació dels nostres resultats indica que es tracta, doncs, d'un factor de risc independent de PAC.

2.1.5.4 Inhaladors. La medicació per via inhalatòria va analitzar-se en profunditat per la importància que aleshores li va atorgar l'equip investigador com a determinant de l'aparició de PAC, la qual cosa ha estat corroborada recentment en la literatura mèdica. S'han volgut estudiar de manera destacada els tres aspectes següents:

- i. L'existència d'una relació dosi-resposta,
- ii. L'efecte afegit de l'ús de cambra inhalatòria i
- iii. L'efecte de cada principi actiu i la seva independència respecte a la resta de factors de risc de PAC, especialment de la malaltia respiratòria i de la seva gravetat.

Aquesta última qüestió és d'especial importància, atès que l'ús d'un principi actiu està altament correlacionat amb la presència de l'altra, de manera que és difícil discernir si el major risc de PAC és degut a l'inhalador o a la malaltia respiratòria de base. Aquesta situació clínica pot induir a errors sistemàtics ja ben descrits, com la confusió per la indicació, el biaix protopàtic i la confusió per la gravetat¹¹³.

Els resultats bivariats del present estudi assenyalen els inhaladors en general com a potencials factors de risc en tots els estrats d'edat i sexe, però no en els pacients amb broncopneumopatia crònica. El risc de PAC augmenta amb el nombre d'inhaladors utilitzats i presenta una relació dosi-resposta lineal molt important. D'aquesta manera, els

pacients del quartil que més dosi d'inhaladors prenen (entre 12 i 46 bufs/dia) presenten un risc de PAC de fins a 5,33 (2,92-9,73) en relació amb els subjectes que no en prenen.

Les formes d'administració dels inhaladors poden ser mitjançant cartutx pressuritzat, amb o sense cambra espaiadora d'inhalació, dispositius de pols seca, o nebulitzadors¹¹⁴. La cambra espaiadora és un dispositiu dissenyat per millorar el rendiment de la inhalació, disminuir l'impacte orofaríngi i minimitzar els efectes secundaris locals. Tot i així, hi ha la hipòtesis que la falta d'higiene i la contaminació dels aparells inhaladors, especialment de les cambres, poden representar un mecanisme d'acció evident sobre el risc de PAC^{67,115}. Igualment, en la maniobra de la inhalació es produeix una aspiració profunda pressuritzada que pot afavorir la penetració de gèrmens des de la cavitat orofaríngia a l'arbre bronquioalveolar. En el present estudi, però, no s'aconsegueix distingir un efecte propi de la cambra (3,65; 2,17-6,13) diferent al de l'inhalador sense cambra (2,33; 1,70-3,19). Amb tot, existeixen recomanacions específiques sobre la neteja de la cambra espaiadora per a la prevenció de la infecció respiratòria en el medi hospitalari, que també es podrien aplicar totalment o parcial (exceptuant l'esterilització o desinfecció) a la població general^{116,117}. També existeixen recomanacions específiques sobre les mesures que cal seguir per al manteniment i la neteja dels inhaladors en general, dirigides a la prevenció de la infecció respiratòria¹¹⁷. Com a norma general, és important esbandir-se la boca sistemàticament després de

la utilització d'inhaladors, molt especialment després de la inhalació de corticosteroides (prevenció de la candidiasi bucal)^{117,118,119}.

Tots els principis actius inhalats van presentar una associació bivariada amb el risc de PAC estadísticament significativa i de magnitud semblant: 3,66 per als anticolinèrgics, 3,20 per als corticosteroides i 2,58 per als agonistes β_2 . En el model multivariat del sistema respiratori tots tres fàrmacs van veure reduït el seu efecte, fins a fer-se pràcticament nul per als corticosteroides (0,93; 0,54-1,62) i per als agonistes β_2 (0,98; 0,61-1,55), però no per als anticolinèrgics (1,98; 1,09-3,60). Aquest últim, a més, es va mantenir en la selecció *stepwise* del model multivariat final (1,83; 1,03-3,27). Aquests resultats indiquen que a la població general l'únic inhalador associat independentment al risc de PAC és l'ipratropi, mentre que la resta actuarà com a factor de confusió.

Amb tot, seguint els estudis publicats a la literatura, s'ha fet una anàlisi estratificada de l'efecte del principi actiu inhalat segons el tipus de malaltia respiratòria de base. Els resultats, marcats pel seu caire exploratori, suggereixen que el comportament del fàrmac inhalat és diferent segons la patologia respiratòria de base. Així, els anticolinèrgics són factors de risc de PAC importants en la població general i en els pacients amb patologia respiratòria crònica, sobretot en la bronquitis crònica/MPOC i especialment en l'asma. Els corticosteroides augmentarien el risc de PAC en els bronquítics

crònics/MPOC, però no en els asmàtics. Els agonistes β_2 mostren un comportament respecte el risc de PAC inconsistent i mai estadísticament significatiu, per la qual cosa no es poden formular conclusions sobre el seu efecte.

Cap dels estudis de base poblacional sobre factors de risc de PAC revisats en la literatura mèdica han estudiat específicament l'efecte dels inhaladors sobre la pneumònia. En els últims anys, però, s'han estudiat les complicacions de tipus infeccions dels inhaladors a partir dels efectes adversos observats en assaigs clínics randomitzats. Aquests han indicat que la utilització d'inhaladors, especialment quan contenen **corticosteroides**, pot desencadenar una infecció pulmonar com a efecte advers greu^{120,115}. L'alarma es va iniciar amb la recent publicació de l'assaig TORCH, dirigit a analitzar el benefici dels tractaments inhalats en la supervivència a llarg termini en pacients amb MPOC¹²¹. Sorprenentment, els resultats sobre els efectes adversos van mostrar que la probabilitat de pneumònia durant els tres anys del període d'estudi va ser significativament major entre els pacients que rebien fluticasona: la probabilitat va ser del 19,6% en el grup de tractament combinat (fluticasona+salmeterol), 18,3% en el grup de fluticasona, 13,3% en el grup de salmeterol i 12,3% en el grup placebo ($p < 0,001$ per a la comparació entre els grups amb combinació o fluticasona vs. placebo). Aquests resultats van obrir un ampli debat sobre la influència dels corticosteroides en l'aparició de PAC¹²². Altres estudis observacionals¹²³, assaigs clínics¹²⁴ i revisions

sistemàtiques^{125,126}, han confirmat de manera consistent l'associació dels corticosteroides amb la incidència, l'hospitalització i la mortalitat per PAC en pacients amb MPOC. En relació amb l'asma, sols existeixen dos treballs que n'hagin estudiat l'efecte del tractament amb corticosteroides inhalats sobre l'aparició de PAC^{127,128}. En cap dels dos estudis no es va observar una relació entre l'ús de corticosteroides inhalats i la PAC. Aquests resultats suggereixen un mecanisme d'acció dels corticosteroides inhalats específic només per a l'MPOC, que s'explicaria perquè tant l'afectació respiratòria (disfunció mucociliar, canvis estructurals, inflamació de la via aèria i limitació del flux) com l'afectació sistèmica de l'MPOC són diferents a l'afectació de l'asma. El mecanisme d'actuació dels corticosteroides inhalats per afavorir l'aparició de PAC s'atribueix a les seves propietats immunosupressores. Aquest efecte es presentaria també amb la utilització inhalatòria, ja que s'ha descrit que els corticosteroides inhalats a altes dosis poden assolir localment concentracions elevades en el pulmó que podrien absorbir-se de forma parcial i causar efectes sistèmics¹²³. Així, per exemple, la inhalació de 1000 µg diaris de fluticasona exerceix un efecte equivalent a 10 mg de prednisona oral en els nivells sèrics de cortisol, una dosi que ha mostrat doblar el risc de PAC en pacients amb artritis reumatoide¹²⁹.

Els estudis sobre els efectes dels **agonistes β_2** sobre l'aparició de PAC son escassos, alguns dels quals mostren resultats compatibles amb els nostres. En pacients MPOC ja s'ha comentat que a l'assaig TORCH el

salmeterol sol mostrava un risc similar al grup placebo en pacients MPOC i en les revisions sistemàtiques mencionades també mostrava un menor risc respecte als corticosteroides inhalats sols o en combinació. En l'estudi basat en la base de dades d'atenció primària UK THIN es comparen els efectes adversos dels agonistes adrenèrgics (salmeterol o formoterol) amb els dels anticolinèrgics (tiotropi) en pacients amb MPOC¹³⁰: el risc de pneumònia va ser similar entre ambdós tipus de fàrmacs (raó de risc d'1,11; IC95% 0,38-3,26). En relació amb l'asma, els estudis realitzats no han mirat el possible efecte sobre el risc de PAC.

Els **anticolinèrgics** són broncodilatadors inhalats per inhibició de l'activitat parasimpàtica de les vies respiratòries mitjançant el bloqueig dels receptors muscarínics^{131,132}. Dels dos anticolinèrgics existents, el bromur d'ipratropi, d'acció curta, i el tiotropi, d'acció perllongada, el present estudi va incloure sols el primer, atès que el segon es va comercialitzar posteriorment. El seu ús està recomanat, amb β_2 -agonistes o sense, per a la MPOC estable, en funció de l'accessibilitat i la resposta individual en termes de millora dels símptomes i els efectes secundaris^{133,134}. Milloren els paràmetres pulmonars, els resultats en el pacient i redueixen les exacerbacions i la mortalitat en comparació amb el placebo i els agonistes β_2 ^{135, 136, 137}. En l'asma, una metaanàlisi sobre la utilitat de l'ipratropi com a tractament adjuvant amb agonistes β_2 en el maneig d'emergència de les exacerbacions agudes va recomanar la combinació d'ambdós inhaladors, atesa l'obtenció de més beneficis

sense risc d'efectes adversos¹³⁸. Quant a la seguretat dels anticolinèrgics, sembla que tenen un ampli marge terapèutic i que són segurs, així com ben tolerats pels pacients. L'únic efecte secundari significatiu és la sequedat de boca. També s'han descrit símptomes prostàtics ocasionals i un inesperat increment d'episodis cardiovasculars en pacients amb MPOC¹³⁹. Com hem dit, entre tota la literatura revisada no s'ha trobat cap estudi que descriu un excés de risc de pneumònia relacionat amb l'ús d'anticolinèrgics, ja sigui en la població general, en pacients amb MPOC o en asmàtics. La majoria d'estudis no contemplaven un efecte dels anticolinèrgics sobre el risc de PAC i els que ho feien no ho associaven en cap moment amb un excés de risc de pneumònia comparat amb altres fàrmacs inhalats^{130,136,140}. Això fa que el present treball sigui el primer que objectiva de manera independent i estadísticament significativa un efecte dels anticolinèrgics sobre el risc de PAC.

Una explicació del mecanisme biològic pel qual els anticolinèrgics podrien afavorir l'aparició de PAC seria que la seva acció antiparasimpàtica, a més de la broncodilatació, també podria produir¹⁴¹:

- 1) reducció de la secreció mucosa,
- 2) possiblement, inhibició de l'activitat cil·liar i
- 3) reducció de la inflamació neutrofílica, que perjudicaria les defenses del tracte respiratori, concretament la resposta immunitària de l'hoste mediada per cèl·lules¹⁴².

A partir dels resultats obtinguts i dels estudis publicats es poden suggerir recomanacions preventives sobre els inhaladors i el risc de

PAC, tot i que en aquesta fase del coneixement podrien ser encara precipitades. En primer lloc, es recomana que a l'hora de prescriure aquests fàrmacs el metge faci balanç entre els riscos (de pneumònia i d'altres efectes adversos, especialment a altes dosis) i els seus beneficis. Aquest balanç pot ser limitat en alguns pacients amb malalties respiratòries cròniques, especialment pel que fa als:

- anticolinèrgics en població general i en pacients amb bronquitis crònica/MPOC, amb asma i amb altres malalties respiratòries;
- corticosteroides en pacients amb bronquitis crònica/MPOC i possiblement altres malalties respiratòries excepte l'asma.

Atès que el present estudi és el primer a trobar aquest efecte en els anticolinèrgics serà necessari dur a terme nous estudis específicament dissenyats per a confirmar aquests resultats. Al mateix temps, cal tenir en compte que tots els altres estudis publicats sobre inhaladors també tenen limitacions metodològiques importants que fan que els seus resultats s'hagin d'interpretar amb cautela. En cap d'ells hi va haver una definició objectiva de PAC, ni un diagnòstic amb confirmació radiològica. En cap dels assaigs clínics esmentats la pneumònia va ser el resultat primari i segurament tampoc un resultat secundari, amb la qual cosa va quedar relegada a un efecte advers. Per tot plegat, és possible que la distribució aleatòria no aconseguís uns grups de tractament balancejats pels factors de confusió de pneumònia, i de fet, no hi ha cap autor que ho descriu en el respectiu estudi publicat. Al mateix temps, el seguiment a llarg termini va tenir un percentatge d'abandonaments i de pèrdues elevat. En els estudis observacionals, els pacients amb MPOC van ser identificats mitjançant creuament de

bases de dades administratives sobre hospitalització i prescripció de fàrmacs, i en l'anàlisi ajustada no es van utilitzar factors de risc elementals de PAC¹²³. Conseqüentment, en aquests estudis la validesa dels resultats sobre el risc de PAC podia estar limitada per errors sistemàtics importants. Finalment, la confusió per indicació, el biaix protopàtic i la confusió per gravetat, mencionats anteriorment, són aspectes metodològics qüestionables en molts dels estudis citats, en què no s'han fet anàlisis ajustades adequadament per corregir aquests errors potencials¹⁴³.

2.2 APARELL CARDIOVASCULAR

2.2.1 Diabetis

A nivell bivariat l'associació de la diabetis amb la PAC no va existir quan el pacient sols seguia mesures higienicodietètiques (OR 0,92) i va ser moderada quan seguia tractament farmacològic (OR 1,45). Tant si el pacient prenia antidiabètics orals com insulina, la magnitud del risc semblava ser la mateixa. El risc de PAC amb la diabetis, en cas de ser real, podria ser més important en els homes, en edats avançades i en absència de broncopatia crònica. No es va observar un clar gradient del risc de PAC amb els anys d'exposició a la diabetis, sinó que, pel contrari, el major risc es va observar quan la diabetis era més recent (entre 0 i 4 anys). A nivell multivariat l'associació de la diabetis no va assolir la significació estadística ja en el model multivariat parcial. Aquests

resultats indiquen una relació feble entre la PAC i la diabetis i sols quan s'acompanyaria de tractament. Si aquesta relació es podria deure a la diabetis o al respectiu tractament no s'ha pogut analitzar amb l'actual estudi. El conjunt de resultats obtinguts, però, fan concloure que l'autenticitat d'aquesta relació i la seva causalitat seria dubtosa.

Arguments a favor d'una relació causal diabetis-PAC:

- 1) El present estudi pot tenir dues limitacions que podrien afectar els resultats i explicar la falta d'associació diabetis-PAC en el nostre estudi:
 - i. Els diversos estudis epidemiològics realitzats a l'Estat espanyol estableixen la prevalença de la diabetis mellitus en el 5,5-10,3% segons la població estudiada i el mètode emprat^{144,145}. L'Enquesta Nacional de Salut del 2001 situava la prevalença percebuda de diabetis ("azúcar elevado") en la població adulta en el 5,6%¹⁴⁶. La prevalença declarada pels controls del present treball ha estat de l'11,9%, o del 7,2% quan el subjecte referia seguir tractament farmacològic i se situa a nivells alts de l'Estad espanyol. Aquest fet suggeriria un possible sobredeclaració de la diabetis pels controls de l'estudi.
 - ii. Al mateix temps, cal tenir en compte que la diabetis va presentar l'índex kappa d'agraïment més baix en l'estudi de fiabilitat del qüestionari (k=0,54 concordança moderada).
- 2) Alguns estudis han establert que la diabetis augmenta el risc d'infecció degut a la hiperglicèmia i a la cetosi. Aquestes condicions alteren les respostes immunitàries de l'hoste i predisposen als processos infecciosos¹⁴⁷.
- 3) Dels estudis poblacionals sobre PAC tres han observat una relació significativa de la diabetis amb el risc de PAC. L'estudi prospectiu de LaCroix et al en persones grans nord-americanes residents a la comunitat i participants en la cohort nacional *NHANES I* és un dels més citats en aquest sentit¹⁰⁸. Entre els homes participants l'antecedent de diabetis va ser un factor de risc associat significativament a la mort per PAC (OR = 1,8; 1,0-3,3) i entre les dones va ser factor de risc associat significativament a l'hospitalització per PAC (OR = 1,7; 1,1-2,7). En un altre estudi fet al National Medical Registration d'Holanda es va comprovar que en els anys en què es produïa una elevació epidèmica de les infeccions per grip, els pacients amb diabetis insulíndependent, en comparació amb pacients control (ulcus duodenal) tenien un risc molt més elevat d'hospitalització per infecció de la grip, per pneumònia i per cetoacidosis i una major probabilitat de mort durant l'hospitalització. En canvi, en els anys no epidèmics les diferències dels riscos van ser menors o inexistents¹⁴⁸. Finalment, en la cohort de persones grans de Jackson ML et al la diabetis mellitus es va

associar de manera independent al risc de PAC, en els casos hospitalitzats (OR = 1,52; 1,29-1,78) però no en els ambulatoris (0,90; 0,77-1,06).

- 4) A nivell pronòstic, en la metaanàlisi de Fine MJ et al, la diabetis va ser un dels 11 factors associats a la mortalitat general dels pacients amb PAC, amb una OR resum d'1,3 (1,1-1,5), i la glucèmia ≥ 250 mg/dl definia els paràmetres d'assignació del risc del Pneumonia Severity Index^{149, 150}.

Arguments en contra d'una relació causal diabetis-PAC:

- 1) Per altra banda, la majoria dels estudis poblacionals sobre PAC (excepte els tres citats anteriorment) no troben una associació de la diabetis mellitus amb la PAC. Per exemple, el de Koivula I et al⁵¹, o el de Farr BM et al⁵³, o el de Lipsky BA et al³⁸. En l'anterior estudi del Maresme, la diabetis tractada va proporcionar una OR crua d'1,86 (0,98-3,52) que tampoc no va persistir estadísticament significativa en l'anàlisi multivariada⁵⁰.
- 2) Malgrat els tres estudis amb resultats positius, alguns autors continuen argumentant que el paper de la diabetis mellitus com a factor de risc per desenvolupar pneumònia encara està poc fonamentat¹⁵¹. En els estudis amb cohorts de base hospitalària, com que la diabetis és una causa freqüent d'hospitalització, es pot produir una sobrerrepresentació de la incidència de diabetis en aquests tipus d'infeccions. Això comportaria el biaix de Berkson de sospitar erròniament que la diabetis és un factor de risc per la susceptibilitat infecciosa¹⁵².

A partir de tots els arguments aquí presentats és difícil extreure'n una conclusió sobre la relació causa-efecte entre la diabetis i la PAC. Segurament, es tracta d'un exemple del model determinista modificat de KJ Rothman en què la diabetis actua com una causa component, que és relativament freqüent i que té poca força, de manera que en la població general seria un factor contribuent de baixa importància²⁴. No obstant això, davant l'escàs coneixement disponible des de la perspectiva poblacional, calen més estudis de qualitat per indagar la causalitat o no d'aquesta associació.

Malgrat la incertesa actual sobre la vertadera relació de la diabetis amb la PAC ja hi ha mesures preventives relacionades que s'estan duent a la pràctica. Les

vacunes antipneumocòccica i de la grip estan indicades sistemàticament als pacients diabètics. L'American Diabetes Association ha recolzat l'ús d'aquestes vacunes al·legant que els diabètics tenen, si no el mateix, un major risc d'infecció pneumocòccica que altres pacients amb malalties cròniques^{152,153}. Al mateix temps, la freqüent comorbiditat associada, alguns aspectes del seu tractament i les seves complicacions augmenten encara més el risc d'infecció. Per altra banda, la resposta a la immunització en els pacients diabètics de risc és efectiva. Per últim, si es considera el pacient diabètic com un pacient amb susceptibilitat d'infecció, aleshores altres mesures de prevenció secundària serien igualment recomanables de seguir enfront d'una sospita clínica de PAC.

2.2.2 Malalties del cor

2.2.2.1 Insuficiència cardíaca i tractaments relacionats La insuficiència cardíaca va mostrar un risc associat de PAC d'1,81 o de 2,25 quan s'acompanyava de tractament farmacològic, efecte que va mantenir-se significatiu en el model multivariat parcial i en el model multivariat de sistema, en què el risc va disminuir a 1,42 ($p = 0,054$) i 1,57 ($p = 0,088$), respectivament. Aquest efecte ha estat àmpliament descrit en estudis poblacionals i hospitalaris:

Taula 2.2.2.1.1 Efecte publicat de la insuficiència cardíaca en el risc de PAC

Estudi i any publicació	Base de l'estudi	Variable	Mesura de l'efecte	
			Crua	Ajustada
Lipsky BA et al 1986 ³⁸	Clínica mèdica general, EUA (casos amb infecció pneumocòccica)	Congestive heart failure	4,25	3,83 (1,68-8,71)
LaCroix AZ et al 1989 ¹⁰⁸	Casos hospitalitzats o morts per PAC >54 anys i controls residents a la comunitat. EUA	Congestive heart failure		Homes: 2,0 (1,0-4,3); Dones: 1,1 (0,5-2,5)

Koivula I et al 1994 ⁵¹	Residents >60 anys. Finlàndia	Heart disease (principalment insuficiència cardíaca, però també estenosi valvular, HT pulmonar, etc.)	Casos 38,4%; controls 23,0%	1,9 (1,7-2,3)
Fernandez-Sola J et al 1995 ³⁴	Casos i controls atesos a un servei d'urgències de Barcelona	Chronic heart failure (NYHA classe II-IV)	0,50 (0,39-6,03)	0,59 (0,32-6,06)
Farr BM et al 2000 ⁵³	Població atesa per l'atenció primària de Nottingham	Congestive heart failure	10,93 (3,56-34,12)	No significativa
Farr BM et al 2000 ¹⁵⁴	Casos adults que requeriren ingrès hospitalari i controls poblacionals. Regne Unit	Heart failure (congestive heart failure or treatment with digitalis)	3,24 (1,41-7,46)	1,47 (1,05-2,05)
Klare B et al 2002 ¹⁵⁵	Casos i controls hospitalitzats amb malaltia cardiovascular. Alemanya	Herzinsuffizienz		5,69 (1,69-19,04)
Jackson ML et al 2004 ⁵⁵	Usuaris >64 anys d'una organització per al manteniment de la salut de Washington (EUA)	Congestive heart failure (codis ICD-9-CM)		Hospitalitzats: 1,85 (1,60-2,15) Ambulatoris: 1,25 (1,08-1,44)

Si bé les raons d'aquest major risc són desconegudes, s'ha postulat que el fluid alveolar trobat en els pulmons d'alguns d'aquest pacients (edema pulmonar secundari a la insuficiència ventricular esquerra) fomenta la multiplicació dels gèrmens aspirats³⁸. Així, la cardiopatia que evoluciona amb una sobrecàrrega de la circulació pulmonar es caracteritza per una discapacitat del drenatge limfàtic i una presència d'edema intersticial, que ajuden al creixement bacterià⁴⁷.

L'efecte observat de la insuficiència cardíaca s'ha trobat tant en homes com en dones i amb una magnitud semblant. Cap altre estudi fins ara havia observat aquest efecte de manera específica en les dones. També s'ha trobat un efecte en tots els estrats d'edat, si bé en els menors de 65 anys la baixa prevalença de la insuficiència cardíaca no va permetre assolir la significació estadística. Finalment, i en contra del que s'esperava, el risc de PAC va seguir una lleugera tendència lineal inversa, i era major com més recent era el diagnòstic de la insuficiència cardíaca. Una explicació podria ser que els pacients amb un diagnòstic

més recent concentrin les característiques dels estrats amb més risc (homes, menors de 65 anys, sense broncopneumopatia). Així i tot, les formes més cròniques i evolucionades, i per tant les més greus, haurien d'haver-se associat amb un major risc de PAC.

Per al tractament de la insuficiència cardíaca s'utilitzen diversos fàrmacs, sovint de manera combinada, dels quals els més freqüents són els mostrats en la taula adjunta d'acord amb la Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology¹⁵⁶. Els fàrmacs en vermell corresponen als inclosos en el qüestionari de l'estudi.

Taula 2.2.2.1.2 Fàrmacs utilitzats en la insuficiència cardíaca

- 1- Inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA)
- 2- **Diürètics: de la nansa, tiazides i diürètics relacionats, estalviadors de potassi, antagonistes dels receptors de l'aldosterona (espironolactona).**
- 3- Bloquejants beta.
- 4- Antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II).
- 5- **Glicòsids cardiotònics (digoxina).**
- 6- Agents vasodilatadors: nitrats i hidralacina.
- 7- Anticoagulants.
- 8- **Agents antiaritmics (amiodarona).**

Tots ells es van observar associats al risc de PAC en l'anàlisi bivariada, però no en els models multivariats. Només els diürètics, principalment de la nansa i el grup d'estalviadors de potassi més altres diürètics, i l'amiodarona van mostrar-se com a factors de risc independents de PAC. El risc associat al tractament diürètic (2,10) i a l'amiodarona (2,76) va assolir una de les magnituds més grans observades en els factors de risc estudiats. Per altra banda, la digoxina

presentava una casuística estudiada massa reduïda per poder ser conclusiva (2,4% de casos vs. 1,1% de controls). Finalment, tant els diürètics com l'amiodarona i la digoxina no van presentar una relació dosi-resposta amb el risc de PAC.

A la literatura mèdica no hi ha referències respecte l'associació entre **diürètics** i PAC. Calen, doncs, més estudis per confirmar aquesta associació i esbrinar-ne els mecanismes etiopatogènics. Respecte a la **digoxina** existeixen dues publicacions d'Esposito AL, del Departament de Malalties Infeccioses del Saint Vincent Hospital (Worcester, Massachusetts, EUA) que expliquen l'acció de la digoxina en ratolins, alterant les defenses de l'hoste contra els pneumococs dipositats en el tracte respiratori inferior, mitjançant la inhibició de la resposta inflamatòria normal i l'alteració de la mobilització dels neutròfils^{157,158}. Respecte a l'**amiodarona** s'ha publicat extensament el seu efecte tòxic pulmonar, fins i tot a dosis baixes, produint pneumonitis, pneumònia intersticial i fibrosi pulmonar^{159,160,161}. En l'anterior estudi del Maresme cap d'aquests tres fàrmacs va assolir la significació estadística en l'anàlisi bivariada, si bé en la majoria d'ells el nombre de casos i de controls va ser molt petit.

En conclusió, es podria afirmar que, tot i faltar algun criteri per clarificar, la insuficiència cardíaca i el seus tractaments amb diürètics i amiodarona són factors de risc independents i causals de PAC.

Les mesures preventives que es podrien desprendre dels resultats sobre la insuficiència cardíaca i els seus tractaments relacionats són diverses. Aquests pacients haurien de considerar-se com d'elevat risc de PAC, tant per la patologia cardíaca de base com pels seus tractaments. Per tant, caldrà controlar el màxim possible la malaltia cardíaca i minimitzar l'ús de medicaments també associats independentment al risc de PAC. En aquest sentit, l'ús de tiazides i diürètics relacionats (metolazona), en substitució dels diürètics de la nansa, podria ser una recomanació important quan s'acumulin en un mateix pacient múltiples factors de risc de PAC. En general l'ús d'antiarrítmics (excepte els bloquejadors β) no està indicat en la insuficiència cardíaca crònica i, per tant, l'administració sistemàtica d'amiodarona no està tampoc està justificada¹⁵⁶. En cas d'arítmies supraventriculars o ventriculars i risc de pneumònia es podrien provar primer altres antiarrítmics, com els bloquejadors β que també han mostrat ser eficaços. Per altra banda, la vacuna de la grip i l'antipneumocòccica són vacunes sistemàtiques en aquests pacients. Finalment, les mesures de prevenció secundària per a la detecció i el tractament precoç de les sospites clíniques de PAC en aquests pacients també s'haurien de tenir sempre presents.

2.2.2.2 Valvulopatia. L'anàlisi bivariada de la valvulopatia va mostrar una OR d'1,70 (1,11-2,61), sense relació amb els anys del diagnòstic i sense significació estadística en l'anàlisi multivariada. La hipòtesi estudiada era semblant a la de la infecció endocàrdica¹⁶²: els factors

predisponents de tipus reumàtic o congènit juntament amb la valvulopatia degenerativa i amb factors extracardíacs promouen el desenvolupament de masses amorfes de plaquetes i fibrina (vegetacions trombòtiques no bacterianes). Aquestes comporten lesions de la superfície endotelial del cor que poden infectar-se en cas de bacterièmia i produir endocarditis. L'endocarditis podria actuar com un focus infecció i produir embolismes pulmonars sèptics¹⁶³. El present estudi descartaria aquesta hipòtesi, al menys en la població general.

2.2.2.3 Malaltia arterial coronària i tractaments relacionats. La malaltia arterial coronària no va mostrar cap grau d'associació amb el risc de PAC, tant a nivell general com en els estrats de sexe i edat. La hipòtesis sobre el seu paper en la pneumònia va impulsar-se en la demostració, a principis dels anys 90, de la presència de *Chlamydia pneumoniae* en les lesions arterioscleròtiques de les artèries coronàries. Es tractaria d'un patogen molt freqüent, que causa infeccions respiratòries agudes molt esteses mundialment i que seria responsable del 10% de les PAC (12,6% en el present estudi, i 20% o més en els estudis previs del Maresme^{11,79}). La forta associació de la *C. pneumoniae* amb l'arteriosclerosi fa pensar que pot estar involucrada en la seva patogènesi i que pot tenir un paper potencial en el desenvolupament d'episodis coronaris aguts¹⁶⁴.

Pocs estudis han publicat resultats sobre l'associació entre malaltia arterial coronària o PAC i no hi ha consistència entre ells. Segons Jackson ML et al, la malaltia isquèmica del cor en persones grans no té un efecte sobre el risc de PAC (OR 1,02; 0,93-1,12)⁵⁵ i, segons Lipsky BA et al, tindria un efecte protector per les pneumònies pneumocòcciques (OR 0,58; 0,29-0,16)³⁸. En general, doncs, l'evidència d'una relació causal entre la malaltia arterial coronària i la PAC és encara molt feble. L'associació entre *C. pneumoniae* i arteriosclerosi, si fos determinant de malaltia arterial coronària, no semblaria tenir un paper en l'etiopatogènia de la PAC.

La presa **d'àcid acetilsalicílic** és habitual en la malaltia arterial coronària i per això s'inclou en aquest apartat, tot i prendre's també per a molts altres processos patològics. El present estudi no hi ha trobat cap associació amb el risc de PAC. No obstant això, en la literatura científica tornem a trobar un estudi d'Esposito AL, amb ratolins inoculats amb *Streptococcus pneumoniae* intratraqueals i tractats amb aspirina, en que s'observa una alteració dels mecanismes antibacterians pulmonars¹⁶⁵. Caldria, doncs, majors evidències en animals d'experimentació abans de realitzar més estudis clínics.

