

Proyecto EVAN-65: evaluación de la efectividad de la vacuna antineumocócica en mayores de 65 años

A. Vila Córcoles, O. Ochoa Gondar, I. Hospital Guardiola, X. Bria Ferre, C. Llor Vila, D. Montañes Boncompte y Grupo de Estudio EVAN-65

Objetivo. Evaluar la efectividad de la vacunación antineumocócica sistemática entre las personas mayores de 65 años mediante la comparación de las tasas de incidencia y gravedad de las neumonías adquiridas en la comunidad aparecidas en dos cohortes (vacunados y no vacunados).

Diseño. Estudio de cohortes de carácter multicéntrico.

Emplazamiento. Atención primaria de salud.

Participantes. Todas las personas mayores de 65 años adscritas a 8 áreas básicas de salud urbanas y distribuidas en vacunados con vacuna antineumocócica y no vacunados.

Intervenciones. Se realizará seguimiento activo durante 3 años, identificándose todas las neumonías adquiridas en la comunidad acaecidas durante el trienio de seguimiento. Como fuente de datos utilizaremos el registro específico del programa de vacunación antineumocócica y la revisión exhaustiva de las historias clínicas de atención primaria y del hospital de referencia (registro de neumonías ingresadas y de neumonías detectadas en el servicio de urgencias).

Mediciones principales. Las variables contempladas serán: edad, sexo, presencia de factores de riesgo asociados a una mayor susceptibilidad para adquirir infección neumocócica (diabetes mellitus, inmunodepresión, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo, enolismo y esplenectomía). Para la medida del efecto calcularemos la tasa de incidencia anual y global acumulada (trienal) de neumonías, así como el riesgo relativo y el riesgo atribuible. Como medidas de gravedad analizaremos el índice de letalidad, así como una escala ordinal de gravedad (escala de Fine).

Discusión. El estudio dará una respuesta en términos de efectividad y eficiencia de la vacuna y contribuirá a una toma definitiva de decisiones respecto al controvertido tema de la indicación sistemática de esta vacuna en la población mayor de 65 años.

Palabras clave: Vacuna antineumocócica. Neumonía adquirida en la comunidad. Efectividad.

EVAN-65 PROJECT: EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PNEUMOCOCCUS VACCINATION IN THE OVER-65S

Objective. To assess the effectiveness of systematic pneumococcus vaccination (PV) in the over-65s by comparing rates of incidence and severity of the cases of pneumonia caught in the community (PCC), in two cohorts—those vaccinated (VC) and those not (NVC).

Design. Multi-centre study of cohorts.

Setting. Primary Health Care.

Participants. All those over 65 registered at 8 urban Health Districts and distributed into a VC (with PV) and an NVC.

Interventions. Active monitoring will be conducted for 3 years, with detection of all the PCC occurring during this period. Data sources will be the specific register of the PV programme and exhaustive review of primary Care and referral hospital clinical records (records of pneumonia cases admitted and records of pneumonia cases detected in Casualty).

Main measurement. Variables considered will be: age, sex, and presence or otherwise of risk factors linked to greater susceptibility to catching pneumonia (diabetes mellitus, low immunity levels, cardiopathy, COPD, tobacco dependency, alcoholism, splenectomy). To measure the effect, we will calculate the annual and overall accumulated (over 3 years) rates of incidence of pneumonia, as well as the relative and attributable risks. As measurements of its severity, we will analyse the mortality index and the “fine” ordinal scale of severity.

Discussion. The study will give a reply in terms of effectiveness and efficiency of the vaccine and will contribute to a definitive decision on the controversial question of the systematic indication of this vaccine for the over-65 population.

Key-words. Pneumococcus vaccination. Pneumonia caught in the community. Effectiveness.

Medicina de Familia SAP
Tarragona-Valls. Tarragona.
España.

Estudio financiado con una
Beca del Fondo de
Investigaciones Sanitarias
(expediente Beca FIS PI-
021117).

Correspondencia:
Ángel Vila Córcoles.
Prat de la Riba, 39.
43001 Tarragona. España.
Correo electrónico:
avila@saptarra.scs.es

Manuscrito recibido el 23 de
julio de 2003.

Manuscrito aceptado para su
publicación el 23 de julio de
2003.

Introducción

La neumonía por *Streptococcus pneumoniae* representa el 20-30% de las neumonías adquiridas en la comunidad en nuestro país, y es agente el responsable del 30-50% de las neumonías graves que requieren hospitalización, de las cuales entre un 5 y un 20% desarrollan bacteriemia^{1,2}. La letalidad global de la neumonía se aproxima al 5%, y es del 15-20% en las formas bacteriémicas (ascendiendo al 60% en pacientes con enfermedades subyacentes y/o mayores de 70 años)³. En Cataluña se declaran 400-600 casos de neumonía por 100.000 habitantes/año y se estima que la incidencia real en personas mayores de 65 años puede situarse alrededor del 15-25% en nuestro país^{4,5}.

Respecto a la inmunización activa con la vacuna inactivada de 23 serotipos, aunque en un principio parecía claro que reducía el riesgo de infección sistémica y/o mortalidad, su efectividad respecto a la prevención de la infección está actualmente en discusión y constituye un importante problema de salud pública⁶⁻⁸. La efectividad parece disminuir en grupos de alto riesgo y en la población anciana, en especial en los mayores de 75 años, ya que la respuesta de los anticuerpos es menor y sus valores disminuyen con más rapidez^{9,10}. Sin embargo, a pesar de las dudas existentes sobre la efectividad de la vacuna y la duración de su efecto, la pertinencia de la vacunación, la selección de la población diana y la conveniencia o no de la revacunación, los Centers for Disease Control de Atlanta^{11,12}, el US Preventive Service Task Force¹³ y los departamentos de Sanidad y Salud Pública de nuestro país, aunque son algo más restrictivos, recomiendan la vacunación sistemática a un amplio grupo de población diana¹, entre la que se incluye la población total mayor de 65 años y los menores de 65 años con determinados factores de riesgo (tabla 1).

En un reciente estudio observacional retrospectivo realizado en nuestro ámbito no se ha podido demostrar un efecto protector de la vacuna neumocócica de polisacáridos capsulares no conjugados de *S. pneumoniae* frente a la infección, ni tampoco se ha evidenciado ningún efecto sobre la disminución de la gravedad de las neumonías¹⁴. En las últimas revisiones realizadas¹⁵⁻¹⁷ no se encontraron pruebas de la efectividad de esta misma vacuna para reducir o evitar la enfermedad neumocócica en el anciano (el riesgo relativo [RR] de neumonía neumocócica en los vacunados fue de 0,86, con un intervalo de confianza [IC] del 95% de 0,24-2,99)¹⁶.

Creemos que deberían abrirse líneas de investigación con diseños prospectivos y multicéntricos que permitieran evaluar de forma más definitiva la efectividad y la eficiencia de la vacunación antineumocócica sistemática en la población de más de 65 años sin factores de riesgo

adicionales (que, por cierto, representa la inmensa mayoría de la población diana de esta intervención). Por último, debemos señalar que la aportación principal de nuestro trabajo radicaría en el hecho de que se trata de un estudio realizado en un ámbito comunitario, con un período de seguimiento amplio