Els **inhibidors dels canals del calci** tenen, fonamentalment, tres grans indicacions: l'angina de pit, la hipertensió i les arítmies. No obstant això, els efectes terapèutics dels diversos principis actius són diferents en funció de la seva predilecció en el lloc d'acció (cèl·lules

miocardiàques, cèl·lules del sistema especialitzat de conducció cardíaca i cèl·lules del múscul llis vascular)⁶⁰. Amb tot, l'anàlisi bivariada no va trobar una associació significativa amb el risc de PAC, ni per al conjunt dels subjectes amb inhibidors del Ca⁺ ni per a cada principi actiu. Aquests últims, però, van mostrar una gran variabilitat d'efectes, que anaven del 0,39 per a la felodipina i al verapamil a l'1,96 per a la lacidipina. Va destacar el verapamil pel seu efecte preventiu quasi estadísticament significatiu (0,39; 0,15-1,01). Aquests efectes tan variables podrien atribuir-se al petit nombre de pacients inclosos, de manera que el present estudi sols tindria prou fiabilitat per a l'efecte global dels inhibidors del Ca⁺ (5,8% de casos vs. 7,1% de controls). Precisament l'efecte global va passar a ser significatiu en l'anàlisi multivariada parcial (OR 0,72), en l'anàlisi multivariada del sistema cardiovascular (0,70) i en l'anàlisi multivariada final (0,67; 0,47-0,97). Es confirma, doncs, una reducció del risc de fins al 33%, independent de la resta de variables cardiovasculars (insuficiència cardíaca, amiodarona, diürètics) i de la resta de factors de risc de PAC.

En l'estudi previ del Maresme els antagonistes del calci (20 casos i 48 controls) van mostrar una OR d'1,08 (0,61-1,91)⁵⁰. Així, l'efecte aquí observat dels inhibidors dels canals del Ca⁺ en la PAC no ha estat mai descrit anteriorment i, per tant, no hi ha una explicació fisiopatològica definida en la literatura mèdica. No obstant això, hi ha estudis publicats des dels inicis dels anys 80 que hi aporten explicacions potencials. De la revisió de literatura mèdica es desprenen quatre possibles

mecanismes d'acció dels antagonistes del calci sobre la pneumònia, els tres primers en comportarien una disminució del risc, mentre que el quart en comportaria un augment del risc.

1) EFECTES HEMODINÀMICS SOBRE LA VASCULARITZACIÓ PULMONAR QUE AUGMENTARIEN LA RESPOSTA INFLAMATÒRIA ENFRONT DE LA INVASIÓ PER GÈRMENS.

En un estudi amb pacients amb hipertensió pulmonar precapil·lar tractats amb administració intravenosa aguda de diltiazem es va observar una millora hemodinàmica, amb una modesta disminució de la pressió arterial pulmonar i de la resistència pulmonar total sense afectar l'intercanvi gasós pulmonar o la distribució ventilació-perfusió¹⁶⁶. La nifedipina sublingual també reduïa les resistències vasculars pulmonar i sistèmica dels pacients amb hipertensió pulmonar primària, augmentant el cabal cardíac i l'oxigenació de la sang¹⁶⁷. Els efectes hemodinàmics de la nifedipina en gossos sotmesos a una aspiració àcida també van proporcionar una major restauració del transport d'oxigen als nivells normals en comparació amb els gossos sense el fàrmac^{168,169}. Tots aquests efectes hemodinàmics sobre la vascularització pulmonar podrien explicar una major resposta inflamatòria enfront de la invasió de microorganismes a nivell dels bronquíols i dels alvèols⁶⁷.

2) PROPIETATS ANTIMICROBIANES D'ALGUNS ANTAGONISTES DELS CANALS DEL Ca⁺.

Des del Departament de Tecnologia Farmacèutica de la Universitat de Jadavpur (Calcuta, Índia) s'han publicat dos treballs, un amb amlodipina i l'altre amb lacidipina, en què estudien les seves

propietats antimicrobianes enfront de diferents tipus de bacteris^{170,171}. Els autors troben que en presència dels antagonistes del Ca⁺ s'assoleix una inhibició bacteriana superior a l'obtinguda amb els antibiòtics normals, i els atribueixen propietats de naturalesa bactericida i bacteriostàtica en determinats gèrmens.

3) POTENCIACIÓ DE LA FAGOCITOSI DELS LEUCÒCITS POLIMORFONUCLEARS.

Dos estudis del Servei de Nefrologia de la University of Southern California School of Medicine (Los Angeles, EUA) han descrit la capacitat de l'amlodipina per revertir la disminució de la fagocitosi dels leucòcits polimorfonuclears en pacients amb diabetis mellitus^{172,173}. Si en el pacient amb PAC es pogués demostrar una acció de l'amlodipina semblant a l'observada en els diabètics, aquesta podria explicar l'efecte preventiu observat en el present estudi.

4) EFECTE ANTITUSSIGEN.

Hi ha altres estudis que contradirien l'efecte preventiu dels antagonistes dels canals del Ca⁺ sobre el risc de PAC. En concret es basen en l'efecte sobre la tos, que és la defensa reflexa més important de les vies respiratòries. Així, alguns autors han observat propietats antitussígenes associades als antagonistes dels canals del Ca⁺. Per exemple, Kamei J et al van observar que els inhibidors dels canals del Ca⁺ reduïen el número d'estossecs en la tos induïda en conills d'índies i d'una manera depenent de la dosi administrada¹⁷⁴. Okaishi K et al van fer un estudi de casos i controls

en gent gran per avaluar l'efecte dels inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina-I (IECA) i dels bloquejadors del calci dihidropiridínics en la incidència de pneumònia en persones grans hospitalitzades¹⁷⁵. Després d'ajustar per a diferents factors de confusió potencials, les estimacions del risc relatiu per pneumònia van ser 0,38 (0,15-0,97) i 1,84 (0,89-3,78) per als IECA i per als bloquejadors dels canals del calci respectivament, en relació amb la medicació no antihipertensiva. Els autors conclouen que l'ús d'IECA, però no d'inhibidors dels canals del Ca⁺, és un factor independent per la reducció de pneumònia en pacients grans ingressats. D'aquesta manera, atribueixen l'acció preventiva dels IECA a la seva capacitat d'induir el reflex de la tos, la qual cosa evitaria l'aspiració deguda a la disminució del reflex de la tos, que és una de les causes de pneumònia en la gent gran. Altres estudis més recents han continuat confirmant aquest efecte oposat en la regulació del reflex de la tos entre els antagonistes dels canals del calci i els IECA^{176,177,178,179,180}. D'aquesta manera, i contràriament a l'anterior explicació fisiopatològica, s'atribuiria un excés de risc de PAC per l'ús dels antagonistes dels canals del Ca⁺ i una reducció del risc de PAC per l'ús dels IECA.

Com a conclusió general sobre l'efecte dels antagonistes dels canals del calci sobre les PAC és evident que calen fer més estudis clínics per comprovar els resultats observats. Tot i així, aquesta qüestió planteja noves vies potencials de prevenció per a les PAC. En pacients amb alt

risc de contraure una PAC (d'edat avançada, comorbiditat neurològica o cerebrovascular, trastorns de la deglució o alt risc d'aspiració) cal evitar els fàrmacs que afectin el reflex de la tos o, al menys, hauria de ser una pràctica molt restringida i vigilada. En el cas de la hipertensió es disposa, a més, de fàrmacs alternatius amb efecte estimulador del reflex de la tos que semblen prevenir el risc de PAC, com els IECA. En aquest sentit alguns autors han proposat l'ús sistemàtic d'IECA com una estratègia alternativa per disminuir el risc de PAC en persones grans, amb diabetis¹⁸¹ o en pacients amb trastorns neurològics i cerebrovasculars^{182,183}. En aquests últims els IECA es poden considerar potencialment importants si es té en compte que la infecció després d'un accident vascular cerebral és responsable de la major part de la mortalitat ocorreguda entre una setmana i un mes després de l'episodi¹⁸⁴. Les dades obtingudes fins ara, tot i recolzar aquest benefici, són escasses i principalment es basen en estudis fets en pacients d'origen asiàtic (amb un determinat polimorfisme genètic de l'ECA). Per tant, cal considerar aquesta estratègia preventiva com una línia de recerca de futur.

2.2.2.4 Insuficiència renal crònica i tractament amb diàlisi. La insuficiència renal crònica va tenir una prevalença de l'1,6% entre els controls i de l'1,5% entre els casos. Ens trobem així davant d'una variable aparentment no associada amb el risc de PAC, però que la seva prevalença tan baixa va afectar molt el seu estudi. En l'estudi poblacional amb persones grans de Kaivula I et al, la pielonefritis

crònica no es va associar al risc de PAC⁵¹. Igualment, en l'estudi poblacional de Farr BM la insuficiència renal crònica va observar-se en el 0,4% dels controls i el 0,0% dels casos⁵³ i en l'estudi previ al Maresme en 4 controls i en 1 cas⁵⁰.

Estudis realitzats des d'una altra perspectiva han donat a conèixer la importància de la pneumònia en pacients amb malaltia renal crònica. La infecció en general és la segona causa de mort en pacients amb malaltia renal terminal, degut a l'edat, la comorbiditat i la disfunció immunitària pròpia dels estats urèmics. Així, la pneumònia bacteriana s'ha descrit com la primera causa de mort infecciosa en receptors de trasplantament renal¹⁸⁵. Al mateix temps, la mortalitat per pneumònia era entre 14 i 16 vegades superior en pacients dialitzats en comparació de la població general¹⁸⁶. D'acord amb aquests estudis, la població amb malaltia renal crònica ha de ser considerada com a alt risc de desenvolupar una infecció pulmonar que pot posar en perill la vida del pacient. Per descomptat, la vacunació antipneumocòccica i de la grip estan indicades sistemàticament en tots els pacients renals.

2.2.2.5 Trastorns de la circulació perifèrica i hipertensió. Ambdues variables han estat creades a partir d'una pregunta oberta general sobre altres malalties o incapacitats, de manera que la seva validesa i fiabilitat són limitades. De fet, la prevalença observada d'aquests trastorns en el grup control ha estat de l'1,3% per als trastorns de la circulació perifèrica i del 8,5% per a la hipertensió. El percentatge

observats en l'enquesta nacional de salut de la població espanyola major de 16 anys corresponen al 12,5% i al 14,4% respectivament¹⁴⁶. Amb aquestes diferències de prevalença la falta d'associació observada amb el risc de PAC té poc valor.

En l'estudi de Lipsky BA et al en el Seattle Veterans Administration Medical Centre, la hipertensió va presentar un risc d'infecció pneumocòccica ajustat per edat i insuficiència cardíaca congestiva de 0,48 (0,23-0,96) i aquest resultat va ser atribuït a errors en el disseny de l'estudi (comparacions múltiples i biaix de selecció)³⁸. Koivula I et al van trobar el mateix percentatge d'hipertensos entre els casos i entre els controls (34,6% vs. 36,5%)⁵¹. En conseqüència, els resultats observats en el conjunt d'estudis fets fins ara indiquen una falta de relació de la hipertensió arterial amb la PAC.

2.3 APARELL NEUROPSÍQUIC

2.3.1 Epilèpsia o malaltia convulsiva

Tot i el nombre petit de subjectes amb aquests trastorns (1,3% dels casos i 0,5% dels controls), l'efecte bivariat sobre el risc de PAC va ser estadísticament significatiu i de magnitud considerable: 2,83 (1,11-7,21). Igualment, va persistir com a factor de risc independent en tots els models multivariats i va quedar

finalment amb un risc ajustat de 4,36 (1,52-12,51), el segon de tots els factors de risc en grandària de magnitud de l'efecte, després de la infecció per VIH.

De la resta d'estudis poblacionals sobre PAC només el de Lipsky BA et al amb usuaris del Seattle Veterans Administration Medical Centre va analitzar els trastorns convulsius (10% dels casos i 2% dels controls), amb una estimació del risc bivariat de 4,38 (1,49-9,80), que es va fer no significativa després d'ajustar per a malaltia cerebrovascular³⁸.

Aquest és, doncs, el primer estudi que troba una associació tan forta entre els trastorns convulsius i el risc de PAC. La possible raó d'aquesta associació no pot haver estat la broncoaspiració massiva durant les convulsions, ja que va ser motiu d'exclusió de l'estudi. Hi ha però altres evidències indirectes de la seva plausibilitat: aquest pacients fan broncoaspiracions silents, no diagnosticades per observació directa, que poden causar pneumònia. Altres mecanismes d'actuació poden no estar relacionats amb l'epilèpsia pròpiament sinó amb la malaltia neurològica de base o amb els tractaments que aquest pacients prenen de manera habitual. En aquest sentit destaca el treball de DeToledo JC et al del Servei de Neurologia de la Universitat de Miami en el qual revisen la incidència de pneumònies aspiratives secundàries a convulsions en 1.634 adults amb epilèpsia crònica¹⁸⁷. Els autors troben que la pneumònia aspirativa és una complicació inusual de les convulsions en adults sans (controlats ambulatoriament i sense altre problema que l'epilèpsia). Alhora conclouen que en epilèptics crònics institucionalitzats amb retard profund del desenvolupament sí que hi ha un increment del risc de pneumònia aspirativa. No obstant això, en

aquests darrers casos la pneumònia aspirativa es relacionava directament amb els episodis de convulsió generalitzada de forma ocasional; la major part de les pneumònies aspiratives s'atribuïa a episodis d'aspiració no relacionats amb les convulsions sinó derivats de la combinació de diversos factors. Entre aquests factors els autors destaquen l'augment de les secrecions orals i l'alteració dels mecanismes de la deglució.

2.3.2 Altres malalties neurològiques

La resta de malalties neurològiques estudiades no han pogut ser analitzades conjuntament, ja que les estimacions del risc de PAC no eren homogènies entre si. Al mateix temps, atesa la baixa prevalença d'aquestes malalties, els resultats de les mateixes han quedat afectats per la falta de fiabilitat i potència estadístiques. En línies generals, les estimacions suggereixen una reducció del risc per a la malaltia de Parkinson i per a l'AVC, i un augment del risc per a les malalties neuromusculars debilitants, l'afectació dels parells cranials i la demència o Alzheimer (aquesta última amb una OR de 2,12 (0,91-4,94). Cap de les malalties neurològiques s'han mantingut en els models multivariats.

Els estudis poblacionals sobre PAC que n'han publicat resultats han observat un augment del risc de PAC amb l'AVC (en contra dels nostres resultats) i amb la demència:

Malaltia cerebrovascular o AVC:

- Lipsky BA et al 1986³⁸: risc d'adquirir infecció pneumocòccica → 3,82 (1,49-9,80).
- LaCroix AZ et al 1989¹⁰⁸: risc de mort per pneumònia →
Antecedent d'AVC: homes 2,0 (0,9-4,3); dones 4,0 (1.5-10.6).
Hospitalització amb m. cerebrovascular: homes 1,7 (1,0-2,8); dones 1,4 (0,6-3,5).
- Jackson ML et al 2004⁵⁵: risc d'adquirir PAC → 1,21 (1,07-1,36).

Demència:

- Lipsky BA et al 1986³⁸: risc d'adquirir infecció pneumocòccica → 5,28 (1,31-21,22).
- Jackson ML et al 2004⁵⁵: risc d'adquirir PAC → 1,40 (1,18-1,66).

A més, altres estudis no poblacionals o no dirigits específicament a analitzar factors de risc de PAC descriuen múltiples mecanismes d'acció:

- major probabilitat d'aspiració orofaríngia, per disfàgia o bé per depressió dels reflexos de la deglució i de la tos¹⁸⁸,
- augment de l'apoptosi de cèl·lules immunitàries mediades per cèl·lules degut a una sobreactivació del sistema nerviós simpàtic¹⁸⁹, i
- alteració de la depuració mucociliar⁴⁷.

Totes aquestes condicions es concentren en la gent gran, amb canvis de la deglució com a resultat natural de l'envelliment, i amb la major prevalença de malalties cerebrovasculars, neurodegeneratives i de la memòria¹⁹⁰.

Quan a la malaltia de Parkinson s'ha descrit una important comorbiditat associada, en què destaca una major probabilitat del diagnòstic agrupat de "pneumònia i grip"¹⁹¹. A més, estudis amb malalts de Parkinson sense símptomes aparents de disfàgia han observat un elevat nombre d'anormalitats de la deglució¹⁹².

És fonamental que els pacients amb malalties neuromusculars segueixin mesures preventives per les aspiracions cròniques de secrecions orofaríngees, per la retenció de secrecions o per la pneumònia, ja que són les principals causes de morbiditat i mortalitat¹⁹³. Entre les mesures de prevenció de la PAC citades en pacients amb malalties convulsives i neurodegeneratives destaca que, davant de símptomes clínics suggerents de disfàgia i/o pneumònia, es faci una avaluació de la deglució per part d'un especialista. Igualment es recomana que el pacient amb disfàgia segueixi un abordatge multidisciplinari que inclogui la teràpia de la deglució, canvis posturals en el llit, modificació de la dieta i una higiene buco-dental intensiva^{189,194}. Finalment, les intervencions farmacològiques sobre la reducció de la taxa d'aspiració (IECA, capsaicina) disposen encara de poca evidència per a ser recomanades¹⁹⁵.

2.3.3 Trastorns psiquiàtrics i ús de benzodiazepines

Els pacients amb trastorns psiquiàtrics (malaltia psiquiàtrica, depressió o “dels nervis”) en aquest estudi engloben trastorns de diversa naturalesa psiquiàtrica, incloent-hi la depressió i l'ansietat. En els controls es va observar una prevalença del 15,8%, una xifra propera a l'observada en estudis de prevalença fets en usuaris del metge d'atenció primària, la qual se situa entre el 18,5% i el 26,4% segons l'instrument utilitzat¹⁹⁶. Per tant, hi ha una certa heterogeneïtat en aquesta variable, però segurament una validesa acceptable.

Els resultats obtinguts indiquen un relatiu efecte protector d'aquests trastorns sobre el risc de PAC. La OR crua estimada se situa al límit de la significació estadística (OR = 0,82; 0,66-1,02; p = 0,071), amb una major reducció del risc

en els homes, els menors de 65 anys, en subjectes sense broncopneumopatia crònica i quan el diagnòstic s'havia fet en els darrers 9 anys. L'ajust d'aquesta variable n'augmenta l'efecte a 0,70 (0,56-0,87) en el model multivariat parcial, i a 0,71 (0,55-0,91) en el model multivariat final.

La magnitud de l'efecte protector dels trastorns psiquiàtrics no va diferenciar-se en els pacients que prenen benzodiazepines dels que no en prenen. Al mateix temps l'ús de benzodiazepines, independentment de la malaltia per a la qual es prenen, també va mostrar una tendència a un efecte protector, amb una OR crua estimada de 0,83 (0,64-1,07; $p = 0,149$). L'estudi de les benzodiazepines es va fer amb especial cura perquè en l'anterior estudi del Maresme van mostrar un important efecte preventiu sobre el risc de PAC, fins i tot en el model multivariat final. Per això, es va fer una anàlisi per estrats d'edat, sexe i broncopneumopatia, per tipus de principi actiu i temps d'acció. En totes les anàlisis l'efecte va ser, en general, semblant, la qual cosa indicaria un lleuger efecte preventiu amb uns intervals de confiança en gran part per sota de la unitat. No obstant això, al no assolir el nivell de significació estadística els resultats no són concloents. Tampoc s'ha pogut demostrar una relació dosi-resposta entre l'ús de benzodiazepines i el risc de PAC.

L'anterior estudi del Maresme va trobar uns resultats relativament diferents dels actuals: els trastorns psiquiàtrics no van mostrar cap associació amb el risc de PAC (0,98; 0,60-1,60), mentre que les benzodiazepines van mostrar un efecte preventiu important i independent (0,46; 0,23-0,94)⁵⁰. Cap altre estudi realitzat sobre PAC ha descrit resultats sobre aquests dos factors, per la qual cosa es

necessiten més treballs per confirmar els efectes observats. No es disposa tampoc d'estudis que hagin aportat explicacions plausibles a aquests resultats. En el cas de les benzodiazepines, per una banda, s'ha observat que l'efecte sedatiu pot augmentar el risc de broncoaspiració^{197,198,199}. Però, per altra banda, s'ha observat que poden disminuir les microaspiracions esofàgiques perquè redueixen la fase REM del son, que és quan hi ha més relaxació muscular, la qual cosa afavoriria les microaspiracions²⁰⁰.

2.4 APARELL DIGESTIU I HEPÀTIC

2.4.1 Malalties digestives i medicació relacionada

Com a malalties digestives es va investigar l'existència de clínica de reflux gastroesofàgic (RGE), i, en cas afirmatiu, s'indagava si s'atribuïa a un diagnòstic d'hèrnia hiatal i/o ulcus d'estómac o duodè. Totes tres entitats digestives estudiades es van associar amb un risc de PAC pràcticament nul (OR entre 0,99 i 1,16). Amb tot, es va continuar explorant la possibilitat d'algun efecte del RGE en funció del temps d'inici de la malaltia, ja que alguns articles recentment publicats relacionaven l'ús actual de fàrmacs antiulcerosos, especialment quan s'havien iniciat recentment, amb un augment del risc de PAC⁶⁵. No obstant això, segons els anys des del diagnòstic de la patologia digestiva tampoc es va trobar una associació amb el risc de PAC. Finalment, es va fer l'anàlisi segons la presa de medicació antiulcerosa i/o alcalins, amb l'assumpció que els subjectes que declaraven tenir RGE i els preniens tenien

una major validesa diagnòstica. Els resultats van mostrar que amb medicació o sense la malaltia digestiva no es relacionava amb el risc de PAC.

L'anàlisi en profunditat del risc de PAC associat amb el tractament amb antiulcerosos també va estar guiat per les evidències ja existents en la literatura⁶⁵. En l'anàlisi bivariada ni els **inhibidors de la bomba de protons** (omeprazole) ni els **antagonistes dels receptors H₂** (ranitidina) van mostrar un efecte sobre l'aparició de PAC, ni indicis d'una relació dosi-resposta. Tot i així, tenint en compte el moment de la presa, es va observar una certa associació amb el risc de PAC, si bé amb un comportament diferenciat: l'omeprazole tendia a presentar un efecte sobre el risc de PAC quan es prenia actualment i se n'havia iniciat el consum recentment, en les últimes 48 setmanes (2,61; 0,93-7,31), mentre que la ranitidina tendia a presentar un efecte sobre el risc de PAC quan no s'estava prenent en l'actualitat però s'havia estat prenent habitualment durant la resta de l'any (4,51; 0,97-20,92).

Laheij RJ et al del Servei de Gastroenterologia del Centre Mèdic Universitari St. Radboud (Nijmegen, Holanda) van ser els primers en fer un estudi poblacional a gran escala sobre l'associació entre els fàrmacs supressors de l'àcid gàstric i el risc de PAC²⁰¹. El risc relatiu ajustat de PAC entre els usuaris amb inici del tractament de manera recent (en els últims 30 dies) d'omeprazole i de ranitidina, comparat amb els que els havien deixat de prendre, va ser d'1,89 (IC95% 1,36-2,62) i 1,63 (1,07-2,48), respectivament. L'únic estudi fet fins a l'actualitat, comparable amb el de Laheij RJ et al, és el de Gulmez SE et al, de la Unitat de Recerca de Farmacologia Clínica de la Universitat de

Southern Denmark⁶⁵. El risc ajustat global de PAC va ser d'1,5 (1,3-1,7), més fort quan l'inici del tractament era recent (0-7 dies abans de la data índex) i disminuïa amb el temps de l'inici del tractament fins a desaparèixer quan se n'avaluava l'ús en el passat. Amb els antagonistes dels receptors H₂ no es va trobar una associació significativa.

Tots els autors ressalten que la reducció de la secreció àcida amb aquests tractaments facilita la colonització per patògens procedents del tracte gastro-intestinal superior^{65,201}. L'àcid intragàstric és un important mecanisme de defensa no específic de l'estómac per als patògens ingerits (l'anomenat "mur àcid"). En els estats hipoclorídrics o aclorídrics o en el tractament amb fàrmacs supressors d'àcid disminueix aquest mecanisme de defensa i es produeix una colonització dels patògens ingerits. En aquests pacients els bacteris i els virus de l'estómac contaminat s'han identificat com a espècies de la cavitat oral. Per altra banda estudis experimentals suggereixen que aquests fàrmacs inhibeixen les funcions dels neutròfils polimorfonuclears i dels limfòcits T citotòxics, així com l'activitat cel·lular germicida natural.

Aquests estudis han obert una certa polèmica sobre els riscos i els beneficis d'iniciar o continuar una teràpia amb fàrmacs supressors d'àcid gàstric, en un moment en que es fa un abús d'aquest fàrmacs²⁰². En espera de més estudis sobre aquest aspecte, la prescripció d'aquests tractaments s'ha de considerar en funció de cada cas individualment, segons l'edat (a partir dels 60 anys hi ha una disminució natural de la resposta immunitària i alhora una reducció natural de la secreció d'àcid gàstric), el risc d'infecció que presenti i la morbimortalitat

que pugui comportar. Així, en pacients grans a alt risc d'infecció el tractament s'hauria de fer només quan fos necessari i amb la menor dosi possible.

El present treball també va incloure l'estudi de l'efecte dels **alcalins** sobre el risc de PAC. La prevalença del seu ús va ser molt baixa i les anàlisis exploratòries sobre la seva relació amb el risc de PAC van resultar totes negatives.

2.4.2 Malaltia crònica del fetge (excepte colelitiasi) i infecció pel virus de l'hepatitis B o C

Tant la malaltia crònica del fetge com la infecció per l'hepatitis B o C van mostrar prevalences en el grup control menors del 5% i un risc bivariat de PAC de magnitud moderada i no significativa estadísticament. Amb tot, l'hepatopatia crònica va mostrar una OR crua d'1,67 (0,99-2,82), al límit de la significació estadística, i que semblava ser més important quan el diagnòstic era més recent en els darrers 15 anys.

Els pacients amb hepatopatia crònica tenen un risc elevat d'infeccions degut a l'acumulació de múltiples anomalies, com disminució de les defenses naturals, alteracions en la flora entèrica, utilització freqüent de procediments invasius, hipoalbuminèmia, alcoholisme, coexistència de l'hepatitis B o C i sovint del VIH. Entre les infeccions més freqüents hi ha la pneumònia que, en pacients en fase final, és una causa importat de morbimortalitat²⁰³. S'estima que les infeccions bacterianes causen fins a un 25% de les morts en els pacients cirròtics²⁰⁴. En la literatura mèdica l'únic estudi poblacional sobre PAC que ha analitzat l'efecte

de l'hepatopatia crònica ha estat l'estudi del Maresme de l'any 1999⁵⁰. Els resultats, basats també en pocs subjectes, van mostrar una OR crua de 2,60 (1,04-6,51), que no es va mantenir significativa en el model multivariat final. En resum, doncs, es disposa de criteris que permeten suggerir que l'hepatopatia crònica és un factor que augmenta el risc de PAC, especialment a mesura que avança en les fases terminals.

Entre les mesures preventives recomanades als pacients hepatòpates crònics destaca la immunització amb vacunes²⁰³. La realització de pautes de prevenció primària amb tantes de quimioprofilaxi antibiòtica (per exemple, descontaminació intestinal selectiva amb norfloxacina) en aquests pacients es dirigeixen més a infeccions greus, com la peritonitis bacteriana espontània, i no a la PAC.

2.5 MALALTIES SISTÈMIQUES I IMMUNITÀRIES

En aquest apartat es presenta un conjunt de malalties de naturalesa heterogènia i que afecten una multiplicitat de sistemes o aparells orgànics¹⁰⁸. Aquestes malalties produeixen un compromís de les defenses físiques de l'hoste, una debilitació crònica del pacient i una degradació clínica progressiva fins a estats terminals. Sovint s'acompanyen de discapacitat, immobilitat, estats de deshidratació i hipoalbuminèmia i una predisposició a l'aspiració. A nivell respiratori també hi ha una reducció de la capacitat depuradora mucocil·liar i dels mecanismes de defensa locals (immunodeficiència humoral i mediada per

cèl·lules)⁴⁷. Sovint s'acompanyen de tractaments immunosupressors i citotòxics que augmenten encara més el risc d'infecció respiratòria. Alguns processos, com el càncer, s'acompanyen d'una lesió de l'epiteli respiratori, en un substrat probablement ja afectat per l'exposició al fum del tabac i per la concurrència de comorbiditat múltiple. Alguns pacients amb aquestes malalties pertanyen al grup diagnosticterapèutic de PAC d'etiologia no habitual, però d'altres estan causats per patògens comuns. Els microorganismes normalment són innocus per l'organisme i tenen una conducta oportunista a l'hora de produir la PAC.

2.5.1 Neoplàsia maligna i tractaments oncològics

L'antecedent de càncer en general, tot i observar-se amb una prevalença del 5,1% en els controls, va mostrar un increment del risc de PAC del 53% (IC95% 1,11-2,10). Aquest efecte va ser bastant homogeni en els estrats d'edat, sexe i broncopneumopatia crònica, però molt heterogeni segons la localització del tumor. A títol orientatiu, van destacar els tumors hematopoètics (OR 3,05), d'ORL (2,29) i de mama (2,16). Els tumors broncopulmonars van mostrar una associació intermèdia-baixa (1,35). El risc de PAC es va observar principalment en els subjectes amb càncer recent, diagnosticat en els 4 darrers anys, i en els càncers actius que havien seguit algun tractament oncològic el darrer any. El subgrup de pacients amb aquestes dues últimes característiques tenien un risc de 3,17 (1,49-6,75) en relació amb els subjectes sense càncer. En l'anàlisi multivariada, el càncer va mantenir-se significatiu en els diferents models realitzats, assolint una OR d'1,57 (1,09-2,28) en el model final.

L'anàlisi del risc de PAC segons el **tipus de tractament** oncològic administrat el darrer any va estar condicionada pel petit nombre de casos analitzats i la potencia estadística limitada. Els resultats suggereixen un risc important de PAC, principalment relacionat amb la radioteràpia, les cures pal·liatives, la quimioteràpia i la cirurgia.

En resum, els nostres resultats indiquen que l'efecte observat del càncer segurament és un reflex de la lesió orgànica, local, regional o disseminada, de l'afectació de l'estat general del pacient i de la gravetat de la immunodepressió, que s'atribuirien tant a la mateixa malaltia cancerosa com al tractament que requereix.

El càncer com a factor de risc de PAC ha estat estudiat en la majoria dels treballs poblacionals publicats (vegeu la Taula 2.5.1) En general, la baixa prevalença del càncer en els estudis de base poblacional ha fet que bona part dels autors no hagin trobat un efecte estadísticament significatiu sobre el risc de PAC després d'ajustar per a diferents factors de confusió. És el cas dels estudis de Lipsky BA, Koivula I, Almirall J i Farr BM. No obstant això, hi ha alguns resultats interessants: segons LaCroix AZ, la mortalitat per PAC s'associa amb l'antecedent de càncer en les dones, així com amb l'hospitalització per càncer en homes i dones. Segons Koivula I, els tractaments oncològics immunosupressors s'associen amb un gran risc de PAC greu, amb hospitalització i mort. Jackson ML és l'únic autor que troba una relació entre càncer de pulmó i PAC, així com amb altres tumors greus.

Taula 2.5.1 Risc de PAC en pacients amb càncer segons els estudis publicats a la literatura científica.

Lipsky BA, Seattle (EUA) 1986³⁸:

- risc ajustat d'infecció pneumocòccica per càncer de pulmó: 2,24 (0,67-6,84),
- risc ajustat d'infecció pneumocòccica per altres càncers: 2,24 (0,20-3,38).

LaCroix AZ, NHANES-I+EFS (EUA, 1989) (>55 anys)¹⁰⁸: risc ajustat de mortalitat per PAC

- en pacients amb antecedents de càncer: homes 1,5 (0,6-4,2); dones 2,9 (1,1-7,6),
- en pacients hospitalitzats per càncer durant el seguiment: homes 1,9 (1,2-3,2); dones 2,6 (1,1-6,0).

Koivula I, Varkaus (Finlàndia) 1994 (>60 anys)⁵¹: risc ajustat d'ocurrència, d'hospitalització i de mort per PAC:

- càncer (excepte de pulmó): prevalences inferiors al 5% en casos i controls,
- tractaments immunosupressors (QT, RT, corticosteroides): PAC: 3,1 (2,3-3,6); hospitalització: 6,8 (3,8-12,3); mort: 13,5 (5,1-35,9).

Almirall J, Maresme (Espanya) 1999⁵⁰: risc bivariat d'ocurrència de PAC en pacients amb antecedent de càncer (10 casos, 13 controls): 2,03 (0,82-5,04).

Farr BM, Nottingham (Regne Unit) 2000⁵³: risc bivariat de PAC per càncer en general (1 cas, 14 controls): 0,52 (0,03-3,86).

Jackson ML, 2004, Washington (EUA) 2004 (> 64 anys)⁵⁵: risc ajustat de pneumònia:

- càncer de pulmó: 1,41 (1,06-1,87),
- càncer greu no pulmonar: 1,61 (1,35-1,92),
- altres càncers (excepte melanoma): 0,99 (0,87-1,11).

2.5.2 Consum de drogues per via endovenosa l'últim any

No va ser possible estudiar aquesta variable atès que només dos casos i un control van contestar afirmativament a aquesta pregunta. L'addicció a drogues s'associa amb l'aparició de PAC pels mecanismes generals anteriorment explicats i també per mecanismes específics: efectes tòxics, com la reducció del reflex de la tos i de la deglució, i complicacions pulmonars que afavoreixen la infecció. En aquest sentit O'Donnell AE et al van observar l'embolisme pulmonar sèptic en un 23,5% dels casos, la PAC en un 19,6%, i la tuberculosi en un 9,8%²⁰⁵. Finalment, l'estil de vida d'aquests subjectes s'acompanya

d'hàbits predisponents a la infecció (manca d'higiene, malnutrició, tabaquisme, alcoholisme, etc.)⁴⁷.

2.5.3 Seropositivitat al virus de la immunodeficiència humana

Només 17 persones de l'estudi van afirmar tenir aquesta condició: 15 casos i 2 controls. A més, la validesa de les respostes a aquesta pregunta del qüestionari és desconeguda. Tot i així, l'estimació del risc de PAC associat al VIH va proporcionar una OR bivariada de gran magnitud: 7,49 (1,71-32,81). L'efecte ajustat del VIH va persistir molt important: en el model multivariat final va ser de 5,47 (1,10-27,26) i es va convertir en el factor de risc independent amb major magnitud de l'efecte de tot l'estudi.

La pneumònia bacteriana recurrent va ser afegida a la definició de la SIDA l'any 1992, basant-se en el fet que les taxes de pneumònia bacteriana estaven augmentades en les persones infectades pel VIH i que eren indicatives d'immunosupressió en aquesta població²⁰⁶. Entre els principals estudis que ho van demostrar hi ha el d'Hirschtick RE et al, en què els subjectes VIH positius tenien una taxa de PAC de 5,5 per 100 persones-any mentre que en els VIH negatius va ser de 0,9 ($p < 0,001$)²⁰⁷. Els usuaris de drogues per via parenteral van tenir una taxa de PAC superior a la dels homes i dones homosexuals i bisexuals. El risc també va ser superior entre els que tenien un número de limfòcits CD4 per sota de 200 mm³. La presentació clínica va ser en general indistingible de la ocorreguda en les persones normals, encara que la bacterièmia era més freqüent i la mortalitat era major²⁰⁸.

Els estudis fets en subjectes usuaris de drogues per via parenteral i alhora seropositius pel VIH mostren resultats similars. Entre ells destaca el de Selwyn PA et al, en una població d'usuaris de drogues per via parenteral sense SIDA d'un programa de manteniment de metadona²⁰⁹. Després d'un any de seguiment, un 9,7% de subjectes seropositius van hospitalitzar-se per PAC, comparat amb un 2,1% dels subjectes seronegatius (raó d'incidències de 4,7; $p < 0,001$). El 78,6% dels casos seropositius van atribuir-se a *Streptococcus pneumoniae* o a *Hemophilus influenzae*, cosa que denota el caràcter comunitari de les pneumònies d'aquest col·lectiu. En un estudi posterior, Boschini A et al també comparen la incidència de PAC en usuaris de drogues per via parenteral segons el seu estat serològic positiu o negatiu: les taxes d'incidència de PAC van ser 90,5 i 14,2 per 1.000 persones-any respectivament²¹⁰. De manera semblant, els gèrmens més freqüents van ser *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

Les principals mesures de prevenció del risc de PAC poden ser semblants per a aquests tres tipus de pacients amb malalties sistèmiques i immunitàries. S'ha tenir en compte el nivell de risc d'infecció pulmonar d'aquests pacients i procurar intervenir en els factors modificables: abús de drogues endovenoses, tabaquisme, abús d'alcohol, control de l'hepatopatia i cribratge dels virus de l'hepatitis, etc. El nombre de cèl·lules T CD4+ circulants s'ha de mantenir a nivells adequats ($>100/ \text{mm}^3$), s'ha de controlar la neutropènia, mantenir el nivell de PO₂ arterial ($>70 \text{ mmHg}$) i aconseguir puntuacions de Karnofsky majors que 50²¹¹. La vacuna del pneumococ i de la grip estan indicades en

portadors del VIH, en immunodeprimits (per qualsevol causa, ja sigui farmacològica o per radioteràpia) i en pacients amb tumors sòlids i hematològics. En pacients seropositius també està establerta la prevenció dels primers episodis de PAC amb mesures de quimioprofilaxi primària, i la prevenció de les infeccions bacterianes recurrents amb immunoglobulines intravenoses (profilaxi secundària)²¹².

2.6 APARELL OSTEOARTICULAR

A partir de la pregunta oberta sobre altres malalties i incapacitats físiques o mentals es van construir dues variables: una relacionada amb problemes crònics de l'aparell osteoarticular i l'altra relacionada amb la limitació de la capacitat de moviment. Cap d'ambdues variables es va relacionar amb el risc de PAC, bé per la falta de validesa en la seva construcció o bé per la baixa prevalença de la seva exposició.

2.7 ALTRES FACTORS DE RISC NO VINCULATS A UN ÒRGAN O SISTEMA

2.7.1 Ingressos hospitalaris els últims 5 anys.

Un dels primers estudis que establiren l'ingrés hospitalari previ com a factor de risc de PAC van ser els de Fedson DS et al amb l'Oxford Record Linkage Study l'any 1982. L'anàlisi de la cohort va mostrar que el 36-49% dels pacients amb alta hospitalària per pneumònia havien estat ingressats en un hospital per

qualsevol motiu durant els 5 anys previs²¹³. Vuit anys més tard Fedson DS va repetir l'anàlisi amb les altes hospitalàries de la ciutat de Shenandoah (Virgínia, EUA)²¹⁴. El 61-62% dels pacients amb alta per PAC havien estat ingressats en els 4 anys previs. Igualment, fent un estudi de cohorts, va observar que els pacients donats d'alta tenien una probabilitat de reingrés per PAC del 6-9% en els següents 5 anys. Així, va plantejar la hipòtesi que les hospitalitzacions prèvies podien ser un bon marcador per identificar persones amb un risc augmentat d'adquirir una pneumònia i que la seva immunització amb vacuna del pneumococ a l'alta podia ser una mesura de prevenció altament cost-efectiva. Lipsky BA et al també varen corroborar aquests resultats en una població atesa en consultes externes d'un hospital³⁸. Els autors justifiquen l'associació perquè l'ingrés exposa els pacients a múltiples circumstàncies adverses (intubació nasogàstrica, medicació sedant) que poden augmentar el risc de pneumònia, i perquè agrupa pacients d'edat avançada i amb malalties cròniques en habitacions estretes, la qual cosa augmentaria la probabilitat d'exposició a l'*S. pneumoniae*. L'any 1992 Hedlund JU et al van trobar que el risc de reingrés per pneumònia durant els tres anys posteriors a l'alta va ser encara major quan el diagnòstic en l'ingrés inicial havia estat per pneumònia, en concret 5,45 (2,89-10,26) vegades superior que quan era d'altres malalties infeccioses⁸⁹.

El present estudi és l'únic fins ara que ha analitzat aquesta qüestió en població general, sense basar-se només en casos i controls d'un hospital. Així, s'ha observat un excés de risc del 45% per a l'ingrés hospitalari en els últims 5 anys, i hi ha un efecte dosi-resposta creixent amb el nombre d'ingressos ocorreguts i

amb la seva proximitat en el temps. En aquest sentit, el risc de PAC es comença a manifestar per als ingressos transcorreguts fa 2 anys passant d'1,37 (0,97-1,94) a 2,49 (1,61-2,97) per als ingressos transcorreguts en el mateix any de l'estudi. El seu efecte es redueix a 1,45 (1,22-1,71) en el model multivariat parcial i a 1,19 (0,98-1,45; $p = 0,074$) en el multivariat final. En aquest últim la no significació estadística podria atribuir-se a un sobreajust del model amb variables molt correlacionades amb l'ingrés hospitalari. La magnitud del risc de PAC aquí obtinguda és considerablement inferior a l'observada en els estudis publicats en la literatura, segurament perquè el risc de base dels casos i dels controls pertanyents a la població general és també inferior que en la població hospitalària.

Una de les aplicacions preventives proposades sobre l'antecedent d'ingrés hospitalari, i que ha estat motiu de força polèmica, és la vacunació. La vacuna antipneumocòccica, ara per ara, no està indicada per als pacients amb ingrés hospitalari, ni per als pacients amb ingrés hospitalari degut a pneumònia per *S pneumoniae*, ja que els assaigs fets fins ara no han demostrat una eficàcia suficient⁵⁶. Amb tot, aquesta indicació podria ser reconsiderada en futurs estudis en funció del desenvolupament de vacunes millors. De moment cal considerar l'antecedent d'hospitalització com un marcador d'alt risc de PAC i, per tant, tributari de les mesures preventives pertinents sobre els factors de risc modificables, així com de les mesures de vigilància i detecció precoç en cas de que presenti una clínica sospitosa de PAC.

2.7.2 Medicaments

2.7.2.1 Corticosteroides orals. L'ús de corticosteroides orals en l'anàlisi bivariada es mostra com un factor de risc de PAC potent i estadísticament significatiu, amb un excés de risc del 28%, tot i la seva baixa prevalença d'exposició (1,0% en els casos, 3,1% en els controls). Les anàlisi segons principi actiu i segons dosis antiinflamatòries equivalents de prednisolona indiquen, a més, una relació dosi-resposta notable, principalment en termes de mil·ligrams consumits per setmana. No obstant això, ja en l'anàlisi multivariada parcial l'efecte dels corticosteroides orals perd la significació estadística i, per exemple, en l'anàlisi del sistema respiratori el risc es redueix a 1,33 (0,65-2,75). Aquest comportament, malgrat estar influenciat per la baixa potencia estadística dels corticosteroides orals, en qüestiona el paper com a factor de risc de PAC. Els nostres resultats suggereixen que, tot i el seu efecte immunosupressor conegut, en la població general es pot tractar d'un marcador de risc, és a dir, d'una variable associada a un o diversos factors de risc de PAC i alhora a una major probabilitat de PAC, però sense ser, per si mateix, una exposició que pugui arribar a ser causal.

L'efecte immunosupressor dels corticosteroides orals, augmentant la vulnerabilitat enfront de les infeccions i la seva gravetat, ja ha estat àmpliament descrit en la literatura^{48,60,120}. Tot i així, no es troben gaires estudis fets en població general que l'evidencii específicament com a

factor de risc potencial de pneumònia. En l'estudi de Lipsky BA et al sobre factors de risc d'infecció pneumocòccica, el consum oral de corticosteroides durant al menys 3 mesos va proporcionar un risc bivariat de 2,46, però va passar a 1,81 (0,81-4,04) a l'ajustar per MPOC³⁸. Els autors conclouen que els corticosteroides no predisposarien a la infecció per pneumococ sinó que seria la malaltia pulmonar severa el factor de risc més important. En l'estudi del Maresme es va disposar de massa pocs casos i controls exposats per ser conclusius respecte a l'efecte sobre la PAC⁵⁰. El treball de Jackson ML et al és l'únic estudi poblacional que troba un risc ajustat de PAC associat amb la prescripció de prednisona d'1,72 (1,51-1,95) en població major de 64 anys⁵⁵. Altres estudis fets amb pacients hospitalitzats també han trobat una associació entre corticosteroides i PAC: Wolfe F et al van observar una relació dosi-resposta entre la prednisona i l'hospitalització per PAC en pacients amb artritis reumatoide¹²⁹, i Farr BM et al van obtenir una OR ajustada de 2,35 (1,17-4,27) en la cohort de pacients hospitalitzats de la British Thoracic Society¹⁵⁴.

En conclusió, tot i existir una gran plausibilitat biològica de l'efecte dels corticosteroides orals sobre la PAC, la incertesa existent en la literatura mèdica, per la falta d'estudis poblacionals, la limitació de la potencia estadística i pels resultats inconsistents entre els diferents estudis realitzats, fan difícil afirmar-ne o negar-ne l'acció com a factors de risc

causals en la població general. Per confirmar aquesta qüestió encara caldrà fer més estudis específics.

2.7.2.2 Consum d'antibiòtics els 3 darrers mesos. Diverses revisions sobre els factors de risc de PAC han mencionat l'ús inadequat d'antibiòtics com un sistema de generació de soques bacterianes (principalment gram negatiu) particularment resistents als antibiòtics més habituals, a més d'alterar la flora bacteriana normal de l'hoste^{47,48,215}. Aquesta mala praxi clínica permetria la colonització per patògens oportunistes, capaços de crear PAC greus que poden requerir l'hospitalització del pacient. En l'orofaringe s'elimina la flora normal, formada per organismes gram positius (principalment aeròbics), la qual cosa permet que els bacteris gram negatius de la flora intestinal del mateix pacient s'adhereixin a la mucosa oral. Un mecanisme similar pot ocórrer en les vies respiratòries baixes que normalment són estèrils en els individus sans. El tractament amb eritromicina en animals ha demostrat que també pot suprimir les defenses antibacterianes pulmonars facilitant la sobreinfecció pulmonar²¹⁶.

En el present estudi la presa d'antibiòtics s'ha associat amb un risc de PAC moderat en tots els grups d'antibiòtics, però amb variacions importants. Així, de menor a major magnitud de l'efecte s'han observat: 1) penicil·lines (OR 1,31); 2) quinolones (1,33); 3) Altres antibiòtics (1,44); 4) macròlids (2,46) i 5) cefalosporines (2,69). Només els dos últims grups van ser estadísticament significatius i presentaren també

variacions notables segons el subtipus d'antibiòtic (per exemple, la claritromicina amb una OR de 5,64). La cefuroxima va ser l'antibiòtic amb una relació dosi-resposta més evident, si bé en els altres antibiòtics la limitació del nombre de subjectes afectava aquesta anàlisi.

L'interval de temps entre l'acabament de l'antibiòtic i l'estudi va permetre mostrar que com més dies havien transcorregut des de l'acabament de l'antibiòtic menor era el risc de PAC. D'aquesta manera, el risc de PAC es concentrava entre els pacients que prenen actualment antibiòtic o que l'havien pres durant la darrera setmana. En aquests pacients es va diferenciar la presa d'antibiòtic motivada per l'inici dels símptomes de PAC (presa concomitant) de la presa d'antibiòtic que causava l'aparició de PAC (presa precedent). L'anàlisi estratificada per a aquestes dues situacions va mostrar que la presa concomitant a l'inici dels símptomes sí que mostrava un efecte augmentant el risc de PAC, mentre que la presa precedent a l'inici dels símptomes no mostrava cap efecte sobre el risc de PAC. La interpretació d'aquests resultats és que l'efecte atribuït a la presa d'antibiòtic concomitant als símptomes de PAC és degut a un biaix protopàtic. En conclusió, el present estudi no troba una relació que mostri indicis de causalitat entre la presa d'antibiòtics i la PAC. En cap anàlisi multivariada els antibiòtics van mostrar un risc ajustat de PAC que fos estadísticament significatiu.

Cap dels treballs de base poblacional sobre els factors de risc de PAC ha inclòs la presa d'antibiòtics entre les seves variables d'estudi. Els nostres resultats negatius, doncs, contrasten amb la forta plausibilitat biològica de la relació estudiada i la falta d'estudis per verificar els resultats. Amb tot, la recomanació preventiva per excel·lència, independent dels estudis fets o per fer, és sempre la mateixa: fer un ús dels antibiòtics que sigui selectiu i racional.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

La pneumònia adquirida a la comunitat és una malaltia d'origen infecció de naturalesa fonamentalment multicausal. Entre els factors que contribueixen al seu desenvolupament en la població general adulta, els factors de risc clínics són nombrosos i importants. Les característiques clíniques de l'hoste, l'impacte potencial de les malalties que pot patir, les intervencions mèdiques a les quals pot estar sotmès i els tractaments que pot seguir, comporten agressions i afecten els mecanismes de defensa per tal de resistir al desenvolupament de la infecció.

Seguint l'ordre de la discussió dels factors de risc, segons aparells o sistemes orgànics, i de major a menor magnitud de risc de PAC, es desprenen les conclusions següents del present treball:

APARELL RESPIRATORI

1. Malalties cròniques de l'aparell respiratori. La majoria de malalties respiratòries presenta un important excés de risc de PAC, destacant l'asma, la bronquitis crònica i l'MPOC. La TBC reuneix gran part dels criteris de causalitat, tot i no assolir la significació estadística. El risc de PAC es duplica quan es presenten dues o més malalties alhora, fet que s'observa de manera freqüent. Com més anys d'evolució de la malaltia major és el risc de PAC, excepte per a la TBC no activa que és a l'invers.

2. L'oxigenoteràpia presenta una estimació de l'efecte marcada per la baixa prevalença trobada en la població general. El risc ajustat de PAC és el doble respecte als subjectes sense oxigen i és independent de la coexistència de malalties cròniques avançades. El risc augmenta si s'administra amb vas humidificador i amb el major número d'hores diàries.

3. Infeccions respiratòries de vies altes. L'exposició a infeccions respiratòries de vies altes, bé repetides el darrer any o bé produïdes el darrer mes, ha resultat ser un dels factors de risc de PAC més importants i prevalents del present treball. Entre elles destaca l'amigdalitis purulenta de repetició el darrer any, ja que és el primer estudi on s'observa un efecte significatiu.

4. Inhaladors. Els inhaladors tenen un important efecte sobre el risc de PAC que, en part, pot ser intrínsec a la pròpia maniobra d'administració o a la contaminació per falta d'higiene. Segons el tipus de malaltia respiratòria de base cada principi actiu mostra un risc de PAC diferent. Així, l'ipratropi és factor de risc sobretot en la bronquitis crònica/MPOC i especialment en l'asma; els corticosteroides inhalats sols en la bronquitis crònica/MPOC, i els agonistes β_2 en cap d'elles.

5. Pneumònies al llarg de la vida. L'antecedent de PAC al llarg de la vida és un factor de risc ja clàssic d'adquirir una nova pneumònia que es confirma en el present estudi. S'observa un increment del risc com més proper és l'antecedent, que es fa significatiu quan es produeix els darrers dos anys.

6. Manipulacions i tractaments mèdics de les vies respiratòries. Els resultats fan concloure que la broncoscòpia i el sondatge nasogàstric poden actuar com a factors de risc de pneumònia. A nivell poblacional tindrien un risc atribuïble petit per la seva baixa prevalença. El present estudi no ha pogut concloure un efecte amb relació amb les exploracions ORL, la gastroscòpia, l'anestèsia general, l'amigdalectomia i l'adenoidectomia. Tampoc és troba un efecte de l'N-acetilcisteïna ni de les teofil·lines.

APARELL CARDIOVASCULAR

7. Insuficiència cardíaca i tractaments relacionats. La insuficiència cardíaca, especialment quan està prou avançada com per requerir tractament farmacològic, mostra un risc independent de PAC. Per primera vegada es constata que aquest risc també existeix en les dones. Els tractaments utilitzats per a la insuficiència cardíaca també han mostrat un risc independent i de magnitud important de PAC. El present estudi és el primer a observar un efecte dels diürètics de la nansa i de l'associació de diürètics estalviadors de potassi més altres diürètics. També corrobora l'efecte tòxic pulmonar de l'amiodarona, però no ha pogut arribar a una conclusió respecte a la digoxina per la reduïda casuística estudiada.

8. Inhibidors dels canals del calci. Tot i la variabilitat d'efectes observat segons el principi actiu i el petit nombre de subjectes tractats, l'efecte global dels inhibidors dels canals del Ca⁺ és marcadament protector, efecte que mai ha estat descrit prèviament pel que requereix altres estudis confirmatoris.

9. Diabetis. La diabetis no assoleix un efecte significatiu sobre el risc de PAC. Amb tot, no es pot concloure que la diabetis no pugi ser factor de risc, ja que, per una banda, el resultat pot atribuir-se a una falta de validesa en l'obtenció d'aquesta variable i no hi ha consistència entre els estudis publicats, i per altra banda la plausibilitat biològica de la relació està ben establerta.

El present treball no ha trobat una associació entre la PAC i la malaltia arterial coronària, i no ha disposat de suficient casuística com per a concloure una associació amb les valvulopaties i la malaltia renal crònica. No ha trobat tampoc una relació amb l'ús d'àcid acetilsalicílic.

APARELL NEUROPSÍQUIC

10. Malaltia convulsiva. Els pacients amb epilèpsia tenen un risc independent de PAC quatre vegades superior respecte als subjectes sense aquest factor.

11. Malalties neurològiques. Les diverses malalties neurològiques estudiades no mostren resultats concloents per l'heterogeneïtat d'efectes i la baixa prevalença d'exposició en la població estudiada.

12. Trastorns psiquiàtrics i ús de benzodiazepines. La malaltia psiquiàtrica, la depressió o la malaltia "dels nervis", tot que engloben trastorns de naturalesa diversa, mostren un efecte protector important. Igualment, l'ús de benzodiazepines, amb independència de la malaltia per a la qual es prenen, també mostra una certa tendència a un efecte protector.

13. Reflux gastroesofàgic, malalties relacionades i medicació inhibidora de la secreció gàstrica. El reflux gastroesofàgic, l'hèrnia hiatal i l'ulcus gastroduodenal no es relacionen amb el risc de PAC en el present estudi. Els fàrmacs inhibidors de la secreció gàstrica, analitzats segons el moment de l'inici del seu consum, mostren una associació amb el risc de PAC, si bé amb un comportament oposat: el risc de l'omeprazole s'observa quan se n'està prenent en l'actualitat i s'havia iniciat el seu consum en les últimes 48 setmanes, i el risc de la ranitidina s'observa quan no se n'està prenent en l'actualitat però s'havia pres habitualment durant la resta de l'any. L'ús d'alcalins no es relaciona amb l'aparició de PAC.

14. Malaltia crònica del fetge i infecció pel VHB/C. Es tracta de dues condicions que, un altre cop, insinuen un possible efecte en el risc de PAC, però la seva baixa prevalença en la població general fa difícil concloure'n el paper com a factor de risc.

MALALTIES AMB DEFICIÈNCIA IMMUNITÀRIA ADQUIRIDA

15. Seropositivitat al VIH. Tot i el petit nombre de casos que la manifestaren, aquesta condició obté la major estimació ajustada del risc de PAC de tots els factors estudiats. L'efecte de les **drogues per via parenteral** no va poder ser estudiat pel poc nombre de subjectes que manifestaren el seu consum en el qüestionari.

16. Càncer i tractaments relacionats. El càncer s'associa de manera independent a un excés de risc de PAC, efecte molt heterogeni segons la localització del tumor. Destaquen els tumors hematopoètics, els d'ORL i els de mama. Els tumors broncopulmonars tenen un risc de PAC intermedi-baix. Els pacients amb càncer diagnosticat més recentment (darrers 4 anys) o amb tractament el darrer any presenten un risc major de PAC. La baixa casuística de l'estudi no permet diferenciar l'efecte de la malaltia cancerosa de l'efecte dels seus tractaments.

ALTRES FACTORS DE RISC NO VINCULATS A UN ÒRGAN O A UN SISTEMA CONCRET

17. Ingrés hospitalari. L'hospitalització els últims 5 anys és un marcador per tal d'identificar persones exposades a factors hospitalaris que augmenten el risc de PAC. Aquest estudi és el primer en demostrar que, en la població general i no només en l'hospitalitzada, aquests subjectes també tenen un excés de risc de PAC, que augmenta linealment amb el número d'ingressos i amb la proximitat d'aquests.

18. Fàrmacs.

Els corticosteroides orals en la població estudiada no s'associen de manera independent al risc de PAC, tot i el seu conegut efecte immunosupressor. El consum d'antibiòtics els darrers tres mesos, quan es comença abans de l'inici dels símptomes de PAC, tampoc representa un factor de risc causal de PAC.

ANNEXOS

Índex

ANNEX 1. Defenses de l'hoste per a les infeccions del tracte respiratori.

ANNEX 2. Professionals i centres d'atenció primària del Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP) que han participat en l'estudi, segons subprojecte.

ANNEX 3. Protocol del treball de camp de l'estudi.

ANNEX 4. Qüestionari sobre factors de risc de PAC, i dades del diagnòstic, tractament i seguiment dels casos.

ANNEX 1

Defenses de l'hoste per a les infeccions del tracte respiratori

ANNEX 1.

Defenses de l'hoste per a les infeccions del tracte respiratori^{48,115,217}

LOCALS

Flora normal: competència microbiana amb la flora resident normal

Barreres físiques:

- Laringe (cordes vocals, protecció de l'entrada de les vies respiratòries inferiors amb l'esfínter de la glotis).
- Filtració aerodinàmica.
- Epiteli: Descamació de cèl·lules epitelials. Característiques del lligament de les glicoproteïnes epitelials que eviten la subjecció i adhesió dels bacteris patògens a la mucosa, la seva resistència a la depuració i la colonització.

Depuració mecànica:

- Reflexes de la tos i de l'esternut, nàusea
- Escala mucociliar

Secrecions sobre la superfície epitelial

- Flux de saliva i moc nasofaringi i de les vies aèries
- Cobriment alveolar de líquid amb proteïnes surfactants, amb propietats antibacterianes (estímul de la fagocitosis i de la mort bacteriana per part dels macròfags alveolars)
- Baix pH del moc de les vies aèries que inhibeix el creixement bacterià i pot inhibir la fixació bacteriana
- Substàncies de les secrecions i del líquid que recobreix l'espai aeri amb efectes antimicrobians: lisozim, lactoferrina, fibronectina, àcids grassos lliures, complement, òxid nítric, etc.
- Defenses immunohumorals de les mucoses: IgA (predominant en les vies aèries altes), IgG (del líquid alveolar)

Macròfags alveolars fagocitadors, reclutadors de fagòcits i secretors de d'una ampla diversitat de mediadors que poden ser importants en la iniciació i regulació de la resposta inflamatòria i immunitària del pulmó: proteïnes, factors quimiotàctics lipídics, components de complements (C5a), pèptids pro-inflamatoris o citocines, com l'interleukina-1 i el factor de necrosi tumoral.

SISTÈMIQUES

Fagòcits mòbils: reclutament a l'alvèol de monòcits, leucòcits polimorfonuclears originats en la sang a partir de les reserves de neutròfils marginats a prop del llit capil·lar pulmonar, en front de factors quimiotàctics derivats dels bacteris i de productes dels macròfags alveolars. Augment de la seva activitat microbicides per part de mediadors derivats dels macròfags.

Factors humorals (no cel·lulars) que regulen la resposta inflammatòria pulmonar. Són factors sèrics que, ajudats per una permeabilitat alterada associada a la inflamació, entren a l'espai alveolar i contribueixen a la opsonització (fer sensibles, els gèrmens o les cèl·lules, a la fagocitosi) i proporcionen qualitats microbicides addicionals.

- Complement, immunoglobulines, quimiocines (citocines amb funció quimiotàctica que actuen a través dels receptors de la membrana dels leucòcits determinant la seva migració específica als teixits pulmonars inflamats), leucotriens, etc.
- Substàncies elaborades a partir de la pròpia invasió bacteriana (p.e. formilmetionil-pèptids)
- Anticòssos

Resposta immunitària mediada per cèl·lules

- Anticòssos específics
- Immunitat mediada per cèl·lules, necessària per la resposta exitosa a patògens intracel·lulars com la *Legionella pneumophila*

ANNEX 2

Professionals i centres d'atenció primària del Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP) que han participat en l'estudi, segons subprojecte.

ANNEX 2

Professionals i centres d'atenció primària del Grup d'estudi de les pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària (PACAP) que han participat en l'estudi, segons subprojecte.

SUBPROJECTE	CENTRES D'ATENCIÓ PRIMÀRIA I PROFESSIONALS PARTICIPANTS
<p>ZONA 1. CATALUNYA EST</p> <p>El Gironès La Selva El Maresme</p> <p>Investigador principal: Jordi Almirall Pujol</p>	<p>J.M. de Salas, J. Costa, M. Tristany, M. J. Grau, S. Sancho, E. Miguel, M. Fradera, I. Ochoa, M.J. Castany i A. Quilez, Àrea Bàsica de Salut d'Arenys de Mar (Institut Català de la Salut, ICS)</p> <p>V. Marina, P. Subias, B. Jimeno, A. Bradnovich, M. Rodriguez, E. Ramon, A. Gardella i C. Ginés, ABS de Canet de Mar i Sant Pol de Mar (ICS);</p> <p>J.C. Montero, P. Flores, P. Serra, E. Torrellas, I. Buxadé, J. Mussoll i M. Gomez, ABS de Cirera Molins de Mataró (Consorci Sanitari del Maresme);</p> <p>X. Mestres, A. Armada, J. Mallafre, M. Roger, M.T. Gros, i N. Les, ABS de Ronda Cerdanya de Mataró (ICS);</p> <p>J. Joanola, J. Doménech, M. Bundó, M^a Trilla, J. Massons, J. Montero, i E. Zurilla, ABS de Ronda Prim de Mataró (ICS);</p> <p>M. Alegre, M. Papiol, O. Martí, M. Catalá, MA Martinez, A Casanovas i E. Diaz, ABS d'Argentona (Consorci Sanitari del Maresme);</p> <p>P. Torán, M.M. Aizpurua, G. Lozano, J. Casals, J. Sorribes i D. Torrellas, ABS Gatassa de Mataró (ICS);</p> <p>A. Casas, J. Bernad, A. de Montoliu, J. Gaya, R. Vallés, A. Vazquez, R. Peiró, G. Aresté, GN. Mengual i M.C. Viñes, ABS de Vilassar de Mar (ICS);</p> <p>E. Almerich, M.A. Lopez, J. Bel, A. Gosalves, S. Macip, E. Carrillo, P. Paulo, M. Pol, J. Sala i P. Mir, ABS de Pineda de Mar (ICS);</p> <p>J. LL. Anglada, J. Salabarnada, E. Sanz, F. Gorgas, A. Ribas, E. Fau, I. Pellicer i S. Morales, ABS La Riera de Mataró (ICS);</p> <p>E. Burdoy, LL. Busquets, S. de Castro, M. Bartolomé, E. Corona, R. Valverde i Y. Verde, ABS de Mataró Centre, Mataró (Consorci Sanitari del Maresme);</p> <p>A. Borrás i F. Aznar (Centre Mèdic de Mataró, Mataró);</p> <p>F. Riera, A. Vazquez i P. Gil (GEMA S. L., Mataró);</p> <p>J. Costa, I. Colom, E. Calvet, J. Nicolás, i J. Ruiz, ABS de Lloret-Tossa (Corporació de Salut del Maresme i la Selva);</p> <p>P. Carrera, I. Legazpi, F. Planellas, A. Beltran, T. Planas, J. Rovira, M. De Ciurana, C. Xargay, i R. B. Cortés, ABS de Sant Feliu de Guixols (ICS);</p> <p>J. Paredes, J.G. Olive, i P. Montoya, ABS d'Hostalrich (ICS);</p> <p>J. A. El Hosn-Makarem, F. Pelaez, i A. Ubieto, ABS de Breda;</p> <p>F.X. Burcet, D. Alcantarilla, i J. de Ribot, ABS d'Arbucies (ICS);</p> <p>M R Gorgot, R. A. Bas, M. B. Rosa, i J. Castells, ABS de St Hilari Sacalm (ICS);</p> <p>JA Castillo, JM Benet, JC Caballero, J. Llach, J. Sanglas, V. Moral, M.Navarro, JC Torrent, D.Rodríguez, X. Rius, i J. Solanella ABS de Garraf-Penedes-Anoia (ICS).</p>
	<p>J. Pujol, M.A. Navarro (ICS. Lleida);</p>

<p>ZONA 2. CATALUNYA OEST La Noguera El Segrià L'Urgell El Bages El Pallars Jussà</p> <p>Investigador principal: Mercè Agustí Paradera</p>	<p>C. Campillos, A. Juarez, J. Perez, ABS de Tàrrega (ICS); Casado, ABS de Balàfia, Lleida (ICS); E. Paredes, ABS de Bages(ICS); J. Rodriguez, ABS de Cervera (ICS); A. Vazquez, ABS de l'Eixample, Lleida (ICS); Y. Solà, ABS de Plà d'Urgell (ICS); J. Berdié, ABS de Sallent (ICS); MJ Andrés, ABS de Súria (ICS); B. Barragan, ABS de Sta. Eugenia de Berga (ICS); A. Torras, ABS de Tremp (ICS); M. Madrid, ABS de Bordeta, Lleida (ICS); S. Gonzalez, ABS de Pont de Suert (ICS); A. Fuentes, ABS de St. Joan de Vilatorrada (ICS).</p>
<p>ZONA 3. CATALUNYA SUD El Tarragonès L'Alt Camp El Baix Camp El Baix Ebre La Terra Alta Ribera d'Ebre</p> <p>Investigadora principal: Immaculada Hospital Guardiola</p>	<p>A. Fallada, J. I. Cardona, J. Ferrer, A. Josa, M J Solís, F. Güerri, J. Boj, C. Ramon, R. Caballol, L. Navarro, J. Masqué, M J Murillo, M D Llovet, I. Guinea, M M Juárez, M. Alvarez, J. Bladé, I. Sánchez Oró, F. Martin, JJ Cabré, J. Frigola, J. Requena , E. Favà, M J Pinazo, M. Ros, S. Borrás, J. Sala, C. Nolla, J. Bitrià, O. Araujo, M. Alonso, T. Glaria, A. Chacon, E. Satué, A. Collado, Ll. Llor, D. Montanyés, G. Garcia, M J Arasa, A. Yoldi, I. Viloria, F. Vallespi, J Ll Clua, J M Basart, E. Ciurana, J. F Monclus, A. Casanovas, L. Viñas, E. Checa, J. Marin, J. Santigosa, T. Basora, F. Gallego, E. Martin, P. Gil, M. Roselló, I. Arayo, F. Palacios, A. Donado, J. Marimon, B. Costa, C. Gutiérrez, E. Moltó, A. Isach, N. Izzeddin, M. Campani, J. Ferré, A. Fernández, J. Jové, J. Vilalta, E. Ribera, M. Fernández, O.Ochoa, i A. Vila, de les ABS d'Amposta, Deltebre, L'Hospitalet de l'Infant Jesús (Tortosa), Temple (Tortosa), Riera Miró (Reus), Riudoms (Reus), Sant Jordi (Reus), Sant Pere (Reus), Sant Salvador (Tarragona), Sarró (Valls), Torreforta, Torredembarra i Vila-seca</p>
<p>ZONA 4. ANDORRA Tot el Principat</p>	<p>M. Coll, C. Palma i C. Ribera, Àrea de Vigilància Epidemiològica del Ministeri de Salut, Benestar Social i Família del Govern d'Andorra; J. Aldosa, C. Alonso, A. Bergés, J. Burgués, Ll. Burgués, J. Busquets, D. Casal, N. Cerdán, X. Crespo, R. Duat, J. Escoda, M. Fiter, A. Font, M. Fraysse, S. Fuentes, R. García-Núñez, T. López-Pinacho, M. Masardo, J. Martínez-Illescas, P. Morisset, M. Pallarés, R. Pérez-Serra, A. Plà, E. Pons; A. Ruiz, J. C. Rodríguez-Picart, J. Sánchez-Claver, E. Sylvestre, R. Tolosa, J. A. Touceda, J. R. Varela i J. C. Vidal, ABS de l'Associació Andorrana de Metges d'Assistència Primària.</p>
<p>ZONA 5. MALLORCA Palma de Mallorca</p> <p>Investigador principal: Eugènia Carandell Jäger</p>	<p>C. Mateu, ABS de Son Serra-La Vileta (Palma de Mallorca); J. Arranz, ABS de Arquitecte Bennassar (Palma de Mallorca); A. Fé, ABS de Escola Graduada (Palma de Mallorca); B. Puig, ABS de Coll de'n Rabassa (Palma de Mallorca); M. Gutiérrez, ABS de Sta. Catalina (Palma de Mallorca); Ll. Morant, ABS de Felanitx (Felantix); M. Llull and J. Estelrich, ABS de Son Gotleu (Palma de Mallorca); L. Quintana, ABS de Marines-Muro (Muro);</p>

	C. Llabrés, ABS de Emili Darder (Palma de Mallorca); M.M. Sureda, ABS de Son Cladera (Palma de Mallorca); L. Cuevas, ABS de Pere Garau (Palma de Mallorca); Y. Muñoz i J. Llobera, IB-SALUT , Mallorca.
ZONA 6. MENORCA Maó i Ciutadella Investigador principal: Andreu Estela Mantolan	M. Iñiguez, J. Guasch, F. Sánchez, J. Pascual, A. Castelló i Ll. Gómez, dels Centres de Salut Dalt de Sant Joan (Maó) i Canal Salat (Ciutadella), IB-SALUT, Menorca
ZONA 7. VALENCIA Àrea de Salut 8 i 9 Port de Sagunt Investigadora principal: Pilar Ayuso Martín	P. Marin, C. Garcia i P. Moreno, dels Centres de Salut de Port de Sagunt (Port de Sagunt), Font de Sant Lluís (València) i Ruzafa , (València) INSALUD.
CENTRES HOSPITALARIS	O. Parra, Hospital del Sagrat Cor (Barcelona); F. Riera, Hospital de Barcelona (Barcelona); P. Tudela, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona); R. Tarradas i M. Berrocal, Hospital Sant Jaume (Calella); M. Amate, C. Bara, O. Becerra, R. Bellmunt, F. Boneu, J. Bozal, C. Burillo, A. Díaz, N. González, A. Granyena, M. Gutiérrez, C. Infante, M. Leal, M. Linares, J. Magallón, J. Marqués; M. J. Martí, J. C. Miralles, C. Mora; J.M. Palacín, J. Pons, G. Prats, G. Pujal, M. Sanjuán, X. Segarra, J. Solís; H. Trelles, Hospital Nostra Senyora de Meritxell (SAAS: Servei Andorrà d'Atenció Sanitària); G. de Celis, X. Latorre, O. Sarroca i H. Briceño, Hospital Nostra Senyora de Meritxell (Andorra); G. Pera, E. Palomera, J. Bigas, E. Coma, M. Daza, F. Casarramona, J. Bassa, X. Balanzó, Hospital de Mataró , Consorci Sanitari del Maresme (Mataró, Barcelona).

ANNEX 3

Pneumònies adquirides a la comunitat a l'atenció primària.
Estudi sobre factors de risc.
Protocol del treball de camp.

ANNEX 3

MANUALv2.DOC (04/10/2008)

PNEUMÒNIES ADQUIRIDES A LA COMUNITAT A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA ESTUDI SOBRE FACTORS DE RISC

PROTOCOL DEL TREBALL DE CAMP

Ignasi Bolívar

Institut de Recerca Epidemiològica i Clínica

Mataró, setembre de 1999

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	3
OBJECTIUS DE L'ESTUDI	5
ASPECTES METODOLÒGICS	6
ORGANITZACIÓ DEL TREBALL DE CAMP	8
1. Inclusió de casos	9
2. Inclusió dels controls	12
3. Realització de les entrevistes	15
PROCEDIMENTS PER A L'ENTREVISTA	18
Introducció	18
1. Paper dels enquestadors	18
2. Primer contacte amb l'entrevistat	19
3. Instruccions per als enquestadors	21
4. Tipus d'errors i tècniques d'entrevista	23
5. Lloc on es fa l'entrevista	26
6. El comiat	27
ESTRUCTURA I ORGANITZACIÓ DEL QÜESTIONARI	28
1er. Full: dades del subjecte i de l'entrevista	29
i. Antecedents mèdics	30
ii. Hàbits medicamentosos	31
iii. Condicions mèdiques actuals	32
iv. Hàbits tòxics	32
v. Condicions de vida	33
ANNEX 3.1. Criteris amplis de sospita clínica dels casos de pneumònia	34
ANNEX 3.2. Registre de casos i de controls	35
ANNEX 3.3. Fàrmacs i noms comercials preguntats a l'estudi	36

INTRODUCCIÓ

La pneumònia adquirida a la comunitat (PAC) o extrahospitalària en l'actualitat, tot i disposar de nombrosos agents antimicrobians, continuen sent una causa important de morbiditat i mortalitat. Malgrat ser una malaltia clàssica i àmpliament estudiada encara avui dia es té un coneixement limitat sobre les diferents etiologies. També hi ha dificultats greus a l'hora de disposar d'un diagnòstic etiològic precoç, la qual cosa obliga habitualment a instaurar un tractament empíric inicial recolzat en dades no específiques. La PAC difereix de les pneumònies nosocomials o intrahospitalàries, pels agents etiològics que la produeixen i el tipus de pacient en què incideixen.

En l'organisme humà existeixen diversos mecanismes de defensa pulmonar contra la infecció que garanteixen l'esterilitat de les vies aèries inferiors. Es tracta de mecanismes físics, com el reflex tussigen, humorals, com les immunoglobulines IgA, i cel·lulars, com els macròfags alveolars. Quan aquests mecanismes s'alteren i la seva eficàcia es redueix s'estableixen les condicions per a l'arribada i proliferació de gèrmens. Aquests procedeixen de les vies inhalatòria (inhalació d'aerosols de partícules infectades), microaspirativa (aspiració de microorganismes presents en les secrecions orofaríngies) o hematògena. Quan s'infecten les parts més distals de les vies aèries i els alvèols es produeix la pneumònia.

Existeixen una sèrie de processos, circumstàncies o factors que afavoreixen una alteració dels mecanismes de defensa pulmonars o determinen un major risc d'adquirir una PAC. Són els factors de risc, com per exemple, l'existència de patologies de base, l'edat avançada, la MPOC, la intubació, el tabac. La intervenció sobre aquests factors de risc, sobretot des de l'atenció primària, és essencial per a la prevenció de l'aparició de PAC o la seva recidiva.

Els estudis realitzats sobre els factors de risc de les PAC són abundants, però presenten importants errors en el seu disseny. La majoria s'han realitzat en població ingressada o visitada a serveis d'urgències. Per tant estudien una part de les PAC, aquella que es més greu i requereix atenció hospitalària. Aquest "biaix de selecció" fa que encara avui en dia no es disposi d'un bon coneixement dels vertaders factors de risc de la PAC.

Des del Consorci Sanitari del Maresme, el Dr. Jordi Almirall ha dut a terme diversos estudis sobre la malaltia infecciosa respiratòria. Entre d'altres, de l'any 1993 al 1995 va realitzar un estudi poblacional de casos i controls dirigit a estudiar els factors de risc de les PAC. En aquest estudi es van analitzar nombroses hipòtesis existents en la literatura científica sobre els factors de risc. A més, es van incloure hipòtesis de treball proposades per les principals experts nacionals i internacionals del camp de la pneumònia. Finalment també es van

incloure possibles factors de risc suggerits per un grup de metges de família del Maresme a partir de la seva experiència professional.

Els resultats obtinguts van ser concloents en un nombre important de factors de risc, però en van restar d'altres en què els resultats no van ser concloents. Els principals problemes que afectaven a aquest estudi va ser el baix nombre de casos de PAC reclutats (tot i el llarg període de treball de camp) i la baixa prevalença d'exposició en la població d'alguns dels factors de risc estudiats.

Com a continuïtat d'aquesta línia d'investigació sorgeix l'actual projecte coordinat sobre els **factors de risc de les PAC a l'atenció primària**. Aprofitant l'experiència adquirida anteriorment es vol dur a terme un estudi cas-control de gran envergadura, amb 1500 casos procedents de l'estudi d'una àrea poblacional de 963.106 habitants que inclou diverses comunitats autònomes de l'estat espanyol i el Principat d'Andorra. Això ha estat possible gràcies a la col·laboració de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària que ha facilitat la difusió d'aquest estudi entre els metges de família i la seva participació.

Aquest *Document de treball de camp* està dirigit a totes les persones involucrades en la realització de l'estudi. El seu objectiu és proporcionar els coneixements i les habilitats necessàries per a que les actuacions del treball de camp es duguin a terme d'una manera correcta. Conté, en primer lloc, un resum dels objectius i dels aspectes metodològics de l'estudi. En segon lloc es descriu l'organització i el funcionament del treball de camp. Seguidament es repassen els procediments teòrics que han de seguir els entrevistadors per a administrar el qüestionari. Finalment es revisa en detall el qüestionari, proporcionant tots els elements necessaris per a recollir la informació de forma correcta i homogènia per a tothom.

OBJECTIUS DE L'ESTUDI

1 - Conèixer els factors de risc associats a l'aparició de les pneumònies adquirides en la comunitat, en la població major de 14 anys. S'inclouen els factors de risc observats en l'estudi anterior, però alguns d'ells analitzats amb més detall i aprofundiment. Aquells factors de risc clarament descartats en l'anàlisi anterior no es tornaran a estudiar. Especialment es pretenen analitzar:

1.1 Antecedents mèdics, incloent ingressos hospitalaris, exploracions mèdiques, infeccions respiratòries altes, antecedents de pneumònies, malalties de base i altres antecedents patològics

1.2 Hàbits medicamentosos, amb especial èmfasi en els antibiòtics

1.3 Condicions mèdiques actuals, incloent-hi el pes i la talla, la boca sèptica i la presa de vacunacions

1.4 Hàbits tòxics (tabac i alcohol)

1.5 Condicions de vida, en relació a factors sociodemogràfics i laborals

2 - Conèixer les possibles interaccions i modificacions de l'efecte per la combinació de diversos factors associats.

3 - Analitzar el comportament de la magnitud i la direcció del risc de PAC associat amb determinats factors de risc segons els següents subgrups de pacients:

3.1 Pacients segons els perfils de comorbiditat (bronquitis crònica, asma, diabetis)

3.2 Pacients segons nivell de gravetat (hospitalització, UCI , mort i curació clínica)

4 - Com a objectiu secundari es vol confirmar l'efectivitat del tractament empíric a partir de l'evolució clínica del pacient (comparació dels resultats clínics segons les diverses pautes antibiòtiques administrades).

ASPECTES METODOLÒGICS

Conèixer les qüestions referents al disseny epidemiològic i la metodologia de l'estudi és important per entendre bé les actuacions del treball de camp, realitzar-les correctament i facilitar una bona coordinació del projecte. Els aspectes metodològics de l'estudi estan descrits en detall al document de sol·licitud del FIS, la lectura del qual és altament recomanable. A continuació es resumeixen els aspectes més rellevants.

- Disseny: Estudi etiològic de tipus cas-control d'un any de durada.
- Àmbit de l'estudi: Població d'ambdós sexes major de 14 anys adscrita a les àrees bàsiques de salut de set zones geogràfiques (subprojectes) de Catalunya, Balears, València i Andorra, sumant un total de 963.106 habitants aproximadament. Les set subdivisions han estat fetes d'acord amb criteris geogràfics i d'organització.

SUBPROJECTE	COMARCA	TIPOLOGIA	HABITANTS > 14 ANYS	CASOS DE PAC ESPERATS
ZONA 1. CATALUNYA EST Investigador: Jordi Almirall	El Gironès La Selva El Maresme	Urbana Rural Residencial-Urbana	157.200	251
ZONA 2. CATALUNYA OEST Investigador: Mercè Agustí	La Noguera El Segrià L'Urgell Bages El Pallars Jussà	Rural Urbana Rural Urbana Rural	148.850	237
ZONA 3. CATALUNYA SUD Investigador: Immaculada Hospital	El Tarragonès L'Alt Camp El Baix Camp El Baix Ebre La Terra Alta Ribera d'Ebre	Urbana Rural Rural Urbana Rural Rural	221.200	354
ZONA 4. CATALUNYA CENTRE Investigador: Joan Solanellas	L'Alt Penedès Anoia Garraf	Rural Rural Rural	104.300	167
ZONA 5. MALLORCA Investigador: Eugènia Carandell		Rural-Urbana Residencial	165.138	264
ZONA 6. MENORCA Investigador: Andreu Estela		Rural	40.000	64
ZONA 7. VALENCIA Investigador: Pilar Ayuso	Àrea de Salut 8 i 9 Port de Sagunt	Urbana Rural	73.800	118
ZONA 8. ANDORRA Investigador: Jordi Roig		Urbana-Rural	52.618	85
TOTAL			963.106	1.540

- Subjectes de l'estudi: De la base poblacional descrita, i assumint una taxa d'incidència anual de 1,62 pneumònies per 1.000 habitants (d'acord amb l'estudi del Maresme), s'espera que es produeixin 1540 **casos** de PAC al llarg d'un any. La procedència dels casos serà a partir dels serveis mèdics d'atenció primària, hospitalària i d'urgències de la població d'origen, tant públics com privats. Per cada cas es seleccionarà un **control**, és a dir un subjecte sa (sense

PAC) de la mateixa edat (± 5 anys), sexe i centre d'atenció primària. La selecció de controls es farà a nivell grupal (*frequency maxing*), aleatòriament i a partir de la població adscrita al centre d'atenció primària.

- **Instrumentació**: Qüestionari individual administrat per entrevistador destinat a recollir la informació sobre els factors de risc de PAC. També s'estudiaran les manifestacions clíniques, l'evolució i el tractament antibiòtic dels casos de pneumònia.

- **Determinacions**: L'associació entre els factors de risc i la PAC es determinarà amb el càlcul de les "odds ratio" i del seu interval de confiança al 95%. L'existència d'interaccions o modificacions de l'efecte entre els factors s'analitzarà a nivell multivariat mitjançant la regressió logística no condicional.

ORGANITZACIÓ DEL TREBALL DE CAMP

Les accions bàsiques del treball de camp d'aquest estudi seran les següents:

1. Inclusió dels casos

- Exhaustiva, mitjançant un sistema de vigilància activa dels metges participants i dels centres assistencials de referència que garanteixi la captura de tots els casos de PAC haguts
- Rigorosa, verificant que cada cas finalment inclòs en l'estudi compleixi els criteris clínics, radiològics i evolutius definits

2. Inclusió dels controls de forma aleatòria a partir de la població d'adscrits a cada ABS i en funció de la distribució de l'edat i el sexe dels casos

3. Realització de les entrevistes desenvolupant un sistema de citacions dels subjectes i disposant d'entrevistadors capacitats

Per a dur a terme les actuacions, en un projecte multicèntric d'aquestes dimensions, es necessitarà una organització el màxim d'àgil possible. Per això cada subprojecte tindrà una organització pròpia, d'acord amb la situació i el funcionament de les seves institucions sanitàries. Els coordinadors hauran de tenir la responsabilitat de prendre qualsevol decisió de manera independent. També es necessitarà molta coordinació entre totes les persones involucrades en el treball de camp. En aquest sentit el projecte coordinat s'estructura en tres nivells, cadascun dels quals té unes funcions i responsabilitats determinades:

- El primer nivell és l'equip de **professionals sanitaris** de cada centre d'atenció primària participant. En aquests recau l'èxit del projecte, doncs són ells qui aporten la casuística de l'estudi amb el seu treball assistencial del dia a dia. En cada centre hi hauria d'haver una

persona responsable, que fos l'encarregada d'organitzar i executar els aspectes del treball de camp.

- El segon nivell és l'investigador principal de cada subprojecte. Aquest és el responsable de l'estudi en la seva zona, recollint i verificant els casos, fent de transmissor de la informació, dirigint la selecció de controls i coordinant els entrevistadors.
- El tercer nivell és l'equip director de l'estudi, format pel Dr. Jordi Almirall director del projecte, l'epidemiòleg de la unitat d'investigació i els set coordinadors generals. En aquest nivell es prenen les decisions del projecte, tant de caràcter científic com de tipus organitzatiu, i es realitza la coordinació tècnica i metodològica del treball de camp.

1. Inclusió dels casos

La detecció exhaustiva de tots els casos de PAC produïts durant el període del treball de camp en la població base és un aspecte important de l'estudi. Sense la identificació de tots els casos la validesa interna de l'estudi estaria compromesa per la possibilitat de produir-se un biaix de selecció. Serà important doncs anar comprovant que la dinàmica d'inclusió de casos sigui la esperada:

Núm. de casos observats \approx Núm. de casos esperats

El nombre de casos esperats es calcula a partir de la taxa d'incidència (1,62 casos /1000 habitants /any) aplicada a la població del centre d'atenció primària en funció del temps transcorregut de treball de camp. Una altra font de biaix de selecció és la inclusió de pacients sense PAC verdadera. Per evitar-ho l'investigador principal de cada subprojecte haurà de verificar que cada cas compleixi rigorosament els criteris diagnòstics definits. Finalment una altra font de biaix de selecció podrà ocórrer quan la participació (o taxa de resposta) en l'estudi sigui baixa, aspecte més freqüent en els controls que en els casos. La solució passarà en buscar estratègies que augmentin la participació, com per exemple, la involucració del metge de família en les citacions.

1.1 Inclusió exhaustiva de casos

Per assolir aquest requisit a cada subprojecte s'instaurarà un **SISTEMA DE VIGILÀNCIA** a partir de la col·laboració estreta i personalitzada de cadascun dels metges de família dels centres d'atenció primària participants. Els casos de PAC es produeixen bàsicament en tres àmbits: l'atenció primària, l'hospitalària i els serveis d'urgències. No obstant aquest sistema de cerca activa de pacients amb PAC es basa en què la majoria de subjectes amb una possible PAC contacte a curt o mig termini amb el seu metge de capçalera. Bé per a fer-se el diagnòstic i tractament complet, bé per a controlar la seva evolució, o simplement per a obtenir les receptes dels antibiòtics prescrits per altres facultatius.

Quan el nombre de casos observats sigui inferior als esperats començaran els problemes. De forma urgent caldrà buscar-ne els motius. El més probable és que es produeixi una infradeclaració de casos per part dels metges de família (desmotivació, cansament). També pot ser que se'ns escapin del nostre sistema de vigilància activa. O que existeixi una vertadera "epidèmia de salut" i tinguem una incidència de casos més baixa. Haurem de trobar la causa i els factors que han portat a produir-se per solucionar-los. En general, per fomentar el reclutament exhaustiu de casos es disposa de tres estratègies ja comprovades.

- 1) En primer lloc hi ha el contacte directe i setmanal amb els responsables de l'estudi a cada centre de salut, així com amb els metges de família. Se'ls hi demanaran les sospites clíniques de PAC hagudes, o se'ls hi recordarà que els han de reclutar per l'estudi.
- 2) La segona estratègia consisteix en realitzar reunions periòdiques amb tots els col·laboradors de l'estudi (professionals participants i metges de cada subprojecte). Aquestes reunions informaran de la marxa de l'estudi, faran copartípics a tothom dels problemes que vagin sorgint i corresponsabilitzaran de l'èxit del treball de camp.

Amb aquestes dues estratègies dutes a terme al llarg de l'any de treball de camp es pretén mantenir l'interès i la motivació dels professionals sanitaris en la declaració activa dels casos de PAC. Com hem dit, això és un aspecte clau per l'èxit de l'estudi.

- 3) La tercera estratègia consisteix en tenir especial cura amb la detecció dels casos diagnosticats en centres assistencials privats de l'àrea d'influència de l'estudi (mútues d'afiliació obligatòria o voluntària, despatxos, clíniques centres mèdics...). El coordinador general de cada subprojecte haurà de demanar la seva col·laboració, ja sigui participant activament en la declaració de casos o permetent la revisió periòdica dels seus registres de pacients. També és especialment important tenir accés i revisar periòdicament els registres d'ingrés dels serveis d'urgències dels hospitals de referència, públics i privats, doncs un bon nombre de casos, sobretot els més greus, inicia aquí la seva atenció mèdica. Finalment cal tenir en compte altres centres o hospitals situats fora de la nostra àrea d'estudi (per exemple, a les grans ciutats) però que atenen també els nostres pacients amb PAC.

1.2 Inclusió rigorosa de casos

Aquest requisit exigeix a l'investigador principal de cada subprojecte que, quan li arribi una sospita clínica de PAC, verifiqui que compleixi els criteris clínics, radiològics i evolutius definitoris de PAC. Aquesta qüestió pot semblar banal però és prou complexa.

- En primer lloc s'ha de comprovar el compliment dels criteris bàsics d'inclusió en l'estudi: que resideixi en l'àrea de la població base, estigui

inscrit al centre d'atenció primària i que tingui més de 14 anys. Si el nostre pacient compleix aquests criteris i es confirma com a PAC entra de ple en l'estudi i se li administrarà el qüestionari de factors de risc.

☞ **Atenció, perquè si el pacient NO està inscrit al centre d'AP, però resideix en l'àrea de la població base i es confirma que té una PAC, NO entra en l'estudi de factors de risc (no se li administrarà el qüestionari) però SI que es registrarà per conèixer la incidència de pneumònia. Per tant li haurem d'omplir el full *DADES DEL DIAGNÒSTIC, TRACTAMENT I SEGUIMENT DELS CASOS*.**

- En segon lloc cal tenir en compte que la sospita clínica de PAC consisteix en un judici mèdic subjectiu i variable d'un facultatiu a un altre. Si utilitzem judicis molt amplis obtindrem molts falsos positius que ens col·lapsaran l'estudi i els serveis assistencials. Pel contrari si sospitem els casos amb criteris massa estrictes podrem perdre aquells que, per exemple, tenen una presentació atípica. Per això s'ha elaborat una definició estandarditzada de sospita clínica de PAC que sigui alhora sensible i específica. Aquesta definició haurà de ser utilitzada per a tots els metges col·laboradors de l'estudi a fi d'evitar heterogeneïtat i variabilitat de judicis. A l'annex 2.1 es presenta aquesta definició. Cal fer arribar aquesta definició a tots els metges, per exemple en forma de quadre penjat a la consulta.
- En tercer lloc cal fer un estudi radiològic, en els 3 primers dies des del diagnòstic, de cada cas per confirmar que hi hagi una imatge compatible amb condensació pulmonar. Això comporta una possible sobrecàrrega dels serveis de radiologia de l'àrea de cada subprojecte i un autèntic repte organitzatiu dels investigadors principals. Aquests hauran de:
 - Recordar als capçaleres que sempre sol·licitin la radiografia de tòrax davant d'un cas de sospita clínica de PAC.
 - Informar als respectius radiòlegs de l'estudi i demanar la seva col·laboració donant preferència als nostres pacients.

Per als pacients, tot i les clares avantatges que això representa per la seva malaltia, l'estudi radiològic pot implicar força maldecaps. Sobretot si la febre és alta, el seu estat general està força afectat, o hi ha comorbiditat que dificulta la deambulació. Per tant, haurem de tenir a l'abast tots els mitjans necessaris per facilitar el transport dels pacients (ambulància i altres sistemes de transport finançat).

No podrà entrar cap cas de PAC a l'estudi si no té confirmació radiològica (directa o a través d'un informe mèdic), per molt evident que sigui des del punt de vista clínic.

En cas de que no hi hagi manera de poder-se fer l'estudi radiològic, exclourem al pacient de l'estudi i anotarem en els *motius d'exclusió* el codi corresponent.

- Finalment, cal verificar el compliment dels criteris evolutius, és a dir que l'evolució clínica o radiològica sigui compatible amb la de PAC. Aquest aspecte és important no només per a la confirmació diagnòstica de la PAC sinó també pel registre dels resultats clínics (objectiu 3.2 de l'estudi). Això exigeix que, per a que un pacient amb PAC pugui ser confirmat com a cas de l'estudi, ha d'haver-hi un seguiment evolutiu fins a la seva curació. Ja a la pràctica habitual s'acostumen a anar fent visites de control fins a l'alta clínica del pacient, i normalment es practica una radiografia al quart dia i als 21-30 dies del diagnòstic. Més d'un 20% dels casos de PAC inicialment sospitats són posteriorment descartats degut a la seva evolució clínica o radiològica a les quatre setmanes. Les causes més freqüents són bronquièctàsis, sinèquies pleurals, infeccions respiratòries agudes no pneumòniques. Si aquest és el nostre cas, retirarem el pacient de l'estudi indicant-ne sempre el motiu.

Amb tots aquests requisits, per definir un cas de l'estudi la pregunta que se'n desprèn és "En quin moment se li ha d'administrar el qüestionari de factors de risc?" La resposta és en el moment més proper a la confirmació de la sospita clínica amb l'estudi radiològic. És a dir, que no esperarem a la confirmació que ens doni l'evolució clínica i radiològica del pacient. Això comportarà que alguns casos (fins a un 20%) que se'ls hagi fet el qüestionari posteriorment hagin de ser eliminats, amb la corresponent pèrdua de temps i de diners. El motiu però això és que el qüestionari té nombroses preguntes referides a factors existents en el moment del diagnòstic o en els dies immediatament anteriors. Si retardem molt el qüestionari el pacient pot haver oblidat aquests factors (biaix de recordatori). En contraposició, es procurarà no fer l'entrevista al mateix dia del diagnòstic doncs l'afectació de l'estat general del malalt no ho permetria. El millor és fer-ho en dies successius, per exemple, al segon control radiològic que acostuma a fer-se al quart dia del diagnòstic.

El temps transcorregut des del diagnòstic fins a la realització del qüestionari en cap cas haurà de ser superior als 21 dies

Tota la informació sobre els signes que fonamenten la sospita clínica, la imatge radiològica i l'evolució del pacient es registrarà en el *full DADES DEL DIAGNÒSTIC, TRACTAMENT I SEGUIMENT DELS CASOS*. Inicialment el metge responsable del pacient, la seva infermera, o, en el seu defecte, l'entrevistador del subprojecte (a partir de la història clínica o de l'interrogatori amb el metge) haurà d'omplir aquesta informació. L'investigador principal haurà de verificar que totes les dades estiguin correctament complimentades.

Per últim, recordeu als metges de família que els casos dubtosos de PAC poden ser consultats al coordinador general de cada subprojecte; i que en darrer terme l'equip director disposa d'un comitè d'experts (dos internistes, un pneumòleg i un radiòleg) per a prendre la decisió diagnòstica final.

1.3 Participació elevada dels casos contactats

La taxa de resposta en els casos de PAC acostuma a ser molt alta ja que són els mateixos pacients els primers en beneficiar-se d'entrar en l'estudi (majors esforços diagnòstics, control més estret, protocols més acurats, etc.). Si un cas no vol contestar el qüestionari s'haurà d'indagar quins motius té, contrarestar-los i convèncer-lo que ho faci. Llegiu també el punt 3. *Realització de les entrevistes* per conèixer les estratègies que augmenten la participació. Si finalment no aconseguim que hi participi ho anotarem, com sempre, a *motius d'exclusió*.

Observeu que si el cas és mort en el moment de l'entrevista podrem administrar el qüestionari a un dels seus familiars o cuidadors.

2. Inclusió dels controls

El grup control es caracteritza per:

- Si els seus individus haguessin desenvolupat una PAC en aquell moment haurien estat seleccionats com a cas.
- Ha de ser representatiu de la població origen dels casos.
- Ha de tenir la mateixa oportunitat d'exposició als factors de risc que els casos.

Per tant, es tractarà de subjectes sense PAC i procedents també de la població adscrita al centre d'atenció primària. Per cada cas hi haurà un control.

Per augmentar l'eficiència de l'estudi els controls s'aparellaran als casos per les variables edat, sexe i centre d'atenció primària. Aquest aparellament es farà cada 3 mesos i a nivell grupal (*frequency maxing*), tal com indiquem a continuació.

- ❶ Cada investigador principal haurà de tenir accés als registres de la població adscrita de tots els centres d'atenció primària del seu subprojecte. La mínima informació que es necessita és el nom, els dos cognoms, l'adreça amb el municipi i el codi postal, la data de naixement, el sexe i el telèfon. La disponibilitat d'aquest accés als registres pot ser total (quan es disposen de tot el registre sencer), o parcial (quan es disposa solament d'algunes persones, per exemple 30 persones per cada decenni d'edat i sexe). Aquest últim cas és una bona solució quan tenim negatives o dificultats a l'accés dels registres. Les dades es podran tenir en suport magnètic (idealment), o en paper. Ens facilitarà molt la feina si a més tenim els registres ordenats per sexe i edat. És a dir, si primer hi ha els homes del més vell al més jove, i després hi ha les dones també de la més vella a la més jove.

Els llistats parcials de persones requereixen, però, una condició important: que les persones que ens donin siguin representatives de tota la població

adscriu. A vegades això és difícil d'obtenir perquè els registres segueixen algun ordre (sovint ni els mateixos administratius ho saben): noms de carrer, barri, unitats censals, cognoms, números de família.... Si no trenquem aquest ordre a l'hora de fer els llistats obtindrem un excés de gent, per exemple, que viu al mateix carrer o illa de cases, que té el mateix cognom o gent del mateix nucli familiar. Idealment les persones extretes del registres ho haurien de ser per processos de selecció aleatòria. Si no pot ser, però, podrem fer servir mètodes aproximats (agafar-ne 5 de cada 10; 5 de l'inici, 5 del mig i 5 del final de cada pàgina; etc.).

- ② Amb una periodicitat de temps de 3 mesos com a màxim (menys temps a l'inici i al final de l'estudi) recollirem tota la casuística de PAC reclutades en cada centre des de l'inici del treball de camp fins al moment. Després la tabularem segons els següents grups d'edat i sexe:

Grups d'edat	HOMES		DONES	
	Casos	Controls	Casos	Controls
15-34				
35-54				
55-69				
70 i més				
Total				

Ja que per cada cas necessitem un control, el nombre de casos obtingut dins de cada casella ens diu el nombre de controls que necessitem seleccionar. Així, idealment, cada tres mesos i, sobretot, al final de l'estudi hauríem de tenir exactament el mateix nombre de casos i controls en cada casella d'edat i sexe.

- ③ Un cop ja sabem el nombre de controls que necessitem seleccionar i les seves característiques d'edat i sexe, els haurem d'extreure dels llistats totals o parcials de la població adscrita al respectiu centre d'atenció primària. A fi de garantir de que els controls siguin escollits independentment de l'exposició, caldrà utilitzar mètodes aleatoris. Posem, per exemple, que en els darrers 3 mesos en una àrea bàsica de la nostra zona s'han produït 10 casos:

- 8 homes distribuïts en tres grups d'edat: 2 de 15-24 anys, 3 de 55 a 64 anys i 3 de 75-84 anys.
- 2 dones de 65-74 anys.

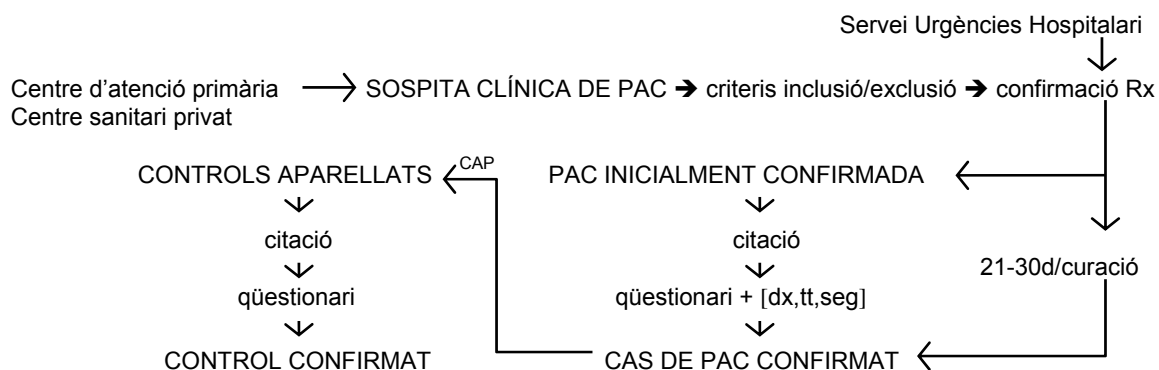
Això vol dir que necessitarem 10 controls amb aquestes característiques d'edat i sexe. Per seleccionar-los aleatòriament haurem de fer el mateix en cada grup d'edat i sexe. Aquí ho explicarem amb els dos controls de 15-24 anys. Si tenim un llistat de tota la població adscrita haurem d'extreure'n tots aquells de les mateixes característiques; suposem que en aquella àrea bàsica en surten 3000. Si tenim un llistat parcial només disposarem dels 30 homes que ens han donat de 15-24 anys. Tant si en tenim 3000 com si en tenim 30, nosaltres n'hem de seleccionar a l'atzar dos. Això vol dir que tots

els 3000 o els 30 han de tenir la mateixa probabilitat de sortir seleccionats per a l'estudi. En el cas del llistat de 3000 necessitarem dos números aleatoris de 4 dígit i que vagin del 0 al 3000; en el cas del llistat de 30 necessitarem dos números aleatoris de 2 dígit del 0 al 30. Hi ha diverses maneres d'obtenir aquests números aleatoris. Des de programes informàtics específics, fins a la taula de números aleatoris, el ràndom dígit de les calculadores de butxaca o el mètode sistemàtic (a partir del número aleatori escollir-ne 1 de cada 1500, o 1 de cada 15). Un cop obtenim els números aleatoris, seleccionem els controls i ja estem disposats per fer les entrevistes.

Recordeu de senyalar els controls seleccionats a fi d'evitar que tornin a ser seleccionats per l'estudi.

La unitat d'investigació epidemiològica responsable del projecte (IREC) supervisarà cada responsable de forma que es garanteixi la randomització dels controls.

Com podeu haver conclòs, mantenir tota aquesta dinàmica de treball en el dia a dia representarà, sens dubte, un esforç individual i col·lectiu molt important. L'esquema de tot l'entrellat podria ser el següent:



En cada moment s'haurà de tenir una relació molt estreta amb tots els centres d'AP, saber la seva situació en quan a casos observats en relació als esperats, i controlar l'estat de cadascuna de les persones contactades per a l'estudi. Per a tot això és summament útil que cada investigador principal tingui un registre de casos i de controls del seu subprojecte. Es tracta d'una base de dades senzilla on hi consta només la informació essencial per identificar els casos i controls, gestionar-los bé, fer l'aparellament periòdic, i facilitar tots els passos previs per a la realització de l'entrevista. A l'annex 2.2 es presenta el seu contingut. Idealment hauria d'estar informatitzada, per poder fer consultes ràpides, crear taules per grups d'edat i sexe, permetre imprimir sobres o etiquetes automàticament amb el nom i l'adreça, o enviar-la per correu electrònic. Es pot fer servir qualsevol base de dades (DBASE, Access) o full de càlcul (Excel).

3. Realització de les entrevistes

Tot el capítol següent es destina a aprofundir en els aspectes metodològics de la realització de l'entrevista. Aquí en direm els aspectes organitzatius.

L'entrevista de l'estudi està dirigida a administrar el qüestionari sobre factors de risc de PAC. Estimem que en farem un total 3888. La seva durada és d'aproximadament una hora. La farà personalment un entrevistador i directament a la persona seleccionada (cas o control). En el seu defecte, és a dir en cas de mort o discapacitat física o mental, es farà a un familiar o responsable d'aquest sempre i quan coneguim bé la persona. Observeu que un motiu d'exclusió de l'entrevista preveu que *"no es troba cap persona vàlida per a respondre"*. El lloc de l'entrevista pot ser en qualsevol de les següents possibilitats:

- 1) preferentment en el domicili dels subjectes (o en alguns controls fins i tot en el lloc de treball)
- 2) en el centre d'atenció primària
- 3) a l'hospital (si està ingressat)

Les persones que facin les entrevistes, hauran de tenir coneixements clínics, imprescindibles per fer el qüestionari (antecedents patològics, medicaments). Hauran de ser diplomats en infermeria o llicenciats en medicina. També és imprescindible que estiguin especialment entrenades en tècniques generals d'entrevista i en la realització específica del qüestionari. La seva formació s'haurà de fer de forma centralitzada mitjançant un curs a fi de garantir una recollida homogènia i fiable de la informació. A més, abans de l'estudi els entrevistadors han d'estudiar el qüestionari i les seves instruccions. A fi de familiaritzar-se amb la dinàmica del qüestionari és recomanable que l'apliquin a 8 o 10 persones, tal com pacients del centre d'AP. Qualsevol problema o dificultat ha de ser discutida amb l'investigador principal.

A part de la formació també és important que els entrevistadors siguin persones motivades, amb horaris flexibles, mobilitat geogràfica, i gran habilitat per tractar amb la gent.

Per dur a terme la realització de les entrevistes cal desenvolupar un **SISTEMA DE CITACIÓ** dels casos i controls. La citació és un punt clau de l'estudi perquè determina enormement la participació dels subjectes, sobretot dels controls. És fonamental doncs per a la validesa de l'estudi i la minimització del biaix de selecció.

❶ Com a passos preliminars a la citació caldrà fer tres coses bàsiques:

- 1- Informar a la persona sobre l'estudi.
- 2- Comunicar-li que ha estat seleccionat per entrar a l'estudi (tots els subjectes han de saber que participen a un estudi específic sobre PAC).

- 3- Especificar-li les coses concretes que voluntàriament li demanem que faci (fer el qüestionari).

En els casos aquests passos la majoria de vegades es faran **oralment**, per conversa directa amb el pacient quan està ingressat o reposant al seu domicili. El metge de capçalera, l'entrevistador o l'investigador principal els duran a terme. En els controls es farà inicialment per **trucada telefònica**. L'investigador principal de cada subprojecte haurà de buscar la persona encarregada de fer aquestes trucades telefòniques. En cas que la taxa participació en l'estudi baixi, una bona mesura per millorar-la és enviar una **carta** prèviament a la trucada telefònica. La carta haurà de tenir la capçalera del centre d'atenció primària, anar signada pel respectiu metge de capçalera i ser personalitzada (és a dir incloure el nom del subjecte). El seu contingut serà igualment els tres punts anteriors.

- ② El següent pas consisteix en obtenir la participació de la persona en l'estudi. Es farà durant la conversa que es mantingui amb el cas o durant el contacte telefònic amb els controls. No fa falta ressaltar la importància d'aquest moment, sobretot en els controls. En cas de que participi se'l citarà en un dia i una hora concrets a conveniència del subjecte. Aquesta darrera qüestió és clau: cal que nosaltres ens adaptem a l'horari del subjecte i no al revés, del contrari la participació ens baixarà en picat. Pels individus que no es disposi del número de telèfon se l'haurà de buscar a altres possibles fonts disponibles (informació de telefònica, familiars, veïns). En última instància, si no es troba el número de telèfon caldrà anar personalment al seu domicili.
- ③ En cas de rebuig de la persona seleccionada es demanarà al respectiu metge de capçalera que intervingui (directament o via telefònica) per impulsar la seva participació. Si tot i això no acaba participant anotarem les seves dades i el motiu de la no inclusió en l'estudi. Si és control, haurem de substituir-lo per un altre control de característiques semblants en quan a edat, sexe i centre de salut.

Tot aquest procés haurà de fer-se molt ràpid, sobretot en els casos, a fi de no allunyar-nos molt de la data del diagnòstic.

Un cop les entrevistes fetes caldrà recollir-les, la qual cosa estarà a càrrec del coordinador general de subprojecte. Aquest, a més, verificarà

- El diagnòstic de PAC dels casos.
- El compliment dels criteris d'inclusió.
- La informació recollida en els qüestionaris: les preguntes amb resposta en blanc, les inconsistències internes de les respostes i les codificacions fora de rang.

Només quan totes les comprovacions estiguin realitzades i la informació estigui correcta s'enviaran els qüestionaris a la Unitat de Recerca Epidemiològica i

Clínica (IREC) perquè s'inclogui a l'estudi. La remesa de qüestionaris es farà amb una periodicitat relativament curta i idealment amb un sistema segur (certificat o missatger). Tota la informació serà gravada en suport magnètic per part d'una empresa especialitzada. La base de dades resultant anirà passant per diversos controls de qualitat (addicionals als realitzats pels investigadors principals).

D'acord amb la legislació vigent, el tractament de les dades (proporcionades voluntàriament per cada subjecte participant) serà completament confidencial i anònim. En cap cas es recollirà informació que identifiqui directament l'individu ja que només s'utilitzaran codis identificatius obtinguts a partir d'algoritmes predeterminats (inicials de nom i cognoms, codi de subprojecte i de centre i número correlatiu de l'estudi).

PROCEDIMENTS PER A L'ENTREVISTA

Introducció

És imprescindible que els entrevistadors que apliquin el qüestionari ho facin de la mateixa manera, i per tant, és de gran importància que la lectura d'aquest manual es realitzi amb molta atenció. La informació ha de ser exacta i completa, de manera que el contingut no resulti esbiaixat, és a dir, que les dades recollides reflecteixin la realitat de la forma més fidel possible. Tots els entrevistadors de tots els subprojectes han de seguir els mateixos criteris a l'hora de fer el qüestionari. Altrament la comparació entre subprojectes no seria possible.

L'entrevistador és una persona molt valuosa en l'equip d'investigació. Les dades que es recullin seran la primera matèria amb la qual s'arribarà als resultats de l'estudi.

1. Paper dels enquestadors

Les funcions bàsiques de l'entrevistador són formular les preguntes del qüestionari, anotar les respostes, codificar-les i aclarir els dubtes als enquestats. Destaquen també les següents funcions:

FIABILITAT

Les respostes obtingudes depenen de com són exposades les preguntes. Perquè les dades recollides mitjançant el qüestionari siguin fiables, és a dir, el més aproximades possible a la realitat, l'enquestador ha de ser absolutament objectiu i no ha d'introduir biaixos o diferències en la seva actuació vers les diferents persones entrevistades.

Per tal d'aconseguir-ho, és fonamental que a CADA enquesta segueixi les CONDICIONS ESTÀNDARD per a l'entrevista, que repeteixi de manera entenedora i SEMPRE IGUAL el text de les preguntes i que OBSERVI i entengui els dubtes que li plantegen els enquestats.

REGISTRE ACURAT

L'altra font de distorsions de la realitat pot venir del registre incorrecte d'allò que ha estat ben preguntat. És bàsic omplir de manera absolutament fidedigna, exacta i precisa les respostes, com també la comprovació de les anotacions i codificacions. Tot allò que s'escriu ha de fer-se amb lletra del tot llegible.

INCREMENT DE LA TAXA DE RESPOSTES

Per a l'èxit de l'estudi és molt important aconseguir el màxim nivell de participació o resposta. Això és especialment important al nostre medi, ja que hi ha una certa tendència a rebutjar les enquestes. L'enquestador és la persona fonamental per augmentar les taxes de resposta mitjançant la correcció al moment de presentar-se, la capacitat de convèncer de l'interès de l'estudi i el desenvolupament correcte de l'enquesta.

FACILITACIÓ DE LA PARTICIPACIÓ ALS INCAPACITATS

L'enquestador ha de tenir l'habilitat d'entrevistar gent incapacitada. Sovint s'utilitza el familiar o el responsable per a obtenir les respostes però tendeixen a respondre per l'interessat de manera rutinària. Aconseguir la participació de la persona incapacitada és doncs important no sols pels resultats de l'estudi, sinó també perquè permet parlar a les persones incapacitades de la seva salut. Així, sense perdre de vista la manera HOMOGÈNIA de procedir, la paciència, alçar una mica més la veu en preguntar...etc., formen part de la realització correcta de l'enquesta. En els casos de grans incapacitats (defecte de la parla, demència senil...) es farà l'enquesta a la persona més pròxima que en tingui cura.

2. Primer contacte amb l'entrevistat

Com hem dit en el capítol anterior, prèviament a l'entrevista es realitzarà un contacte telefònic o personal per informar de l'estudi i anunciar la selecció de l'individu per a fer l'entrevista i per citar-lo en un dia i hora concret. En cas de rebuig, intervindran els metges de capçalera respectius per encoratjar la participació de les persones seleccionades.

El primer contacte amb l'entrevistat S'HA DE FER PERSONALMENT. És el moment més important per a obtenir una bona col·laboració de l'entrevistat. Durant aquest primer contacte, s'ha de:

- Comprovar l'exactitud de les dades de selecció del subjecte a entrevistar.
- Comprovar la identitat de l'entrevistat.

En tot cas, és necessari presentar-se de manera explicitada tant a l'entrada del domicili com en preguntar al veïnat o la porteria. És important oferir una carta "oficial" d'identificació de l'entrevistador en el moment de la presentació.

PRESENTACIÓ

Tant en el moment en què obrin la porta del domicili corresponent, com en qualsevol ocasió en què es demani informació al veïnat o la porteria, s'haurà de començar de la següent manera:

"Bon dia/Bona tarda, sóc _____ metge/infermera del centre d'atenció primària _____. Tal com vam quedar per telèfon, vinc a fer-li l'enquesta de l'estudi sobre el tractament i la prevenció de les pneumònies que estem realitzant al _____ (MOSTRAR CARTA)"

De la bona presentació i de la capacitat de convèncer de la utilitat en la participació de l'enquesta, depèn en moltes ocasions el consentiment dels enquestats. En aquest sentit és fonamental insistir en els següents aspectes:

- És un estudi del seu centre d'atenció primària, amb la col·laboració directa del seu metge de capçalera. Es forma part d'un gran estudi multicèntric que abasta la totalitat dels Països Catalans (segons qui sigui l'entrevistat es pot canviar Països Catalans per Catalunya, València,...).
- El tema són les pneumònies en el nostre centre d'AP.
- La finalitat és la millora de la prevenció i tractament de la pneumònia.
- De la resposta de TOTS els subjectes escollits depèn la validesa de l'estudi
- Es pot proposar la realització de l'enquesta per una data més convenient per a l'entrevistat, si no s'ha fet cita prèvia per telèfon. De totes maneres cal recordar que és un dret de l'entrevistat el no voler participar en l'estudi (tant si té raó com si no la té). Si després d'insistir en diverses explicacions la persona no vol respondre, li donarem les gràcies per haver-nos atès i ens acomiadarem educadament.

QUI POT RESPONDRE

Tota persona seleccionada per entrar a l'estudi ha de respondre al qüestionari. Aquestes persones han de complir els criteris d'inclusió detallats en els primers capítols d'aquest document. Recordeu que queden exclosos els subjectes desplaçats o no adscrits al centre d'AP estudiat i els menors de 15 anys.

Si durant l'entrevista es descobreix que el subjecte presenta de manera evident i certa algun dels criteris d'exclusió NO prosseguir amb el qüestionari. Per aturar l'entrevista podrem fer dues coses segons la situació establerta:

- Explicar a l'entrevistat el problema: " *Em sap greu però vostè és/presenta la característica _____, lo que és una contraindicació per poder fer-li el qüestionari. Moltes gràcies pel seu interès i la seva col·laboració*".

- En situacions delicades podrem continuar amb el qüestionari i acabar-lo quan creguem adient.

En tot cas sempre caldrà COMUNICAR-HO AL COORDINADOR DE L'ESTUDI.

Com ja hem dit, en el cas de persones amb grans incapacitats (defecte de parla, etc.), es faran les preguntes a la persona més pròxima que en tingui cura o que en sigui responsable (familiar o no) referint-les a la persona incapacitada. El decidir si una persona pot o no respondre per sí sola és una habilitat que caldrà aplicar ràpidament a l'inici de l'entrevista. Igualment és important controlar que el familiar o el responsable estiguin capacitats per respondre, es a dir, que coneguin en suficient detall a la persona incapacitada.

SUBSTITUCIONS DELS CONTROLS

A la persona seleccionada com a control se li faran fins a tres trucades telefòniques o visites al domicili en hores diferents. Si després de la tercera no se la troba, aquesta persona és substituïda per una altra amb les mateixes característiques (centre d'AP, grup d'edat i sexe).

3.Instruccions per als enquestadors

Les instruccions que es faciliten a continuació tenen un motiu lògic i el no compliment pot suposar, en ocasions, desviacions importants de la informació recollida i la conseqüent invalidació de les enquestes realitzades.

1. Cada pregunta del qüestionari té uns objectius específics que cal conèixer d'antuvi. Cada qüestió preguntada utilitza unes idees, conceptes o situacions que en general tothom entén però a vegades no, i a vegades de manera diferent. Per a evitar problemes de comprensió i de diversitat de conceptes (respostes fiables) hem fet definicions de cadascun dels conceptes que preguntem. Aquestes definicions consten en lletra petita al mateix qüestionari. S'han de tenir presents en el moment de l'entrevista, tant per formular correctament les preguntes com per registrar les respostes o aclarir dubtes a l'entrevistat. Per a realitzar els qüestionaris necessitem doncs tenir un bon coneixement previ del que anem a preguntar.

2. Al principi de moltes preguntes hi ha una referència al **període de temps** que correspon a la pregunta o bateria de preguntes. Per tal de facilitar la seva contesta es pot mostrar un **calendari** que caldrà portar a sobre.

3. S'ha d'aconseguir una resposta per a cadascuna de les preguntes, excepte les no procedents. Si alguna pregunta **no fos contestada** s'han d'assenyalar els

motius. Cal codificar correctament les no procedents i les no contestades d'acord amb les instruccions de cada pregunta.

4. Les possibilitats de resposta no sap/no contesta, **NS i NC**, s'han d'utilitzar al menys possible. Un percentatge molt elevat d'aquest tipus de respostes poden anul·lar una enquesta.

5. S'ha de respectar rigorosament l'ordre de les preguntes del qüestionari.

6. Finalment, no es pot introduir cap variació en l'enunciat de les preguntes. Si una persona no entén una pregunta, cal repetir-la literalment i sols en últim cas li donarem explicacions del que volem preguntar.

7. És essencial que les dades recollides ho siguin en circumstàncies estrictament comparables entre tots els entrevistadors. Això es complirà si:

- El coneixement i el compliment de les instruccions del manual en la realització de l'entrevista és homogeni per a totes les entrevistadores.
- No es produeixen errors sistemàtics deguts a la manera com es realitza l'entrevista.

PREGUNTES QUE ELS ENTREVISTATS ACOSTUMEN A FER

Després d'haver donat la informació inicial, és possible que durant o a la fi de l'entrevista els entrevistats facin preguntes sobre l'estudi. Cal contestar solament el que preguntin, ja que en cas contrari, pot confondre o avorrir l'entrevistat.

Algunes de les preguntes que poden fer són:

Sobre què és l'estudi?

És un estudi sobre les pneumònies i els factors que afavoreixen la seva aparició.

Per què servirà la informació que es recull?

Les conclusions que s'obtinguin dels resultats d'aquest estudi podran ésser utilitzades per a la prevenció i tractament de les pneumònies a nivell de la població general.

Per què m'han escollit?

Vostè ha estat seleccionat a l'atzar a partir del registre de persones del centre d'atenció primària, o perquè ha patit una pneumònia i el seu metge l'ha enviat al centre on fem l'estudi.

Qui li ha donat el meu nom?

El seu nom l'hem aconseguit de les llistes del centre d'atenció primària.

La informació que recullen és confidencial?

S'han desenvolupat procediments per a garantir que les dades recollides no puguin ser associades amb els entrevistats. Les seves respostes es barregen amb les de la resta dels entrevistats i els resultats es presenten en forma de percentatges i totals.

(L'entrevistador té l'obligació de mantenir la confidencialitat i de no divulgar noms, comentar fets o revelar opinions de gent que hagin estat entrevistats a persones no vinculades a l'estudi)

Quines malalties s'estudien?

Totes les pneumònies.

Quan durarà aquest estudi?

Es recollirà informació durant tot un any.

4. Tipus d'errors i tècniques d'entrevista

L'èxit d'una entrevista depèn en una gran part de l'entrevistador. Perquè la persona entrevistada ens doni una informació fiable i d'acord amb la realitat, hem d'utilitzar una sèrie de tècniques d'entrevista que ens ajudaran a contrarestar certs errors que es produeixen tant per errades comeses per l'entrevistador com per part de l'entrevistat.

ERRORS RELATIUS A L'ENTREVISTAT

- Els entrevistats poden sentir-se poc identificats amb l'estudi que estem realitzant, i, per tant, donar-nos informació incompleta o deformatada perquè no han prestat l'atenció suficient ni hi han dedicat el temps necessari. Per a pal·liar aquest efecte hem de motivar l'entrevistat i informar-lo de la importància de l'estudi que estem portant a terme i que depèn de la seva participació i de l'exactitud de la informació que li estem demanant. Si l'entrevistador mostra interès i convicció, influirà en la disposició que tingui l'entrevistat.
- Generalment a l'inici de l'entrevista, tant l'entrevistat com l'entrevistador senten ansietat. Per a "trencar el gel" algun comentari sobre el temps o sobre qualsevol tema neutral permet a l'entrevistat estar més relaxat.
- Si l'entrevistat refusa participar, s'haurà d'intentar convèncer-lo que l'estudi i la seva participació són d'una gran importància. L'estratègia a seguir és la d'escoltar les raons per les quals no vol participar i donar-hi resposta. Algunes d'aquestes raons vénen a continuació:

Recordi que el participant sempre té raó. No contradigui les seves opinions i tracti de donar raons positives per a la seva participació en l'estudi (per

exemple. "les seves opinions i experiències són una aportació molt valuosa perquè es pugui fer una prevenció a nivell de la població general").

No es prengui el rebuig com quelcom personal. Les raons que la majoria de vegades expliquen el rebuig fan referència a l'entrevistat: no està interessat, no disposa de temps, poca confiança en l'estudi, etc.

- No disposar del temps necessari. Torni a repetir-li quant temps es necessita per a la realització de l'entrevista (aproximadament 1 hora). En el cas que s'hi torni a negar, quedi amb ell per un altre dia que disposi de més temps.

- No creure en la veracitat de l'estudi. Tornar a donar la informació d'on es fa l'estudi i de quins organismes s'ocupen de la seva execució. En cas extrem, tingui a mà el número de telèfon del coordinador perquè l'informant el pugui utilitzar. Asseguri's que l'entrevistat sap per qui preguntar i el nom de l'estudi.

- No voler contestar algunes preguntes. Algunes preguntes poden ésser considerades per algun dels entrevistats com una intromissió en la seva intimitat. Aquesta sensació pot evitar-se si llegeix les preguntes d'una manera "professional", sense vacil·lacions a la veu i sense que mai no precedeixi a cap pregunta una afirmació de la mena "ara li faré una pregunta que és una mica personal". Garanteixi novament la confidencialitat de totes les dades que proporciona l'entrevistat. Expliqui-li que vostè ha de fer totes les preguntes ja que totes són importants. Si continua refusant, marqui aquesta pregunta com a rebutjada i continuï l'entrevista.

- Donar informació no rellevant per a l'estudi. Es pot trobar amb entrevistats que donen informació que no ha demanat o que fan comentaris molt extensos. Cal evitar aquesta mena de conversació mantenint un to professional a l'entrevista. Si es troba una persona que divaga o que s'entreté en comentaris irrellevants, no dubti a interrompre-la i repetir-li allò que vol saber de forma educada ("si li sembla bé podríem comentar això al final de l'entrevista", "aquesta informació que m'està donant no podem recollir-la aquí, ja que la majoria són preguntes tancades"; i continuar amb la pregunta següent). Recordi que la persona que ha de conduir l'entrevista per arribar als objectius desitjats és vostè, no l'entrevistat.

ERRORS RELATIUS A L' ENTREVISTADOR

- Mostri interès pel que li estan responnent. Si està cansat o avorrit, l'entrevistat perdrà interès en allò que està contestant. L'entrevistat se sentirà reconfortat si se sent escoltat, millor encara si no fem cap judici de valor, motiu pel qual se sentirà còmode i confiat.

- No anticipi les respostes amb els seus propis pensaments. Intenti evitar fer inferències i comentaris sobre les coses que digui l'entrevistat. Per tant, posi molta atenció a no donar per suposades algunes respostes de l'entrevistat.

- Un factor que pot influir molt en la qualitat de la informació recollida és el temps del qual disposi l'entrevistador. Per tant, és molt important que tant l'entrevistat

com l'entrevistador disposin d'aquest temps. Si interromp l'entrevistat abans que hagi acabat de donar una resposta, especialment si està dubtant de quina resposta donar, pot desmotivar-lo i provocar respostes ràpides poc fiables. Anar molt de pressa donarà la impressió que vostè no està realment interessat en el que està explicant. Si va massa lent, les persones ràpides i decidides perdran l'interès o s'avorriran. No intenti anar ràpid perquè l'entrevistat sembli cansat de l'entrevista.

- Una de les conseqüències de l'avorriment creat per la repetició de les entrevistes, o de la falta de temps i de la conseqüent precipitació de l'entrevistador al final de l'entrevista, és el fet de forçar una resposta. En altres situacions l'entrevistador percep que les preguntes que fa en principi ofereix moltes respostes, però l'entrevistat pot no percebre-ho així i sentir-se limitat a triar poques respostes o només una.

Per exemple: "pren el vi en un vas de 200 cc?" A l'entrevistat li serà més fàcil dir que sí que no pas que no.

Aquest és l'efecte anomenat acquiescència: a l'entrevistat li és més senzill afirmar el que li diuen que oposar-s'hi, malgrat que no s'avingui amb la realitat. Aquest efecte es dona més quan l'entrevistat està cansat (per tant, passa més quan s'està acabant l'entrevista que al principi) i quan a l'entrevistat li és difícil decidir-se per una de les opcions o donar una resposta concreta. Hem de tenir present que si l'entrevistat dubta és perquè està fent un esforç. És més "sospitosa" la persona que contesta ràpidament a totes les preguntes.

Caldrà evitar el cansament i l'avorriment o el quedar-se sense temps a les seccions finals controlant el temps i portant una dinàmica àgil de l'entrevista. Caldrà però no accelerar les preguntes ni precipitar les respostes deixant que l'entrevistat pensi la resposta concreta sense pressions. Mai forçar una resposta o induir a l'afirmació positiva de les preguntes.

- Adequar-se al nivell d'educació de l'entrevistat. No fer preguntes complicades a persones que les entendran més ràpidament si es formulen en un llenguatge més senzill.

- S'ha comprovat en diverses investigacions que l'ansietat i l'avorriment inhibeixen el record de fets que han de ser recollits en les entrevistes. En canvi un estat emocional alegre millora la memòria. L'amabilitat i cert sentit de l'humor milloren la relació que s'estableix amb l'entrevistat i, per tant, la qualitat de la informació. S'ha d'adoptar una ACTITUD CORDIAL PERÒ PROFESSIONAL A LA VEGADA.

LA MANERA DE FER PREGUNTES per part de l'entrevistador serà, en general:

➤ **NEUTRA.** Vostè ha de tenir una actitud neutral amb els entrevistats, mantenint una actitud d'acceptació. No influeixi en les respostes.

- **NO MOSTRI CAP EXPRESSIÓ** de satisfacció, sorpresa o rebuig davant les respostes de l'entrevistat. Exemple: no donar respostes de la mena "tant vi beu?", fer gesticulacions amb la cara, etc. S'ha comprovat en diverses investigacions que es produeixen canvis en les respostes de l'entrevistat com a resultat de les verbalitzacions i gestos d'assentiment o rebuig per part de l'entrevistador. Aquest efecte és l'anomenat Greenspoon.
- **PREGUNTES DEDICADES A INDAGAR:** són les preguntes que van destinades a recollir més informació en termes més específics. Aquest tipus de pregunta no ha d'esbiaixar la resposta de l'entrevistat; per tant també han de ser neutres.

Algunes de les tècniques d'indagació són:

- Expressió d'interès i comprensió. Per exemple: dir "*això mateix!*" "*mm*" expressen que l'entrevistador vol rebre més informació.
- Una pausa expectant.
- Repetir la pregunta, tal volta no s'ha entès.
- Repetir la resposta de l'entrevistat. Generalment s'evoca més informació.
- Un comentari o pregunta neutra. Exemple: "*Què vol dir exactament?*" "*Podria ser més precís?*" "*Sí, però permeti'm que li torni a preguntar...*" "*Alguna cosa més?*"

Si obté, com a resposta a una pregunta que ha formulat, un "no sé" esperi's un moment, ja que possiblement l'entrevistat estigui pensant encara en la resposta. Si li sembla que no ha entès la pregunta, torni a fer-la-hi.

5. Lloc on es fa l'entrevista

En els casos de pneumònia i sempre que l'estat del malalt ho permeti es farà l'entrevista al centre d'AP, per exemple aprofitant una visita de control. Si està ingressat podrà fer-se a peu de llit de la sala hospitalària. Si no fos possible, s'aprofitarà la visita per concertar dia i hora per acudir a realitzar-la en el propi domicili. Els controls caldrà entrevistar-los en el seu propi domicili. Alternativament es podem convidar a venir al centre d'AP, sempre i quan no baixi la seva participació.

Eviti la presència d'altres persones

L'entrevistat se sent més tranquil si és solament l'entrevistador qui escolta les seves respostes.

Localització

Segui ENFRONT de l'entrevistat, no al costat, ja que si aquest va llegint les coses que vostè anota o les preguntes que li farà, i posarà menys atenció en el que ha de contestar. De front podrà tenir el màxim contacte visual de l'entrevistat i la seva atenció màxima.

Comoditat

Col·loqui's de la manera més còmoda possible. Suggerixi a l'entrevistat una postura i ofereixi-li la màxima comoditat.

6. El comiat

Demostri a l'entrevistat la seva estima per l'ajuda que ha prestat a l'estudi. Mencioni que la seva col·laboració ha estat de gran ajuda. El comiat no ha de ser bruscat. Pot fer una altra vegada algun comentari sobre el temps o qualsevol altre tema poc rellevant. Estigui preparat per a contestar preguntes sobre l'estudi, quan s'acabi l'entrevista. Molts entrevistadors s'adonen que saben menys del que els agradaria.

RESUM

Totes les tècniques exposades pretenen assolir els objectius següents:

1. Que l'entrevistat estigui disposat i preparat per a donar una bona informació - MOTIVANT-LO, CREANT UN CLIMA RELAXAT, ADAPTANT-SE AL SEU NIVELL D'EDUCACIÓ.
2. Que s'aconsegueixi una informació completa - INDAGANT.
3. Que no s'influeixi en les respostes que dona l'entrevistat: FENT PREGUNTES NEUTRES, NO EXPRESSANT EMOCIONS, ACCEPTANT QUALSEVOL MENA DE RESPOSTA, NO ANTICIPAR NI SUPOSAR RESPOSTES, NO DONAR OPCIONS DE RESPOSTA.

RECORDI: SIGUI PACIENT AMB L'ENTREVISTAT, DONI-LI TEMPS PERQUÈ ESTRUCTURI LA INFORMACIÓ QUE ENS HA DE DONAR.

ADOPTI UNA ACTITUD CORDIAL, PERÒ PROFESSIONAL

ESTRUCTURA I ORGANITZACIÓ DEL QÜESTIONARI

El qüestionari està estructurat en cinc grans seccions:

- I. **Antecedents mèdics:** ingressos previs, exploracions fetes el darrer any, infeccions respiratòries altes, antecedents de PAC i antecedents patològics.
- II. **Hàbits medicamentosos.**
- III. **Condicions mèdiques actuals:** pes i talla, salut bucal i vacunacions
- IV. **Hàbits tòxics:** tabac i alcohol.
- V. **Condicions de vida:** estat civil, nombre de persones amb qui conviu, contacte amb nens, animals domèstics, nivell d'estudis i condicions del treball.

Una característica bàsica del qüestionari és que les respostes són tancades i cada opció està codificada. Els codis converteixen tota la informació de l'estudi en números sobre els quals basarem els nostres resultats de l'estudi a partir de la seva anàlisi estadística. Cada resposta possible està descrita en lletra petita juntament amb el seu codi. Haurem d'anotar els codis de les respostes a les caselles respectives, generalment situades a la dreta de la pregunta. Per exemple: SEXE 1.Home 2.Dona. En les preguntes com edat, nombre de dies, data de naixement, etc. cada número té una casella destinada: Quina és la seva alçada? cm.

Cada pregunta només admet UNA resposta. Tothom haurà de respondre totes les preguntes, excepte aquelles que es salten perquè no procedeix donar una resposta (es deixen en blanc).

També és molt important escriure amb BONA LLETRA, del contrari la persona que enregistri la informació farà errors i alentirà la seva feina.

Com hem dit abans, per maximitzar la fiabilitat de la informació cada pregunta del qüestionari té la definició del concepte a que ens referim. Aquestes definicions consten en lletra petita al mateix qüestionari. A més, les paraules claus de cada pregunta, aquelles que contenen el concepte que es pregunta, consten **en negreta**.

Caldrà fer especial atenció a situacions especials:

- ✓ Quan no sap la resposta, no la recorda o no la vol contestar: normalment ho anomenem com "no sap/no contesta" (NS/NC) i es codifica omplint la o les caselles amb **9**. Quan la pregunta és sobre una data posarem 15 si no recorda el dia i 06 si no recorda el mes; en el pitjor dels casos si no recorda l'any posarem el **2002** o les dos últimes

xifres **02** si només disposem de dues caselles. Amb això evitem que en la base de dades de l'estudi l'any 2000 es confongui amb la pregunta en blanc (00), o que l'any 1999 es confongui amb el NS/NC (99).

- ✓ Quan la pregunta no correspon a la situació de la persona: normalment la deixarem en blanc (no hi posarem 9s).

Una altra cosa a tenir en compte és el període de temps que fa referència cada pregunta. Per exemple, als ex-fumadors se'ls hi demana més detalls si fa menys de 3 mesos que van abandonar el tabac; les preguntes sobre consum d'alcohol es refereixen a l'últim any així com les d'exploracions mèdiques i les d'hàbits medicamentosos; les infeccions respiratòries tenen preguntes per l'últim any i per l'últim més; els antecedents patològics no tenen temps especificat; etc. Aquest període de temps està subratllat en l'anunciat de les preguntes. El temps de referència a recordar es conta des del moment de l'entrevista pels controls, i pels casos des del moment del diagnòstic de PAC. Com hem dit al capítol anterior per facilitar el record és de gran ajut mostrar un calendari a l'entrevistat i fixar les dates del temps referit.

Finalment podreu observar que al llarg del qüestionari hi ha preguntes amb els rerefons ombrejat. Es tracta d'aquelles variables relacionades amb els criteris d'inclusió i exclusió: ingressos previs, càncer, ADVP, VIH, convivència amb més de 10 persones i treball en centre sanitari.

1er. FULL: DADES DEL SUBJECTE I DE L'ENTREVISTA

Aquesta informació estarà en un primer full apart del qüestionari. Això evita desapropiar l'imprès del qüestionari en els casos que aquest no es faci i estalvia despeses. Caldrà però no barrejar diferents fulls amb diferents qüestionaris, pe. unint-los mitjançant una grapa.

El codi d'identificació és la variable identificadora del subjecte, juntament amb les inicials del nom i cognoms. El codi d'identificació està format per 4 números:

- ☞ el codi de subprojecte, tal i com s'indiquen en el mateix qüestionari
- ☞ el codi d'ABS: serà definit per l'investigador principal de cada subprojecte assignant un número correlatiu a cada centre d'AP de la seva zona
- ☞ el número d'identificació: també serà definit per l'investigador principal. Haurà de ser un número correlatiu, seguint l'ordre cronològic de la inclusió (o exclusió) de l'estudi. No ha d'haver-hi cap número d'identificació repetit.
- ☞ el codi de 1=cas 0=control

A continuació posarem el nostre codi d'entrevistador, definit també per l'investigador del subprojecte. Serà a partir d'aquest número que controlarem la feina feta per cada entrevistador i la corresponent remuneració que haurà de

tenir. La informació referent a la persona entrevistada ja la sabrem d'antuvi i caldrà comprovar que sigui correcta.

Finalment, omplirem les dades de l'entrevista. No oblideu la data de l'entrevista ni l'hora d'inici. Si la persona s'exclou de l'estudi (després de 3 intents com a mínim) poseu especial èmfasi en codificar acuradament el motiu.

A peu de pàgina hi ha un espai per anotar les observacions que vulgueu fer en qualsevol moment de l'entrevista.

I. ANTECEDENTS MÈDICS

Pregunta 1: Recordar la definició d'ingrés hospitalari: cal haver estat a l'hospital almenys dos dies.

Pregunta 2: Quan preguntem el temps en mesos de la darrera exploració, procurarem també ser el més acurats possibles.

Preguntes 3 i 4: Les infeccions respiratòries (IRA) altes són molt importants en l'estudi. Les preguntes exigeixen un esforç recordatori, pel que procurarem facilita'ls-hi i els hi deixarem temps. Diferencieu bé que a la pregunta 3 demanem per les IRA de repetició i el període de recordatori és 1 any. Mentre que a la pregunta 4 demanem qualsevol tipus d'IRA (de repetició o no) el darrer mes.

Pregunta 6: Inclou un llarg llistat de malalties, generalment cròniques, de les quals volem saber les que pateix el subjecte. Al ser cròniques comporta que no es curen o desapareixen, la persona les té més o menys controlades des del moment del diagnòstic. En concret es pregunta si algun cop a la vida algun metge li ha dit que patia la malaltia. En determinades patologies això no és suficient, ja que moltes persones creuen tenir malalties que realment no tenen, i a l'inrevés, desconeixen les malalties que tenen. En aquestes preguntes la validesa de les respostes es molt qüestionable i per això incloem una definició operativa de cada malaltia. Observeu que algunes només requereixen confirmar que el pacient tingui símptomes clínics típics de la malaltia, altres requereixin haver-se fet alguna prova diagnòstica, i altres fins i tot requereixen algun tipus de document o informe mèdic que ho confirmi. El fet de fer l'entrevista domiciliària ens ho facilitarà molt. Cal doncs llegir-se d'antuvi les definicions, aprendre-se-les i aplicar-les. En situacions de resposta poc fiable i de manca de documentació mèdica NO es poden consultar fonts d'informació alternatives (històries clíniques). Ho haurem d'aclarir únicament amb el subjecte.

Per cada antecedent patològic que tingui el pacient demanarem l'any del diagnòstic. En preguntar els antecedents patològics hem d'usar un vocabulari popular i no medicalitzat. Per exemple a una senyora de 70 anys serà millor preguntar-li si algun cop el metge li ha dit que "patia del cor" que no d'"insuficiència cardíaca". Anar amb professionalitat quan es preguntí sobre TBC, epilèpsia, Alzheimer, càncer, drogues endovenoses i VIH, ja que són malalties socialment mal vistes.

II. HÀBITES MEDICAMENTOSOS

Pregunta 7: Es tracta de recollir quin dels fàrmacs de la llista pren o ha pres el subjecte el darrer any de manera regular o periòdica. Com que la majoria són tractaments crònics aquesta condició de regularitat no és problema. Aquest apartat és d'una especial dificultat pels entrevistadors, sobretot no mèdics, per identificar el medicament que el subjecte diu i registrar-lo al corresponent apartat del qüestionari o pel contrari rebutjar-lo. A més l'entrevistat té sovint dificultats importants per dir el nom dels medicaments que pren o els detalls de dosi, pauta i temps del consum. Per recollir-ho de la manera més fidel possible en primer lloc no li preguntarem pel nom del fàrmac sinó per les seves respectives indicacions generals, utilitzant també un llenguatge popular. Per exemple, no demanarem si pren inhibidors del Ca⁺, sinó si pren medecines per a la tensió o per a la circulació o pel cor. Seguidament li preguntarem el nom del medicament i, si creiem dubtosa la resposta utilitzarem tots els recursos disponibles per registrar-ho correctament. El més eficaç és simplement DEMANAR-LI LA CAPSA dels medicaments que pren. Cal prendre's tot el temps que sigui necessari.

Un cop tinguem el nom del medicament es recull:

- el nom comercial (escrit amb bona lletra)
- la dosi per unitat presa en mg
- la pauta en forma de nombre de preparats per setmana
- la durada acumulada anual en setmanes
- si l'ha pres o no la darrera setmana

Quan el consum del medicament sigui habitual però de manera irregular caldrà registrar el terme mitjà.

Per l'oxigen caldrà fer una mitjana acurada de les hores diàries del seu consum, encara que els pacients diguin que l'utilitzen a demanda.

A l'annex 2.3 presentem un llistat dels principis actius i els noms comercials dels medicaments que demanem. No és un llistat exhaustiu o molt actualitzat, però serveix. Caldrà tenir aquest annex sempre present, especialment pels ansiolítics benzodiazepínics i els antibiòtics.

Recordeu que pel consum d'antibiòtics el període de record no és un any sinó 3 MESOS, que la dosi en mg en les penicil·lines equivaldria als milions d'unitats internacionals, que la pauta és en preparats per dia, que la durada és en dies i que hem d'especificar la data d'inici de la darrera presa.

Caldrà anar amb compte amb els preparats comercials amb multiplicitat de fàrmacs (registrant-los cadascun al seu apartat), i assegurar la fiabilitat en la gent gran o de baix nivell cultural.

III. CONDICIONS MÈDIQUES ACTUALS

Pregunta 9 i 10: Referent al pes i a la talla cal posar el més aproximadament possible el que la persona recordi. Si no ho sap, li podem suggerir que es pesi i

es talli en el moment si ho pot fer a casa, altrament pot fer-ho en una farmàcia i que ens ho comunicui posteriorment.

Preguntes 11-17: Aquestes preguntes estan dirigides a detectar la "boca sèptica".

Preguntes 18-19: Observeu com la vacuna de la grip es refereix al darrer any, mentre que la del pneumococ, *haemophilus* i altres es refereixen a alguna vegada en la vida.

IV. HÀBITS TÒXICS

Tabac: És aconsellable donar la definició de "fumar" a tots els entrevistats, doncs cada persona té una idea diferent del que significa ser fumador. No donar un sentiment de culpabilitat als fumadors amb la manera i el to en què es fan les preguntes sobre tabac. Cal anar indagant en ordre cronològic i fer les preguntes sistemàticament. Faciliteu el record per ajustar al màxim les dates i les quantitats. Les preguntes sobre fumador passiu són també importants.

La durada del temps en cada període de l'hàbit tabàquic es pot expressar o a partir dels anys de les dates d'inici i acabament del període o a partir de les corresponents edats que tenia el subjecte.

D'acord amb la definició de fumar, els fumadors "de cap de setmana" que fumin en total 7 o més cigarretes s'han de registrar. Per exemple, si fumen 1 paquet i mig entre dissabte i diumenge haurem de repartir aquesta quantitat per la resta de dies de la setmana: 4 o 5 cigarretes al dia.

Les **preguntes 26-27** són pels fumadors passius i sols es faran als que no han fumat mai (per tant queden també exclosos els exfumadors).

Alcohol: Són un tipus de pregunta delicades, bé perquè les persones no saben quantificar les begudes alcohòliques que prenen o bé perquè poden amagar un consum excessiu d'alcohol. Actuar de la manera més neutra possible per no influenciar la resposta.

La finalitat de les preguntes és 1) classificar els subjectes segons la freqüència del consum, i 2) l'obtenció dels grams d'alcohol consumits per setmana. Aquest últim es divideix en els dies entre setmana (excloent tot el divendres) i els dies del cap de setmana (incloent tot el divendres). A l'hora de posar la quantitat d'alcohol consumida cal tenir en compte el tipus de beguda i la grandària del vas o copa.

V. CONDICIONS DE VIDA

Pregunta 32: Entenem que les persones que conviuen són les que viuen plegades en el context d'un habitatge habitual.

Pregunta 40: L'exposició a substàncies al llarg de la vida laboral requereix també un esforç recordatori important. A aquestes alçades del qüestionari a més el cansament pot ser notable i pot produir-se el fenomen de l'aquiescència.

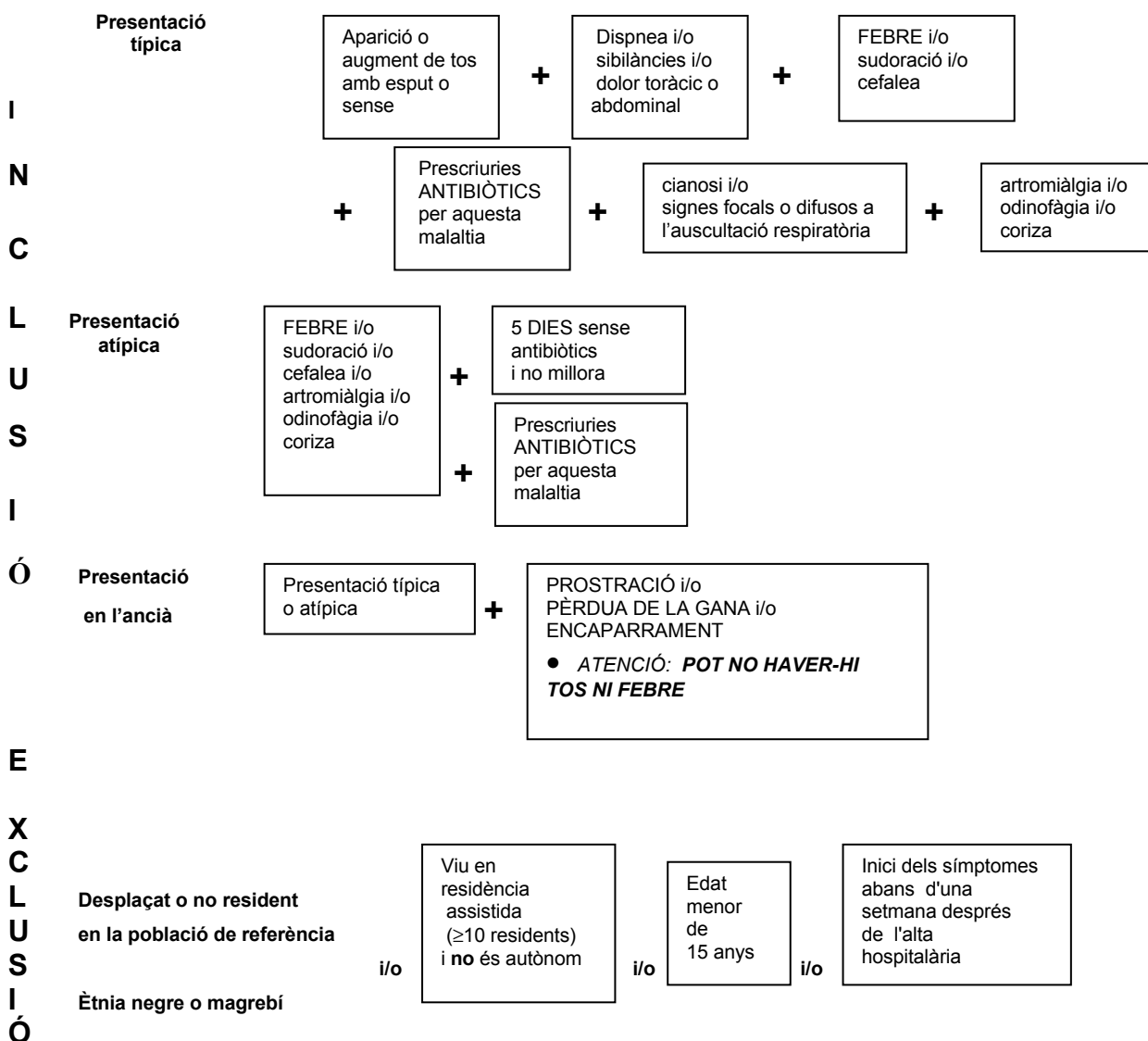
El llistat de productes i professions referents a cada substància ens ajudarà a identificar i classificar els agents ocupacionals a que estan exposats els entrevistats. La pregunta "durant quants anys" pot tenir problemes en codificar exposicions curtes de mig any. Recordeu que menys de 6 mesos es registra com a 0 anys i entre 6-12 mesos com a 1 any.

La pregunta "quants anys fa de l'últim contacte" vol dir el temps que fa des de que ja no hi està exposat. Per tant, si encara hi està en contacte cal posar-hi un zero.

ANNEX 3.1. DEFINICIÓ CLÍNICA DE CAS DE PAC

PAC= infecció aguda del tracte respiratori inferior, per la que prescriuríem antibiòtics, associada o no a signes focals nous en l'examen físic toràcic i amb troballes radiològiques noves suggerents d'infiltrat pneumònic.

• criteris de sospita clínica dels casos de pneumònia:



• Altres situacions que s'han d'incloure en l'estudi:

1. Pacients ja diagnosticats de PAC i tractats prèviament amb antibiòtics.
2. Pacients amb pneumònia resolta o en fase de resolució.
3. Pacients que únicament es visiten per demanar receptes d'antibiòtics per una PAC diagnosticada a un centre privat o qualsevol altra lloc.
4. Pacients automedicats amb antibiòtics
5. Els pacients que no compleixen els criteris mínims (veure quadres) de PAC típica i que el metge creu que li hauria de donar antibiòtics aconsellem que esperi 5 dies abans de prescriure'ls.

• Altres exclusions:

Pneumònia aspirativa o química TBC activa Bronquièctàsis Sinèquies pleurals Atelèctàsis. Tots ells són diagnòstics que podrien haver estat inicialment diagnosticats com a PAC però l'evolució clínica-radiològica hauria demostrat una altra patologia.

ANNEX 3.3. FÀRMACS I NOMS COMERCIALS PREGUNTATS A L'ESTUDI.

N-acetilcisteïna: Fluimucil oral 200 mg.

Ac. acetilsalicílic: AAS 500 mg, 100 mg; Adiro 500 mg, 200 mg; Aspiinfantil 125 mg; Aspirina 500 mg; Aspirina sup 1000 mg; Aspirina infantil 125 mg; Aspirina infantil sup 300 mg; Aspro 324 mg, 500 mg; Biontop 500 mg; Calmantina 500 mg; Casprum Retard 665 mg; Codalgina Retard 300 mg; Dulcipirina 500 mg; Helver Sal 500 mg; Mejoral Infantil 125 mg; Okal Infantil 125 mg, 500 mg; Orravina 125 mg, 250 mg, 500 mg; Rhonal 500 mg; Salicilina 500 mg; Saspryl 200 mg, 500 mg; Superaspidin Adultos 500 mg; Tromalyt 300 mg.

Corticoides orals:

Betametasona: Celestone Oral 0,5 mg; Celestone Oral gotas got 0,5/ml.

Cortisona: Altesona 25 mg.

Deflazacort: Dezacort 6 mg, 30 mg; Zamene 6 mg, 30 mg.

Dexametasona: Artrosone 0,5 mg; Decadran oral 0,5 mg; Dexametasona Alonga 1 mg.

Fludrocortisona: Astonin Merck 0,1 mg.

Fuocortolona: Ultralan Oral 5 mg, 20 mg.

Fluprednisolona: Selectren oral 4 mg, 16 mg.

Hidrocortisona: Hidroaltesona 20 mg; Oralsone 1,5 mg, 2,5 mg.

Metilprednisolona: Urbason 4 mg, 8 mg.

Parametasona: Cortidene Monodosis 6 mg; Triniol Oral 12 mg.

Prednisolona: Dacortin H 5 mg; Normonsona 5 mg.

Prednisona: Dacortin 2,5 mg, 5 mg, 30 mg; Prednisona Alonga 5 mg, 10 mg, 50 mg.

Triamcinolona: Ledercort 8 mg.

Corticoides inhalats:

Beclometasona, dipropionat: Becl asma aer 50 g/inhal; Becl rino aer 50 g/inhal; Becotide aer 50 g/inhal.

Digoxina: Digoxina Boehringer 0,25 mg; Digoxina Liade 0,25 mg; Lanacordin 0,25 mg; Lanacordin sol 0,25 mg/5ml.

Amiodarona: Amiodarona Berenguer Infale 200 mg; Ortacrone 200 mg; Trangorex 200 mg.

Inhibidors dels canals del calci:

Diltiazem: Dinisor 60 mg; Dinisor Retard 120 mg; Masdil 60 mg; Masdil Retard 120 mg.

Nifedipina: Adalat 5 mg, 10 mg, 20 mg; Adalat Retard 20 mg; Cordilan 10 mg, 20 mg; Cordilan Retard 20 mg; Dilcor 10 mg; Dilcor Retard 20 mg, 30 mg; Nifedipina Salvat 10 mg.

Nimodipina: Admon 30 mg; Nimotop 30 mg.

Benzodiazepines:

- Acció llarga:

Bromazepam: Lexatin

Camazepam: Albego

Clorazepat dipotàssic: Nansius 5 mg, 10 mg; Tranxilium "5", "10", "15"; Tranxilium 50 50 mg.

Clordiazepòxid: Huberplex 5 mg, 10 mg, 25 mg; Librium 5 mg, 10 mg, Normide, Omnalio

Diazepam: Calmaven 5 mg; Diaceplex Simple 5 mg, 10 mg; Diazepam Elmu 5 mg, 10 mg;

Diazepam Normon 5 mg; Diazepam Leo 2 mg, 5 mg; Diazepam Prodes 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg;

Drenian 5 mg, 10 mg; Sico relax 5 mg; Stesolid microènemes 5 mg, 10 mg; Valium 5 mg, 10 mg.

Flunitrazepam: Rohipnol 2 mg.

Flurazepam: Dormodor 30 mg.

Nitrazepam: Mogadon 5 mg, Nitrazepan prodes, Pelson, Serenade

Pinazepam: Duna

Prazepam: Demetrin

Clobazam: Clarmyl, Clopax, Noiafren

Ketazolam: Marcen, Sedotime

Halazepam: Alapryl

Quazepam: Quiedorm

- Acció curta

Lorazepam: Divial 1 mg, 2 mg; Donix 1 mg, 5 mg; Idalprem 1 mg, 5 mg; Lorazepam Medical 1 mg, 5 mg; Noctamid 1 mg, 2 mg; Orfidal Wyeth 1 mg; Piralone 2 mg; Placinoral 2 mg; Sedizepan 1 mg.

Oxazepam: Adumbran 10 mg; Aplakil 10 mg, 20 mg; Psiquiwas; Sobile 15 mg.

Temazepam: Dasuen

Triazolam: Halcion

Clotiazepam: Distensan

Lormetazepam: Loramet 1 mg, 2 mg; Noctamid, Sedobrina 1 mg.

Alprazolam: Trankimazin

Benzazepam: Tiadipona

Loprazolam: Somnovit

Midazolam: Dormicum

Brotizolam: Sintonal 0,25 mg.

Antagonistes dels receptors H2:

Cimetidina: Aliveg 200 mg; Cimetidina Efarmes 200 mg; Cimetidina Gamir 200 mg, 400 mg; Cimetidina Inexfra 200 mg; Cinulcus 200 mg, 400 mg; Duogastriol 200 mg, 400 mg; Fremet 200 mg, 400 mg, 800 mg; Gastro H2 Lesvi 200 mg, 400 mg; Mansal 200 mg, 400 mg; Tagamet 200 mg, 400 mg, 800 mg.

Famotidina: Brolin 20 mg, 40 mg; (Nota: Totes les especialitats de famotidina tenen dosi de 20 i 40 mg); Cronol; Divergin; Dispromil; Fagastril; Famulcer; Fanox; Fibonel; Gastrion; Gastrodomina; Gastropen; Huberdina; Ingastril; Invigan; Muclox, Nulcerin; Rubacina; Tairal; Tameran; Tamin; Tipodex; Ulcetrax; Ulgarine.

Nizatidina: Distaxid 150 mg, 300 mg.

Ranitidina: (Nota: tots els preparats tenen dosi de 150 i 300 mg) Coralen; Quantor; Ran H2; Ranidin; Ranilonga; Ranix; Ranuber; Rubiulcer; Tanidina; Terposen "300"; Toriol; Zantac.

Omeprazole.

Alcalins:

Antibiòtics:

Penicil·lines:

Fenoximetilpenicil·lina: Calcipen 300.000 UI; Penilevel 600.000, 1.000.000, 2.000.000, 5.000.000, 10.000.000 UI; Penilevel 250 mg.

Benzilpenicil·lina benzatina: Benzetacil 600.000, 1.200.000, 2.400.000 UI; Cepacilina 600, 1.200; Peniroger Retard 1.200.000, 2.400.000 UI; Provipen Benzatina 1.200.000 UI.

Benzilpenicil·lina potàssica: Unicilina potàssica 1.200.000 UI.

Benzilpenicil·lina procaïna (Penicil·lina G): Aqucilina 600.000 UI; Farmaproina 600.000, 1.200.000 UI; Fradecilina 600.000 UI; Penicilina G procaïna Antibiótics 1.200.000 UI; Provipen procaïna 1.200.000 UI.

Benzilpenicil·lina sòdica: Cidan Cilina; Cilipen; Liademicyn; Penibiot; Penicilina G Sòdica Klari; Penilevel; Peniroger; Sodiopen; Unicilina.

Ampicilina:

Amoxicil·lina, Amoxiclav: Actimoxi; Acuotricina; Agerpen; Amitron; Amoflamisan; Amox; Amoxaren; Amoxi Gobens; Amoxibacter, Amoxicilina Davur, Amoxicilina Farmiberia, Amoxicilina Ibys, Amoxicilina Liberman, Amoxicilina Sabater, Amoxidel, Amoximedical, Amoxipen, Amoxyvinco, Apamox, Ardine, Axibiot, Bimoxi, Bioxidona, Bolchipen, Borbalan, Brondix, Cidanamox, Clamoxyl, Co amoxin, Dacala, Damoxicil, Diacibrone, Dobriciclin, Edoxil, Eupen, Halitol, Hortepulmo Antibiótico, Hosboral, Inexbron, Maxiampil, Mediamox, Metifarma, Morgenxil, Moxipin, Novagcilina, Olmopen, Precopen, Raudopen, Recefril, Reloxyl, Remisan, Riotapen, Salvapen, Suamoxil, Superpeni, Teramox, Tolodina, Wassermox.

Cloxacil·lina: Anaclosil, Landerclon, Orbenin.

Cefalosporines orals

Ceftriaxona:

Cefotaxima:

Cefuroxima:

Ceftacidima:

Cefonicida:

Cefixima:

Cefadroxil: Cefadroxilo Clariana, Cefadroxilo Sabater, Cefroxil, Duracef.

Cefalexina: Bioporina forte, Cefadina, Cefalexgobens, Cefalexina Antibióticos, Cefalexina Ibys, Cefalexina Karif, Cefalexina Lafsa, Cefalexina Llorente, Cefalexina Medix, Cefalival, Cefalorex, Cefamiso, Cefibacter, Ceporex, Cilicef, Defaxina, efemida, Janocilin, Kefloridina, Lexincef, Libesporal, Sporol, Sulquipen, Talinsul, Torlasporin, Ultralexin.

Cefradina: Cefral, septacef, Velocef.

Cefaclor: Ceclor.

Macròlids

Eritromicina, etilsuccinat: Bio Exazol ES, Eritogobens, Eritomicina Estedi, Ery Max, Pantomicina, Pantomicina ES, Pantomicina Forte.

Claritromicina: Bremon, Klacid, Kofron.

Roxitromicina: Alborina, Macrosil, Rotramin, Rulide.

Clindamicina

Josamicina

Azitromicina

Aminoglicòsids

Gentamicina: Alcomicin, Biogen Cusí, Biomargen, Genoptil, Genta Gobens, Gentalodina, Gentamedical, Gentamicina Andalucía Farmaceutica, Gentamicina Cepa, Gentamicina Hubber, Gentamicina Llorente, Gentamin, Gentamival, Gentamorgens, Genticina, Gentisum, Gevramycin, Hosbogen, Nuclogen, Quintamicina, Rexgenta, Spectroback, Supragenta.

Tobramicina: Tobra Gobens, Tobra Laf, Tobradistin, Tobramicina Derly, Tobrex.

Amikacina

Quinolones

Acid pipemídic: Galusan, Nuril, Urisan, Uropipedil.

Cinoxacina: Nofrin

Ciprofloxacina: Baycip, Ceprimax, Cetraxal, Ciprofloxacino, Ciprofloxacino Bictner, Cunesin 250-500, Rigoran, Septocipro, Tam, Velmonit.

Norfloxacina: Amicrobin, Baccidal, Esclabin, Espeden, Nalion, Norfloxacina Inkey, Noroxin, Senro, Uroctal, Vicnas.

Ofloxacina: Surnox, Tarivid

Levofloxacina

Grepafloracina

Altres

Altres β -lactàmics: Imipenem

Aztreonam

Tetraciclina

Doxiciclina

Vancomicina

- **Antivírics:** Aciclovir

ANNEX 4

**Qüestionari sobre factors de risc de PAC
i dades del diagnòstic, tractament i seguiment dels casos**

PNEUMÒNIES ADQUIRIDES A LA COMUNITAT A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA **ESTUDI SOBRE FACTORS DE RISC**

IDENTIFICACIÓ	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	subprojecte	codi ABS	núm. identificació
			1.Cas 0.Control

ENQUESTADOR

Codis de subprojecte:
1=Cat.Est 2=Cat.Oest 3=Cat.Sud 4=Cat.Centre 5=Mallorca 6=Menorca 7=València 8=Andorra.

Centre d'AP que li correspon:.....Metge:.....

PERSONA ENTREVISTADA

NOM I COGNOMS:..... INICIALS
nom cogn1 cogn2

DATA DE NAIXEMENT / / SEXE 1.Home 2.Dona

ADREÇA:.....MUNICIPI:.....

CP TELÈFON

ENTREVISTA

Inici de l'entrevista: data / / hora :

En cas de no realització de l'entrevista (≥3 intents) especifiqueu el motiu

- 1-Sospita de PAC sense poder-se confirmar radiològicament
- 2-Edat<15 anys
- 3-Subjecte no resident a l'àrea de l'estudi
- 4-Subjecte no enregistrat a l'ABS
- 5-No localitzat (abans del període d'inici de l'estudi): errors administratius, canvi de domicili
- 6-Control mort (els casos NO s'exclouen)
- 7-No present per motiu de salut, hospitalitzat
- 8-No present per altres motius: personals, laborals, oci
- 9-Present però es nega a contestar
- 10-No es troba persona vàlida per respondre
- 11-Pneumònia nosocomial
- 12-Pneumònia aspirativa
- 13-PAC descartada al seguiment: TBC activa
- 14-PAC descartada al seguiment: bronquièctasis
- 15-PAC descartada al seguiment: atelectàsies infectades o no
- 16-Raça negra o magrebí
- 17-Altres ☞especificar:.....

En cas de que el motiu de no realització de l'entrevista sigui 5, 7, 8, 9 o 10 s'ha de fer igualment l'apartat de dades del diagnòstic, tractament i seguiment si es tracta d'un cas.

Relació de qui respon amb la persona seleccionada

- 1-És la mateixa persona
- 2-Marit/muller
- 3-Fill/a - Pare/mare
- 4-Altra

Motiu per no respondre la mateixa persona
1-Mort 2-Discapacitat mental 3-Malaltia o discapacitat física 4-Altres

Observacions:.....

I. ANTECEDENTS MÈDICS

1. Ha estat **ingressat** en un hospital alguna vegada en els darrers cinc anys?

Ingrés hospitalari=estada d'almenys 2 dies

1=Sí → En cas afirmatiu: nombre d'ingressos que ha tingut
2=No

data de l'últim ingrés? / / NS/NC=99/99/99

2. En el darrer any ha estat sotmès a les següents **exploracions**?

1=Sí 2=No 9=NS/NC

- Exploració del

nas o de la gola si 1 → quants mesos fa (99=no sap quan)

=qualsevol maniobra-exploració que pugui alterar la barrera de les defenses o afavorir l'entrada de gèrmens.
No inclou el dentista ni l'ús del depresor.

- Broncoscòpia..... si 1 → quants mesos fa (99=no sap quan)

- Gastroscòpia..... si 1 → quants mesos fa (99=no sap quan)

- S.nasogàstrica..... si 1 → quants mesos fa (99=no sap quan)

- Anestèsia general. si 1 → quants mesos fa (99=no sap quan)

= Inclou exploracions complementàries amb sedació.

3. En el darrer any, ha **repetit més d'un cop** alguna **infecció respiratòria alta**, com ara refredats, sinusitis, infeccions del coll o dels bronquis?

=inclou Rinitis no infecciosa (alèrgica, fèbre del fenc), Sinusitis, Refredat comú, Amigdalitis purulenta, Faringitis, Laringitis, i Tràqueo-Bronquitis aguda.

1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1: indiqui el nombre d'episodis que ha tingut

alguna d'aquestes infeccions ha estat

una amigdalitis purulenta?

purulenta=amb plaques de pus

1=Sí 2=No 9=NS/NC

4. Durant el mes anterior a {CONTROL} l'entrevista | {CAS} el diagnòstic de PAC | ha patit alguna **infecció respiratòria alta** (de repetició o no)?

1=Sí → En cas afirmatiu: indiqui quants dies fa del darrer episodi

2=No

9=NS/NC

alguna d'aquestes infeccions ha estat

una amigdalitis purulenta?

purulenta=amb plaques de pus

1=Sí 2=No 9=NS/NC

5. Ha patit alguna **pneumònia** al llarg de la seva vida? Si és cas s'exclou l'actual.

1=Sí → En cas afirmatiu: indiqui si li van practicar radio de tòrax per a confirmar la pneumònia, l'any en què la va patir i si va estar ingressat o no.
 2=No
 9=NS/NC {per ordre cronològic de més antiga a més actual}

Confirmació radiològica Any de la PAC Ingrés hospitalari?
 1=Sí 2=No 9=NS/NC 02=NS/NC 1=Sí 2=No 9=NS/NC

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANTECEDENTS PATOLÒGICS

6. Algun cop el metge li ha dit que vostè patia d'alguna de les següents **malalties**?

Diabetis o "sucre a la sang" 1=Sí → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC
 2=No tractament 1=Sense tractament farmacològic
 9=NS/NC 2=Antidiabètics orals
 3=Pren o prenia insulina
 9=NS/NC

Insuficiència cardíaca 1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC
 Requereix tenir clínica i/o tractament: inclourem tots els pacients que presentin clínica de dispnea i edemes i/o requereixen cardiotònics i/o diürètics. Inclou també la insuficiència cardíaca compensada.

Té alguna vàlvula del cor malament? 1=Sí 2=No 9=NS/NC
 =Valvulopatia aòrtica o mitral declarada pel pacient (no requereix informe mèdic).
 → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

Malaltia arterial coronària 1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC
 =Angina de pit o IAM

Bronquitis crònica
 Cal confirmar la definició clínica: Presència de tos amb expectoració durant més de 90 dies l'any -encara que no siguin seguits- i durant més de dos anys consecutius, sempre que aquests símptomes no siguin secundaris a una malaltia específica de l'arbre bronquial o dels pulmons.

1=Sí 2=No 9=NS/NC → En cas afirmatiu: any del diagnòstic 02=NS/NC

tipus 1=Simple (sols tos i expectoració)
 2=Amb hipersecreció (>30cc/dia = 1vas de vi ple)
 3=Amb sibilàncies ("pitus")
 4=Mixte (2 i 3 alhora)
 9=NS/NC

Se li ha diagnosticat MPOC amb les proves de bufar? 1=Sí
 ins.resp.crònica obstructiva diagnosticada per PFR segons pacient o informe mèdic 2=No
 9=NS/NC

En l'últim any té o ha tingut algun episodi de **tos nocturna o a l'esforç, o de sibilàncies ocasionals, durant un refredat o també a l'esforç?**

1=Sí 2=No 9=NS/NC → En cas afirmatiu, té asma diagnosticat? 1=Sí 2 No 9=NS/NC
Ha d'haver-hi informe mèdic.

→ Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

Altres malalties respiratòries cròniques diagnosticades

=Enfisema diagnosticat, bronquièctasis, informe mèdic amb malalties intersticials cròniques (asbestosi, silicosi,...), etc.

1=Sí 2=No 9=NS/NC → En cas afirmatiu, any del diagnòstic 02=NS/NC

Especificar: _____

Tbc pulmonar no activa

Infecció tuberculosa, incloent la tbc pleural, diagnosticada per tuberculina positiva i en fase no bacil·lfera (curada o en fase de curació). Interessa recollir tant les Tbc actuals com les antigues ("taca al pulmó" o "aigua a la pleura").

1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, any de la darrera infecció tuberculosa 02=NS/NC

Neuropatia:

1=Sí 2=No 9=NS/NC

NS/NC=02

Epilèpsia o convulsions..... → Si 1, any de l'última crisi

=epilèpsia o crisis comicials tant pel coma produït com pel tractament seguit. No es requereix informe mèdic, sols l'afirmació a preguntes com "algun cop ha tingut convulsions?" o "pateix o ha patit d'epilèpsia?".

Parkinson..... → Si 1, any del diagnòstic

Entitat clínica caracteritzada per tremolor, rigidesa muscular, lentitud de moviments o bradicinèsia i alteracions dels reflexos posturals. A aquesta definició s'inclou la malaltia i la síndrome secundària a altres processos.

M.neuromuscular debilitant → Si 1, any del diagnòstic

Esclerosi lateral amiotròfica, Paràlisi bulbar progressiva, Esclerosi múltiple.

Afectació parells craneals.. → Si 1, any del diagnòstic

Demència, Alzheimer..... → Si 1, any del diagnòstic

AVC (de tot tipus, inclòs transitori).... → Si 1, any del diagnòstic

Malaltia digestiva:

Clínica de RGE (acidesa, vòmits, digestions pesades, cremor al coll o a la boca de l'estomac, "cor agre")

1=Sí 2=No 9=NS/NC

→ Si 1, any inici clínica 02=NS/NC

Hèrnia hiatal. 1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

Diagnòstic per clínica de reflux gastroesofàgic + trànsit i/o esofagoscòpia ("papilla o gomes").

Úlcus..... 1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

D'estòmac o duodè. Requereix clínica típica (dolor epigàstric postprandial d'evolució a brots) i confirmació diagnòstica (trànsit G-D o gastroscòpia).

Malaltia crònica del fetge (excepte pedres a la vesícula) 1=Sí 2=No 9=NS/NC

La nostra definició requereix el diagnòstic per: biòpsia hepàtica, o elevació crònica (més d'un any) de transaminases, o patró bioquímic de colestatís, o d'insuficiència hepàtica, o ecografia i/o gammagrafia hepàtica suggestives d'hepatopatia crònica.

→ Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

Li han dit que és portador del virus de l'hepatitis B o C?

1=Sí (B o C) → Si 1 o 2, any del diagnòstic 02=NS/NC
2=Si, però no sap quin tipus d'hepatitis
3=No
9=NS/NC

Insuficiència renal crònica 1=Sí 2=No 9=NS/NC

→ En cas afirmatiu: any del diagnòstic 02=NS/NC

Ha estat sotmès a diàlisi? 1=Si 2=No 9=NS/NC

Malaltia psiquiàtrica, depressió o "dels nervis".. 1=Sí 2=No 9=NS/NC

→ Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

1=Sí 2=No 9=NS/NC

02=NS/NC

Extirpacions: amígdales..... → Si 1, any de l'extirpació

adenoides o carnots.. → Si 1, any de l'extirpació

Algún cop vostè ha estat diagnosticat d'un càncer o tumor maligne?

Inclou totes les neoplàsies hematològiques (limfomes, leucèmies, mieloma, plasmocitoma solitari), així com les de pell (melanomes, espino i baso-cel.lulars)

1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, any del diagnòstic 02=NS/NC

Digui de quin tipus o a quin lloc el té / l'ha tingut:

Durant el darrer any vostè ha estat tractat per aquesta malaltia? 1=Sí 2=No 9=NS/NC

→ Si 1, quin tractament ha rebut?

1=Sí 2=No 9=NS/NC

Radioteràpia

Quimioteràpia

Intervenció quirúrgica

Tract. simptomàtic, cures pal.liatives

Altres (agents hormonals, corticoides, immunoteràpia,...)

En el darrer any ha pres drogues per via endovenosa?... 1=Sí 2=No 9=NS/NC

→ En cas afirmatiu, any inici presa 02=NS/NC

Vostè és portador del virus de la immunodeficiència humana? 1=Sí 2=No 9=NS/NC

→ En cas afirmatiu, any del diagnòstic 02=NS/NC

Actualment pateix alguna altra malaltia, o incapacitat física, mental o d'algun òrgan que no li haguem preguntat?

1=Sí → Si 1, si us plau, especifiqui quina és: Any del diagnòstic 02=NS/NC
2=No

II. HÀBITS MEDICAMENTOSOS

7. De la següent llista de medicaments, quins ha pres **regular o periòdicament** en el darrer any?

Entrevistador: **Demani la capsula** del medicament per comprovar que la informació que dona és correcta.

<u>Nom genèric</u>	<u>Nom comercial</u>	<u>Dosi per unitat en mg</u>	<u>Pauta:</u> nº comprimits, gotes, vials, o <u>preparats/setm</u>	<u>Durada:</u> nº setmanes durant <u>tot l'any</u>	<u>Preses durant</u> <u>1 setm.abans</u> <u>entrev./PAC?</u> <u>1=Si 2=No</u>
N-acetil cisteïna		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per als bronquis, per a estovar el moc					
Ac. acetilsalicílic		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per a baixar la febre, per al dolor, la grip, el reuma, el mal de cap, per a prevenir l'infart o l'embòlia cerebral					
Corticoides: orals		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per al reuma (artritis, artrosi), l'asma, l'ofec, l'al·lèrgia					
 inhalats (micrograms)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digoxina		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amiodarona		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per al cor, per a l'ofec, per a l'arrítmia, per a les taquicàrdies					
Diürètics		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per a orinar, per a la tensió, pel al cor, per a les cames inflades					
Aminofil·lines		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per als bronquis, per a l'ofec, per a l'asma					
Inhibidors del Ca+		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per a la tensió, per a la circulació					
Ansiolítics benzodiazepínics		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per a dormir, per als nervis, per a tranquil·litzar, per a relaxar muscles					
Anti H2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines per l'úlceres d'estómac, per alteracions digestives					
Alcalins		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preguntar: Medecines pel mal d'estómac, cremor, úlceres, etc...					

Oxigen 1=amb vas humidificador
 2=sense vas humidificador
 3=no sap si amb o sense
 4=no n'utilitza

mitjana d'hores diàries
 presa durant 1 setm.abans entrev/PAC 1=Sí 2=No

Aerosols sense càmera 1=Sí 2=No especificiqui'ls: Quants pufs/dia? 1=Sí 2=No
 presa durant 1 setm.abans entrev/PAC

Corticoides 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Salbutamol 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Ipratropi 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Salmeterol 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Salformoterol 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

No sap nom 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Aerosols amb càmera inhalatòria? 1=Sí 2=No especificiqui'ls: Quants cops/dia? 1=Sí 2=No
 presa durant 1 setm.abans entrev/PAC

Corticoides 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Salbutamol 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Ipratropi 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Salmeterol 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

Salformoterol 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

No sap nom 1=Sí 2=No → 1=Sí 2=No

8. Consum d'antibiòtics en els tres mesos abans de {CONTROL} l'entrevista
 {CAS} el diagnòstic de PAC

<u>Nom genèric</u>	<u>Nom comercial</u>	<u>Dosi</u> <u>en mg</u>	<u>Pauta:</u> <u>nº comp/dia</u>	<u>Data inici</u> <u>(de la darrera presa)</u> <u>(NC=99/99/99)</u>	<u>Durada</u> <u>nº dies</u>
Penicil·lines		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalosporines		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altres β lactàmics		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Macròlids		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aminoglicòsids		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quinolones		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altres		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III. CONDICIONS MÈDIQUES ACTUALS

9. Quants quilos pesa vostè (sense sabates ni roba)? Kg (999=NS/NC)

10. Quina és la seva alçada (sense sabates)? cm (999=NS/NC)

11. L'ha visitat el dentista en el darrer mes? 1=Sí 2=No 9=NS/NC

12. Li sagnen les genives fàcilment, quan es raspalla les dents o en menjar ?

(almenys li sagnen 1 cop/setmana)

1=Sí 2=No 9=NS/NC

13. Ha tingut un flemó (se li ha inflat la galta) en el darrer mes? 1=Sí 2=No 9=NS/NC

14. Li han caigut totes les dents (edèntul)?

1=Sí → Si 1, passar a pregunta 17

2=No → Si 2: 15. Li molesten les dents en contacte amb la

dolçor, l'escalfor o en mastegar?..... 1=Sí 2=No

16. Se li belluguen les dents?..... 1=Sí 2=No

17. Utilitza pròtesi dental? 1=Sí → En cas afirmatiu, de quin tipus? 1=Fix

2=No

2=Removible
3=Ambdós

VACUNACIONS:

18. En el darrer any ha esta vacunat contra la grip?

1=Sí 2=No 9=NS/NC → Si 1, quants mesos fa de la darrera vacunació (0= <1mes)

19. Alguna vegada li han posat alguna de les següents vacunes?

- del Pneumococ 1=Sí → En cas afirmatiu, any que li van posar (00=2000
2=No 02=NS/NC
9=NS/NC

- de l'Haemophilus 1=Sí → En cas afirmatiu, any que li van posar (00=2000
2=No 02=NS/NC
9=NS/NC

IV. HÀBITTS TÒXICS

Contesti Sí (1) o No (2) a les següents frases:

(Si fa menys de 3 mesos que va deixar de fumar → considerar-lo fumador actual).

20. Fumo **cigarretes** de forma habitual (almenys una al dia)..... 1=Sí 2=No

21. Fumo **cigars** (puros) de forma habitual (almenys un per setmana)..... 1=Sí 2=No

22. Fumo en **pipa** de forma habitual (almenys una per setmana)..... 1=Sí 2=No

☞ Si alguna de les tres preguntes anteriors és 1 (Sí) passeu a la pregunta 25.

23. Actualment no fumo cap tipus de tabac de forma habitual, però temps enrera (almenys fa 3mesos) sí que fumava (**exfumador/a**)..... 1=Sí 2=No

☞ Si és exfumador/a passeu a la pregunta 25.

24. No fumo actualment i mai he fumat habitualment (**mai fumador/a**)..... 1=Sí 2=No

☞ Si és mai fumador/a passeu a la pregunta 26.

25. Historial i característiques de l'hàbit tabàquic:

CIGARRETES

1. A quina edat va començar a fumar (o quin any era)?	2. Fins quina edat va fumar el mateix (o quin any era)?	3. Quantes cigarretes al dia fuma/ava?	4. Quin tipus de tabac fuma/ava?	5. Utilitza/ava filtre?	6. Quina inhalació fa/feia?
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">de quina edat (any) ---02=NS/NC---</div> <div style="text-align: center;">a quina edat (any) ---02=NS/NC---</div> </div>		Cig/dia (99=NS/NC)	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> 1=Ros 2=Negre 3=Mixte 9=NS/NC </div> <div style="width: 45%;"> 1=Sí 2=No 3=Mixte 9=NS/NC </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> 1=Sí 2=No 3=Mixte 9=NS/NC </div> <div style="width: 45%;"> 1=No 2=Moderada 3=Profunda 9=NS/NC </div> </div>	
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/> (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CIGARS (puros): Número de **cigars/setmana** que fuma actualment

PIPA: Número de **pipes/setmana** que fuma actualment

Les preguntes 26 i 27 són només pels que NO HAN FUMAT MAI (resposta 1 a la pregunta 24) :

26. Conviu actualment amb una o més persones que fumen a casa seva? 1=Sí 2=No

27. Si treballa actualment, ho fa en un lloc tancat prop de persones

que fumen en el treball? (exposició durant al menys els 3 últims mesos)

1=Sí
2=No
8=No aplicable

ALCOHOL

28. Habitualment amb quina freqüència consumeix begudes amb alcohol?

1=En cap ocasió 3= 1-2 vegades / setmana 5= Diàriament o quasi
2= 1-3 vegades / mes 4= 3-4 vegades / setmana 9=NS/NC

Les següents preguntes es refereixen als hàbits de beguda de dilluns a dijous

29. Durant un dia feiner normal quina quantitat pren de les següents begudes amb alcohol? Per cada beguda i tamany del got (o tamany equivalent) dir quants gots beu cada dia

	DILL	DIMA	DIME	DIJ
<u>Cervesa, sidra</u> : quinto o canya (180cc).....				
mitjana (300cc).....				
<u>Vi, cava</u> : got/copa petit/a (100cc).....				
got/copa gran (200cc).....				
<u>Aperitiu</u> (vermut, xerès, bitter, "finos", i vins d'alta graduació): got o copa (70cc).....				
<u>Licors</u> (whiski, conyac, anís, ginebra, rom, combinats o barreges): "carajillo" (35cc).....				
got, copa, cubalibre (65cc).....				

Les següents preguntes es refereixen als hàbits de beguda de divendres a diumenge

30. Durant un cap de setmana normal quina quantitat pren de les següents begudes amb alcohol? Per cada beguda i tamany del got (o tamany equivalent) dir quants gots beu cada dia

	DIVE	DISS	DIUM
<u>Cervesa, sidra</u> : quinto o canya (180cc).....			
mitjana (300cc).....			
<u>Vi, cava</u> : got/copa petit/a (100cc).....			
got/copa gran (200cc).....			
<u>Aperitiu</u> (vermut, xerès, bitter, "finos", i vins d'alta graduació): got o copa (70cc).....			
<u>Licors</u> (whiski, conyac, anís, ginebra, rom, combinats o barreges): "carajillo" (35cc).....			
got, copa, cubalibre (65cc).....			

V. CONDICIONS DE VIDA I LABORALS

31. Quin és el seu estat civil? 1=Aparellat o Casat 2=Solter 3=Vidu 4=Divorciat 5=Separat

32. Si a casa seva conviu amb més de 10 persones, indiqui el tipus de vivenda

1=Casa o vivenda familiar o similar
2=Pensió, hostal, fonda, hotel, assil, col·legi, residència no geriàtrica, o similars
3=Centre (residència, centre sòcio-sanitari, centre geriàtric o similars) assistit o no
4=Altres:

↳ ESPECIFICAR.....

33. Vostè habitualment conviu o treballa amb **nens** (<15 anys)? 1=Sí 2=No
=contacte diari en la mateixa vivenda (viure junts) o en el mateix "espai" de treball (mateixa classe)

34. Té alguns dels següents **animals domèstics** convivint amb vostè?

1=Sí 2=No En cas afirmatiu, especifiqueu l'animal: ocells 1=Sí 2=No
gats 1=Sí 2=No
gossos 1=Sí 2=No
altres 1=Sí 2=No

35. Quins dels següents estudis ha complert?

- 1=No sap llegir ni escriure
- 2=Sense estudis
- 3=Estudis primaris incomplets
- 4=Estudis primaris o EGB fins a 5è
- 5=Estudis de graduat escolar, EGB fins a 8è, batxillerat elemental, ESO 1er cicle o similar
- 6=Estudis de batxillerat superior, COU, BUP, FP, batxillerat de l'ESO o similar
- 7=Estudis universitaris mitjos (pèrit, enginyeria tècnica, escoles universitàries o similar)
- 8=Estudis universitaris superiors (enginyeria superior, llicenciatura o doctorat)
- 9=NS/NC

36. Quina és la seva ocupació actual o (si jubilat, aturat, incapacitat) quina fou l'última?

Ocupació= activitat remunerada que ocupa la major part del temps laboral, com a mínim durant el darrer mes (treballadors actuals). Descriure detalladament el tipus de professió i les activitats que realment fa al lloc de treball

37. Quina és o quina era la situació laboral o de treball en aquesta ocupació?

- 1=Treballador per compte propi, sense assalariats
- 2=Treballador per compte propi, amb menys de 10 assalariats
- 3= Treballador per compte propi, amb 10 o més assalariats
- 4=Gerent d'una empresa amb menys de 10 assalariats
- 5=Gerent d'una empresa amb 10 o més assalariats
- 6=Capataç, supervisor o encarregat
- 7=Altre assalariat
- 8=No treballa/No aplicable
- 9=NS/NC

Si la persona seleccionada no és el cap de família (persona que de manera regular, no ocasional, aporta la major part de diners necessaris per al sosteniment del grup familiar):

38. Quina és l'ocupació actual del **cap de família** o (si jubilat, aturat, incapacitat) quina fou l'última? Descriure detalladament el tipus de professió i les activitats que realment fa al lloc de treball

39. Quina és o quina era la situació laboral o de treball del

cap de família en aquesta ocupació?

- 1=Treballador per compte propi, sense assalariats
- 2=Treballador per compte propi, amb menys de 10 assalariats
- 3= Treballador per compte propi, amb 10 o més assalariats
- 4=Gerent d'una empresa amb menys de 10 assalariats
- 5=Gerent d'una empresa amb 10 o més assalariats
- 6=Capataç, supervisor o encarregat
- 7=Altra assalariat
- 8=No treballa/No aplicable
- 9=NS/NC

PNEUMÒNIES ADQUIRIDES A LA COMUNITAT A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

DADES DEL DIAGNÒSTIC, TRACTAMENT I SEGUIMENT DELS CASOS

IDENTIFICACIÓ

subprojecte	codi ABS	núm. identificació	1.Cas 0.Control

NOM I COGNOMS:..... INICIALS
nom cogn1 cogn2

I. DADES EN EL MOMENT DEL DIAGNÒSTIC

DATA INICI SÍMPTOMES (tos, expectoració, astènia,...). / /

DATA DE DIAGNÒSTIC..... / /

EXPLORACIÓ: T.axilar . °C (99.9=NC) Estat mental alterat 1=Sí 2=No 9=NC

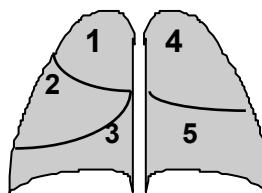
Dolor pleurític 1=Sí 2=No 9=NC

F. respir. x' (99=NC)

F. cardíaca x' (999=NC)

TA (999=NC) sistòlica mmHg diastòlica mmHg

RX. TÒRAX (front i perfil): Lòbuls afectats



Cavitat 1-Sí 2-No

Embassament 1-Sí 2-No

II. ESTUDI MICROBIOLÒGIC

Estudi microbiològic fet?	Resultat	Tècniques diagnòst. positives	Gèrmens	
			principal	altres
<input type="text"/> 1=Sí → <input type="text"/> 2=No <input type="text"/> 9=NS/NC	<input type="text"/> 1=Positiu → <input type="text"/> 2=Negatiu <input type="text"/> 3=No valorable	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Codis de tècnica diagnòstica:

- 1=CULTIU D'ESPUT
- 2=HEMOCULTIU
- 3=LÍQUID PLEURAL
- 4=BAS
- 5=CATER TELESCOPAT
- 6=RENTAT BRONQ.-ALVEOL.
- 7=PUNCIÓ PULMONAR, PAF
- 8=TEIXIT PULMONAR (necro)
- 9=SEROLOGIA (requereix 2ª lectura)
- 10=ANTIGENÚRIA
- 99=NS/NC

Codis de gèrmens:

- | | | |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1 Pneumococ | 11 altres bacils GRAM- | 21 V sincitial respiratori |
| 2 Chlamydia pneumoniae | 12 Haemophilus influenzae | 22 Influenza A o B |
| 3 Mycoplasma | 13 Chlamydia psitachi | 23 Virus Parainfluenza |
| 4 Coxiella Burnetti | 14 Legionel·la | 24 Adenovirus |
| 5 Staphylococcus aureus | 15 Serratia Marcescens | 25 Varicela |
| 6 Streptococ β hemolític | 16 Pneumocistis carinii | 26 Altres virus |
| 7 Altres cocs GRAM+ | 17 Bordetella bronchiseptica | 27 Altres gèrmens |
| 8 Pseudomonas | 18 Streptococcus milleri | 99 NS/NC |
| 9 E. Coli | 19 Streptococcus pyogenes | |
| 10 Klebsiella | 20 Altres bacteris | |

III. BIOQUÍMICA (en el moment del diagnòstic)

LABORATORI: Glucèmia mg/dl o mmol/L
Urea mg/dl o mmol/L
Natrèmia mEq/L o mmol/L
Hematòcrit %

GASOMETRIA: FiO2
pH
pO2 mmHg
pCO2 mmHg

IV. ANTIBIOTICOTERÀPIA

	CODI ANTIBIÒTIC*	DOSI UNITÀRIA (9999=NC)	PAUTA cada x h 99=NC	VIA 1.Oral 2.IM 3.EV 9.NC	DURADA en dies 99=NC
1 ^a TANDA:	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Motius canvi 1-Millora 2-No millora 3-Empitjora 4-Antibiograma 5-Microbiologia 6-Ef.adversos 7-Canvi metge 8-Altres 9-NC

	CODI ANTIBIÒTIC*	DOSI UNITÀRIA (9999=NC)	PAUTA cada x h 99=NC	VIA 1.Oral 2.IM 3.EV 9.NC	DURADA en dies 99=NC
2 ^a TANDA:	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Motius canvi 1-Millora 2-No millora 3-Empitjora 4-Antibiograma 5-Microbiologia 6-Ef.adversos 7-Canvi metge 8-Altres 9-NC

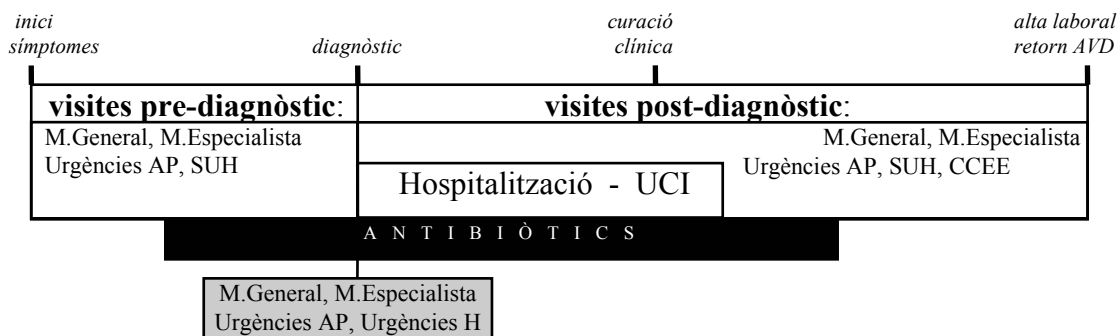
	CODI ANTIBIÒTIC*	DOSI UNITÀRIA (9999=NC)	PAUTA cada x h 99=NC	VIA 1.Oral 2.IM 3.EV 9.NC	DURADA en dies 99=NC
3 ^a TANDA:	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

* Codi antibiòtic:

PENICIL-LINES: 1 Penicil·lina G Sòdica 2 Ampicilina 3 Amoxi+ac.clavulànic 4 Amoxicil·lina 5 Cloxacil·lina 6 Altres
CEFALOSPORINES: 7 Ceftriaxona 8 Cefuroxima 9 Cefotaxima 10 Cefonicida 11 Cefotaxima 12 Cefixima 13 Altres
ALTRES β-LACTÀMICS: 14 Imipenem 15 Aztreonam 16 Altres
MACRÒLIDS: 17 Eritromicina 18 Claritromicina 19 Roxitromicina 20 Clindamicina 21 Azitromicina 22 Josamicina 23 Altres
AMINOGLUCOSIDICS: 24 Gentamicina 25 Tobramicina 26 Amikacina 27 Altres aminogl.
QUINOLONES: 28 Ciprofloxacina 29 Ofloxacina 30 Levo 31 Grepa 32 Altres
ANTIVÍRICS: 33 Aciclovir 34 Altres
ALTRES: 35 Tetraciclina 36 Doxiciclina 37 Vancomicina 38 Altres

V. SEGUIMENT I RESULTATS CLÍNICS

RX. TÓRAX AL MES (21-35 DIES): 1=PAC resolta 2=PAC no resolta 3=No feta 9=NS/NC



Lloc de diagnòstic de la PAC 1=Metge gral. 2=Metge especialista 3=Urgències AP 4=Urgències hospital

Abans de que li diagnosticuessin la PAC, quantes visites va fer al metge per aquest motiu i a quin tipus de servei mèdic va acudir?

Núm. de visites

Metge general.....

Metge especialista...

Urgències AP.....

Urgències hospital...

Després de que li diagnosticuessin la PAC, quantes visites va fer al metge per el seu control i tractament? (Visites de confirmació diagnòstica (si ja s'ha iniciat tractament), o de tractament i de seguiment o control)

Núm. de visites

Metge general.....

Metge especialista...

Urgències AP.....

Urgències hospital...

Si ha estat hospitalitzat, data d'ingrés

quants dies? (0=No hospitalitzat, 99=NS/NC)

→ durant l'ingrés hospitalari, va estar en una UCI? 1=Sí
2=No

→ En cas afirmatiu, quants dies?. (0=0 dies, 99=NS/NC)

ÈXITUS 1=Sí → data de l'èxitus / /

2=No
9=NS/NC

causa 1-Insuficiència respiratòria, 2-Xoc sèptic, 3- Fracàs multiorgànic, 4-Altres

DATA CURACIÓ CLÍNICA (desaparició de tots els símptomes clínics) / /

Digui'm si us plau, quants dies de **baixa laboral** li ha ocasionat aquesta malaltia?

0=Cap dia (no ha demanat la baixa laboral)
98=no correspon [estudiant,jubilat, mestressa de casa, feina no remunerada]
99=NS/NC

En el cas de no treballar (resposta 98), digui'm quants dies ha estat sense poder fer la seva **activitat principal**? 0=Cap dia, 98=no correspon [persona enllitada habitualment], 99=NS/NC

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya. Malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics. Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria. Pneumònia. Barcelona, desembre de 1996 (Disponible a: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/professionals/spvemd32.htm>, consultat el 6.3.2008).
- ² Dorca J, Bello S, Blanquer JM, de Celis MR, Molinos L, Torres A, Verano A, Zalacaín R. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Normativa SEPAR. En Dorca J. Ed. Doyma, Barcelona 1992: pág 52. (Disponible a: http://db.separ.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/separ/separ2003.pkg_publicaciones.muestradoc?p_id_menu=25 (consultat el 22.3.05).
- ³ Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988;93:43-8.
- ⁴ Lim I, Shaw DR, Stanley DP, Lumb R, McLennan G. A prospective hospital study of the aetiology of community-acquired pneumonia. *Med J Aust* 1989;151:87-91.
- ⁵ Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP, Kohler R, Muder RR, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307-16.
- ⁶ Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community acquired pneumonia requiring hospitalisation: 5 year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
- ⁷ Almirall J, Casado M, Valls F, Morató I, Agudo A, Priu R, Puig de la Bellacasa, Vidal J, Balanzó X. Estudio prospectivo de las neumonías extrahospitalarias atendidas en un hospital general. Error diagnóstico. *Med Clin (Bar)* 1991; 97: 250-254.
- ⁸ Marrie TJ, Vanora E, Faulkner RS, Durant H, Kwan C. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly?. *Am Geriatr Soc* 1985; 33:671-80.
- ⁹ Viegi G, Pistelli R, Cazzola M, Falcone F, Cerveri I, Rossi A, Ugo Di Maria G. Epidemiological survey on incidence and treatment of community acquired pneumonia in Italy. *Respir Med* 2006;100:46-55.
- ¹⁰ Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, Kolczak MS, Breiman RF. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
- ¹¹ Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolome M, Balanzo X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.

-
- ¹² Almirall J, Morató I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P, Vidal J, Murgui L, Valls F, Catalan F, Balanzó X. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respr J* 1993;6:14-18.
- ¹³ Oseasohn R, Skipper BE, Tempest B. Pneumonia in a Navajo community: a two-year experience. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:1003-9.
- ¹⁴ Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
- ¹⁵ Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, Kurki S, Ronnberg PR, Seppa A, Soimakallio S. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
- ¹⁶ Gutierrez F, Masia M, Mirete C, Soldan B, Carlos Rodriguez J, Padilla S, Hernandez I, Royo G, Martin-Hidalgo A. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006; 53:166-74.
- ¹⁷ Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puig I, Condom MJ, Luquin M, Ballester F, Prats G. Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:342-7.
- ¹⁸ Zalacain R, Talayero V, Achótegui J, Corral J, Barreña I, Sobradillo V. Neumonía adquirida en la comunidad. Fiabilidad de los criterios para decidir tratamiento ambulatorio. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:74-79.
- ¹⁹ Murray JL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
- ²⁰ Kenneth VL, Torres A. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin in Chest Med* 1995;16:155-71.
- ²¹ Markowitz JS, Pashko S, Gutterman EM, Linde-Zwirble WT, Newbold R. Death rates among patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a reexamination with data from three states. *Am J Public Health* 1996;86:1152-54.
- ²² Martínez JF, Marset P Los modelos explicativos del proceso salud-enfermedad: las aplicaciones causales. Capítulo 4 de: Martínez F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V. *Salud Pública*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid 1998.
- ²³ Last JM. *A dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press. New York 1988.
- ²⁴ Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Diaz de Santos S.A. Madrid 1987.
- ²⁵ Rothman KJ, Greenland S. Causation and Causal Inference. Chapter 2 in Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Liipincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998: 7-28.
- ²⁶ Vineis P. History of bias. *Soz.-Präventivmed* 2002;47:156-161.

-
- ²⁷ Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. It's time to stop squabbling over the "best" methods. *BMJ* (editorial) 1997;315:1636.
- ²⁸ Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-18.
- ²⁹ Almirall J, Bolibar I. Aspectos epidemiológicos no resueltos de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos (editorial). *Med Clin (Barc)* 1998;111:216-7.
- ³⁰ Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1993;2:318-24.
- ³¹ Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:158-62.
- ³² Barreiro B, Dorca J, Esteban L, Prats E, Escriba JM, Verdaguer R, Gudiol F, Manresa F. Risk factors for the development of *Haemophilus influenzae* pneumonia in hospitalized adults. *Eur Respir J* 1995;8:1543-7.
- ³³ Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, Fernandez-Sola J, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450-5.
- ³⁴ Fernández-Sola J, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1649-54.
- ³⁵ Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, Rodriguez-Roisin R. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.
- ³⁶ Feldman C, Ross S, Mahomed AG, Omar J, Smith C. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. *Respir Med* 1995;89:187-92.
- ³⁷ Moine P, Vercken JB, Chevret S, Gajdos P. Severe community-acquired pneumococcal pneumonia. The French study group of community-acquired pneumonia in ICU. *Scand J Infect Dis* 1995;27:201-6.
- ³⁸ Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
- ³⁹ Pallares R, Gudiol F, Liñares J, Ariza J, Ruffí G, Murgui L, Dorca J, Fernandez-Villadrich P. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *New Eng J Med* 1987;317:18-22.
- ⁴⁰ Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet* 2005;365:1429-33.

-
- ⁴¹ Feinstein AR, Walter SD, Horwith RI. An analysis of Berkson's bias in case-control studies. *J Chronic Dis* 1986;39:495-504.
- ⁴² Sackett DJ. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63.
- ⁴³ Flanders WD, Boyle CA, Boring JR. Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-control studies. *J Clin Epidemiol* 1989;42:395-401.
- ⁴⁴ Lange P, Vestbo J, Nyboe J. Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population. *Eur Respir J* 1995;8:1694-8.
- ⁴⁵ Almirall J, González CA, Balanzó X, Bolívar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116:375-9.
- ⁴⁶ Marcy TW, Merril WW. Cigarette smoking and respiratory tract infection. *Clin Chest Med* 1987;8:381-91.
- ⁴⁷ Ginesu F, Pirina P. Etiology and risk factors of adult pneumonia. *J Chemother* 1995;7:277-85.
- ⁴⁸ Skerrett SJ, Niederman MS, Fein AM. Respirators infections and accute lung injury in systemic illness. *Clin Chest Med* 1989;10:469-502.
- ⁴⁹ Esposito AL. Pulmonary infections acquired in the workplace. *Clin Chest Med* 1992;13:355-65.
- ⁵⁰ Almirall J, Bolibar I, Balanzó X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Resp J* 1999;13:349-55.
- ⁵¹ Koivula Y, Sten M, Mäkelä PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313-20.
- ⁵² Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000;160:3082-8.
- ⁵³ Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Bartlett CL, McCracken JS, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000;94:422-7.
- ⁵⁴ Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, Agustí M, Ayuso P, Estela A, Torres A; the Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP). New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274-84.
- ⁵⁵ Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1642-50.
- ⁵⁶ Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Llibre blanc. Consens sobre les activitats preventives a l'edat adulta dins l'atenció primària. Direcció General de Salut Pública, Barcelona 2005

-
- ⁵⁷ Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vacunas para prevenir la infección neumocócica en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ⁵⁸ Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vacunas para la prevención de la influenza en adultos sanos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ⁵⁹ Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma in cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)*1995;104:487-92.
- ⁶⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Prescripción Terapéutica GPT1. Adaptación española del British National Formulary. Pharma Editores SL, Barcelona 2006.
- ⁶¹ Serra M. Influència dels hàbits tòxics, estils de vida, condicions ambientals i la vacuna antipneumocòccica en l'aparició de pneumònia adquirida a la comunitat en adults. Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Facultat de Medicina, Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva. Març 2004.
- ⁶² Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. Capítol 4 de: Hosmer DW, Lemeshow SL. *Applied Logistic Regression*. John Wiley S Sons. New York, EEUU, 1989.
- ⁶³ Collinearity. Capítol 12 de: Rawlings JO. *Applied Regression Analysis: A Research Tool*. Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software. Statistics/Probability Series. Belmont (California) EEUU, 1988.
- ⁶⁴ Assessing the Fit of the Model. Capítol 5 de: Hosmer DW, Lemeshow SL. *Applied Logistic Regression*. John Wiley S Sons. New York, EEUU, 1989.
- ⁶⁵ Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950-5.
- ⁶⁶ Pereira W Jr, Kovnat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978;73:813-6.
- ⁶⁷ Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses. Implications for therapy. *Clin Chest Med* 1999;20:475-88, vii.
- ⁶⁸ Uttley AH, Simpson RA. Audit of bronchoscope disinfection: a survey of procedures in England and Wales and incidents of mycobacterial contamination. *J Hosp Infect* 1994;26:301-8.
- ⁶⁹ Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.

-
- ⁷⁰ Leibovitz A, Plotnikov G, Habet B, Rosenberg M, Segal R. Pathogenic colonization of oral flora in frail elderly patients fed by nasogastric tube or percutaneous enterogastric tube. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:52-5.
- ⁷¹ Metheny NA. Preventing respiratory complications of tube feedings: evidence-based practice. *Am J Crit Care* 2006;15:360-9.
- ⁷² Segal R, Pogoreliuk I, Dan M, Baumoebl Y, Leibovitz A. Gastric microbiota in elderly patients fed via nasogastric tubes for prolonged periods. *J Hosp Infect* 2006;63:79-83.
- ⁷³ Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.
- ⁷⁴ Kressel AB, Kidd F. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium chelonae* and *Methylobacterium mesophilicum* caused by contamination of an automated endoscopy washer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:414-8.
- ⁷⁵ Leong SC, Karkos PD, Papouliakos SM, Apostolidou MT. Unusual complications of tonsillectomy: a systematic review. *Am J Otolaryngol* 2007;28:419-22
- ⁷⁶ Johnson LB, Elluru RG, Myer CM 3rd. Complications of adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2002;112(8 Pt 2 Suppl 100):35-6.
- ⁷⁷ Rose RM, Pinkston P, O'Donnell C, Jensen WA. Viral infection of the lower respiratory tract. *Clin Chest Med* 1987;8:405-18.
- ⁷⁸ Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright ChE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 1996;22:100-6.
- ⁷⁹ Almirall J, Boixeda R, Bolibar I, Bassa J, Sauca G, Vidal J, Serra-Prat M, Balanzó X; GEMPAC Study Group. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: a population-based study. *Respir Med* 2007;101:2168-75.
- ⁸⁰ Spaude KA, Abrutyn E, Kirchner C, Kim A, Daley J, Fisman DN. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007;167:53-9.
- ⁸¹ Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. 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:S27-72.
- ⁸² Ortiz CR, La Force FM. Prevention of community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 1994;78:1173-83.
- ⁸³ Technology Appraisal Guidance 67. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza (Issued September 2003, Reviewed August 2006). National Institute for Clinical Excellence, London, September 2003.
- ⁸⁴ Petersen I, Johnson AM, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward AC. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory

tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007;335:982.

⁸⁵ Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.

⁸⁶ Lozano JM. Bronchiolitis. *BMJ Clin Evid* 2007;10:308-320.

⁸⁷ Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, Prabhala A, Nair S, Rivetti A. Intervenciones para frenar o reducir la propagación de virus respiratorios (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁸⁸ Arunabh, Niederman MS. Strategies for prevention of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1998;13:68-78.

⁸⁹ Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin M, Scalia-Tomba G, Giesecke J. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet* 1992;340:396-7.

⁹⁰ Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1998;31:376-80.

⁹¹ Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Eibel E, Höfer M, Leinonen M, Lindblad I, Sundelöf B, Kalin M. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.

⁹² Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.

⁹³ Ruiz De Oña JM, Gómez Fernández M, Celdrán J, Puente-Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. *Arch Bronconeumol* 2003;39:101-5.

⁹⁴ Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:346-51.

⁹⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated December 2007) (Disponible a: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>, consultat el 17/05/2008).

⁹⁶ Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, Wood-Baker R. Vacunas inyectables para la prevención de la infección neumocócica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a:

<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁹⁷ Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ Vacuna contra la influenza para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁹⁸ Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1996;106:761-7.

⁹⁹ Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.

¹⁰⁰ Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005;352:2082-90.

¹⁰¹ Grupo Español para el Manejo del Asma. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Ediciones Mayo, S.A. Barcelona 2003 (Disponible a <http://www.gemasma.com/documentos.htm>, consultat el 17/5/2008)

¹⁰² Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:15-20.

¹⁰³ Godard P, Chaintreuil J, Damon M, Coupe M, Flandre O, Crastes de Paulet A, Michel FB. Functional assessment of alveolar macrophages: comparison of cells from asthmatics and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:88-93.

¹⁰⁴ Fitzpatrick AM, Holguin F, Teague WG, Brown LA. Alveolar macrophage phagocytosis is impaired in children with poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1372-8.

¹⁰⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (update), Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. (Disponible a: <http://www.ginasthma.org>, consultat el 12/5/08).

¹⁰⁶ Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH Vacunas para la prevención de la influenza en personas con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁰⁷ Sheikh A, Alves B, Dhami S. Vacuna neumocócica para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁰⁸ LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, White L. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep* 1989;104:350-60.

-
- ¹⁰⁹ Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, Lankhorst I, Ardia A. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- ¹¹⁰ Nelson S, Summer WR, Jakab GJ. Aminophylline-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:923-7.
- ¹¹¹ O'Neill SJ, Sitar DS, Klass DJ, Taraska VA, Kepron W, Mitenko PA. The pulmonary disposition of theophylline and its influence on human alveolar macrophage bactericidal function. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1225-8.
- ¹¹² Liedenberg B, Owall B. Masticatory ability in experimentally induced xerostomia. *Dysphagia* 1991;6:211-13
- ¹¹³ Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* 1999;149:981-3.
- ¹¹⁴ Dolovich MA, MacIntyre NR, Anderson PJ, Camargo CA Jr, Chew N, Cole CH, Dhand R, Fink JB, Gross NJ, Hess DR, Hickey AJ, Kim CS, Martonen TB, Pierson DJ, Rubin BK, Smaldone GC. Consensus statement: aerosols and delivery devices. American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 2000;45:589-96.
- ¹¹⁵ Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med* 2005;26:11-17.
- ¹¹⁶ Torres A, Burgos F, Casan P, Gravalos J, Martínez J, Pi-Sunyer T. Normativa SEPAR: Control microbiológico en los equipos de función y terapia respiratoria (Disponible a: http://www.separ.es/doc/areas_trabajo/enfermeria_y_fisioterapia/rec15.pdf. Consultat el 31/5/08)
- ¹¹⁷ Giner J, Basualdo LV, Casan P, Hernández C, Macián V, Martínez I, Mengibar A. Normativa SEPAR: Utilización de fármacos inhalados. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 34-43. (Disponible a http://www.separ.es/doc/areas_trabajo/enfermeria_y_fisioterapia/rec19.pdf. Consultada el 31.5.08)
- ¹¹⁸ Pellicer C, Macián V, Giner J, Ignacio JM, Chocrón MJ, Pinto M. Capítulo 2. Procedimiento y desinfección de sistemas de inhalación y nebulizadores. De: Puente L, Marín JM, Burgos F, Cobos N, Casanova C, Cueto A, de Miguel J, Villena V, Zamarrón C. Manual SEPAR de Procedimientos: Módulo 2. Procedimientos de pruebas funcionales. SEPAR 2002. Luzán 5, S. A. de Ediciones, Madrid 2002. Pàg: 14-34. (Disponible a: <http://www.separ.es/doc/publicaciones/historico/procedimientos2.pdf>. Consultat el 31/05/08)
- ¹¹⁹ Center for Disease Control and Prevention. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Respiratory* 1994;12:1191-236.
- ¹²⁰ White DA. Drug-induced pulmonary infection. *Clin Chest Med* 2004;25:179-87.

-
- ¹²¹ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- ¹²² Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia ...or do they? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:111-2.
- ¹²³ Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
- ¹²⁴ Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-9
- ¹²⁵ Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Corticosteroides y betaagonistas de acción prolongada combinados en un solo inhalador versus placebo para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹²⁶ Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD006829.
- ¹²⁷ Kobayashi N, Lisura M. Bacterial pneumonia in asthmatic patients. *Aerugika* 2002;13:329-35
- ¹²⁸ To M, To Y, Yamada H, Ogawa C, Otomo M, Suzuki N, Sano Y. Influence of inhaled corticosteroids on community-acquired pneumonia in patients with bronchial asthma. *Intern Med* 2004;43:674-8.
- ¹²⁹ Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
- ¹³⁰ Jara M, Lanes SF, Wentworth C 3rd, May C, Kesten S. Comparative safety of long-acting inhaled bronchodilators: a cohort study using the UK THIN primary care database. *Drug Saf* 2007;30:1151-60.
- ¹³¹ Gross NJ. Tiotropium bromide. *Chest* 2004;126:1946-53.
- ¹³² Belmonte KE. Cholinergic Pathways in the Lungs and Anticholinergic Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:297-304.
- ¹³³ Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2007. Available from: <http://www.goldcopd.org>. Consulted at 26/5/2008.
- ¹³⁴ Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J. Bromuro de ipratropio versus agonistas beta2 de acción prolongada para

la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹³⁵ Koumis T, Samuel S. Tiotropium bromide: a new long-acting bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2005;27:377-92.

¹³⁶ Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, Hernandez P, Rivington R, Road J, Hoffstein V, Hodder R, Marciniuk D, McCormack D, Fox G, Cox G, Prins HB, Ford G, Bleskie D, Doucette S, Mayers I, Chapman K, Zamel N, FitzGerald M; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.

¹³⁷ Salpeter SR, Buckley NS. Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: beta-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:219-30.

¹³⁸ Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34:8-18.

¹³⁹ Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.

¹⁴⁰ Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.

¹⁴¹ Hanania NA, Donohue JF. Pharmacologic interventions in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:526-34.

¹⁴² Profita M, Giorgi RD, Sala A, Bonanno A, Riccobono L, Mirabella F, Gjomarkaj M, Bonsignore G, Bosquet J, Vignola AM. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy* 2005;60: 1361-9

¹⁴³ Turner MO. Inhaled corticosteroids and pneumonia in COPD: an association looking for evidence. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:555-6.

¹⁴⁴ Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:657-70.

¹⁴⁵ Masiá R, Sala J, Rohlf s I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J (en nombre de los investigadores del estudio REGICOR). Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:261-4.

¹⁴⁶ Encuesta Nacional de Salud de España 2001. Ministerio de Sanidad y Consumo. (Disponible a:

<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2001/home.htm>. Consultat el 26/4/08)

¹⁴⁷ Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:259-65.

¹⁴⁸ Bouter KP, Diepersloot RJ, van Romunde LK, Uitslager R, Masurel N, Hoekstra JB, Erkelens DW. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12:61-8.

¹⁴⁹ Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.

¹⁵⁰ Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.

¹⁵¹ Moss JM. Pneumococcus infection in diabetes mellitus. Is this a justification for immunization?. *JAMA* 1980;243:2301-3.

¹⁵² Smith SA, Poland GA. Use of Influenza and Pneumococcal Vaccines in People With Diabetes. *Diabetes care* 2000;23:95-108.

¹⁵³ Smith SA, Poland GA; American Diabetes Association. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S111-3.

¹⁵⁴ Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *British Thoracic Society Pneumonia Study Group. Respir Med* 2000;94:954-63.

¹⁵⁵ Klare B, Kubini R, Ewig S. Risk factors for pneumonia in patients with cardiovascular diseases. *Pneumologie* 2002;56:781-8.

¹⁵⁶ Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.

¹⁵⁷ Esposito AL. Digoxin disrupts the inflammatory response in experimental pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 1985;152:14-23.

¹⁵⁸ Esposito AL, Poirier WJ, Clark CA. The cardiac glycoside digoxin disrupts host defense in experimental pneumococcal pneumonia by impairing neutrophil mobilization. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1590-4.

¹⁵⁹ Ott MC, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003;123:646-51.

-
- ¹⁶⁰ Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004;25:65-75.
- ¹⁶¹ Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, Hagiwara N, Kasanuki H. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007;71:1610-6.
- ¹⁶² Anguita M, Torres F, Castillo JC, Vallés F. Etiopathogenesis of infective endocarditis: predisposing heart diseases and causal microorganisms. *Rev Esp Cardiol* 1998;51 Suppl 2:11-5.
- ¹⁶³ Nakauchi Y, Taniguchi M, Miyamura Y, Ishise T, Miyazaki S. Pulmonary septic embolism with right side infectious endocarditis and ventricular septal defect: a case report. *J Cardiol* 2007;50:383-7.
- ¹⁶⁴ Mussa FF, Chai H, Wang X, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Chlamydia pneumoniae and vascular disease: an update. *J Vasc Surg* 2006;43:1301-7.
- ¹⁶⁵ Esposito AL. Aspirin impairs antibacterial mechanisms in experimental pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:857-62.
- ¹⁶⁶ Crevey BJ, Dantzker DR, Bower JS, Popat KD, Walker SD. Hemodynamic and gas exchange effects of intravenous diltiazem in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1982;49:578-83.
- ¹⁶⁷ Mélot C, Naeije R, Mols P, Vandebossche JL, Denolin H. Effects of nifedipine on ventilation/perfusion matching in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983;83:203-7.
- ¹⁶⁸ Griffeth JK, Gallagher TJ, Packer DL. Hemodynamic effects of nifedipine in a canine model of acid aspiration. *Anesth Analg* 1988;67:1166-8.
- ¹⁶⁹ Feder D, Romaldini H, Silva CO, dos Santos ML. The effect of nifedipine on hemodynamics and gas exchange in dogs with experimental acute respiratory insufficiency. *Arq Bras Cardiol* 1991;57:27-32.
- ¹⁷⁰ Kumar KA, Ganguly K, Mazumdar K, Dutta NK, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Amlodipine: a cardiovascular drug with powerful antimicrobial property. *Acta Microbiol Pol* 2003;52:285-92.
- ¹⁷¹ Dasgupta A, Jeyaseeli L, Dutta NK, Mazumdar K, Karak P, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Studies on the antimicrobial potential of the cardiovascular drug lacidipine. *In Vivo* 2007;21:847-50.
- ¹⁷² Krol E, Agueel R, Banue S, Smogorzewski M, Kumar D, Massry SG. Amlodipine reverses the elevation in $[Ca^{2+}]_i$ and the impairment of phagocytosis in PMNLs of NIDDM patients. *Kidney Int* 2003;64:2188-95.
- ¹⁷³ Seyrek N, Marcinkowski W, Smogorzewski M, Demerdash TM, Massry SG. Amlodipine prevents and reverses the elevation in $[Ca^{2+}]_i$ and the impaired phagocytosis of PMNL of diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:265-72.
- ¹⁷⁴ Kamei J, Kasuya Y. Antitussive effects of Ca^{2+} channel antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992;212:61-6.

-
- ¹⁷⁵ Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, Hata S, Onishi T, Ogihara T. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* 1999;12(8 Pt 1):778-83.
- ¹⁷⁶ Franová S, Nosál'ová G. Antitussive effect of diltiazem in experimental conditions. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:203-6.
- ¹⁷⁷ Franová S, Nosál'ová G, Antosová M, Nosál' S. Enalapril and diltiazem co-administration and respiratory side effects of enalapril. *Physiol Res* 2005;54:515-20.
- ¹⁷⁸ Jia Y, Lee LY. Role of TRPV receptors in respiratory diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Aug;1772(8):915-27. Erratum in: *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:915-27.
- ¹⁷⁹ Arai T, Sekizawa K, Ohrui T, Fujiwara H, Yoshimi N, Matsuoka H, Sasaki H. ACE inhibitors and protection against pneumonia in elderly patients with stroke. *Neurology* 2005;64:573-4.
- ¹⁸⁰ Takahashi T, Morimoto S, Okaishi K, Kanda T, Nakahashi T, Okuro M, Murai H, Nishimura Y, Iwai K, Matsumoto M. Reduction of pneumonia risk by an angiotensin I-converting enzyme inhibitor in elderly Japanese inpatients according to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Am J Hypertens* 2005;18:1353-9.
- ¹⁸¹ van de Garde EM, Souverein PC, Hak E, Deneer VH, van den Bosch JM, Leufkens HG. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes. *J Hypertens* 2007;25:235-9.
- ¹⁸² Sica DA, Brath L. Angiotensin-converting enzyme inhibition-emerging pulmonary issues relating to cough. *Congest Heart Fail* 2006;12:223-6.
- ¹⁸³ Rafailidis PI, Matthaïou DK, Varbobitis I, Falagas ME. Use of ACE inhibitors and risk of community-acquired pneumonia: a review. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:565-73.
- ¹⁸⁴ Kwan J, Jenkinson D, Vassallo M, Englyst N, Perry VH. Systemic infections after acute stroke *Aging Health* 2008;4:85-94.
- ¹⁸⁵ Tveit DJ, Hypolite IO, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, Agodoa LY, Abbott KC. Hospitalizations for bacterial pneumonia after renal transplantation in the United States. *J Nephrol* 2002;15:255-62.
- ¹⁸⁶ Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 2001;120:1883-7.
- ¹⁸⁷ DeToledo JC, Lowe MR, Gonzalez J, Haddad H. Risk of aspiration pneumonia after an epileptic seizure: a retrospective analysis of 1634 adult patients. *Epilepsy Behav* 2004;5:593-5.
- ¹⁸⁸ Sekizawa K, Ujiie Y, Itabashi S, Sasaki H, Takishima T. Lack of cough reflex in aspiration pneumonia. *Lancet* 1990;335:1228-9.
- ¹⁸⁹ Shigemitsu H, Afshar K. Aspiration pneumonias: under-diagnosed and under-treated. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:192-8.

-
- ¹⁹⁰ Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 2003;124:328-36.
- ¹⁹¹ Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'brien PC, Rocca WA. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord* 2006;21:446-55.
- ¹⁹² Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D. Asymptomatic swallowing disorders in elderly patients with Parkinson's disease: a description of findings on clinical examination and videofluoroscopy in sixteen patients. *Age Ageing* 1994;23:251-4.
- ¹⁹³ Almirall J, Cabré M, Clavé P. Neumonía aspiratiba. *Med Clin (Barc)* 2007;129:424-32.
- ¹⁹⁴ Palmer JL, Metheny NA. Preventing aspiration in older adults with dysphagia. *Am J Nurs* 2008;108:40-8.
- ¹⁹⁵ El Solh AA, Saliba R. Pharmacologic prevention of aspiration pneumonia: a systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:352-62.
- ¹⁹⁶ Caballero L, Fernández-Liria A, Ramos JA, Gil A, Madrigal M, Porrás A, Baca E, Sáiz J, Agüera LF. Prevalencia de los trastornos psiquiátricos en atención primaria usando el cuestionario PRIME-MD. *Aten Primaria* 1999;23:275-9.
- ¹⁹⁷ Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, Aubé H, Blettery B, Charles PE. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2031-6.
- ¹⁹⁸ Dantas RO, Nobre Souza MA. Dysphagia induced by chronic ingestion of benzodiazepine. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1194-6.
- ¹⁹⁹ Pick N, McDonald A, Bennett N, Litsche M, Dietsche L, Legerwood R, Spurgas R, LaForce FM. Pulmonary aspiration in a long-term care setting: clinical and laboratory observations and an analysis of risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:763-8.
- ²⁰⁰ Gaillard JM. Benzodiazepines and GABA-ergic transmission. A: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1989; pp. 213-218.
- ²⁰¹ Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60.
- ²⁰² CAG Clinical Affairs Committee. Community-acquired pneumonia and acid-suppressive drugs: position statement. *Can J Gastroenterol* 2006;20:119-21.
- ²⁰³ Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403-11.
- ²⁰⁴ Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:285-92.

-
- ²⁰⁵ O'Donnell AE, Pappas LS. Pulmonary complications of intravenous drug abuse. Experience at an inner-city hospital. *Chest* 1988;94:251-3
- ²⁰⁶ Caiaffa WT, Graham NM, Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol* 1993;138:909-22.
- ²⁰⁷ Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, Markowitz N, Rosen MJ, Mangura BT, Hopewell PC. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
- ²⁰⁸ Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Barbé J, Ferrer A, Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vázquez JM. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: a prospective study of 68 episodes. *Eur Respir J* 1994;7:235-9.
- ²⁰⁹ Selwyn PA, Feingold AR, Hartel D, Schoenbaum EE, Alderman MH, Klein RS, Friedland GH. Increased risk of bacterial pneumonia in HIV-infected intravenous drug users without AIDS. *AIDS* 1988;2:267-72.
- ²¹⁰ Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, Schiesari A, Ballarini P, Arlotti M, Gabrielli C, Castellani G, Genova M, Pantani P, Lepri AC, Rezza G. Community-acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies, and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1996;23:107-13.
- ²¹¹ Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano K, Ardito F, Pirroni T, Cauda R, Ortona L. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:39-45.
- ²¹² Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-8):1-52.
- ²¹³ Fedson DS, Baldwin JA. Previous hospital care as a risk factor for pneumonia. Implications for immunization with pneumococcal vaccine. *JAMA* 1982;248:1989-95.
- ²¹⁴ Fedson DS, Harward MP, Reid RA, Kaiser DL. Hospital-based pneumococcal immunization. Epidemiologic rationale from the Shenandoah study. *JAMA* 1990;264:1117-22.
- ²¹⁵ Whitcomb ME. Drug-induced lung disease *Chest* 1973;63:418-22.
- ²¹⁶ Nelson S, Summer WR, Terry PB, Warr GA, Jakab GJ. Erythromycin-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses. A potential mechanism of superinfection in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1207-12.
- ²¹⁷ Welsh DA, Mason CM. Host defense in respiratory infections. *Med Clin North Am* 2001;85:1329-47.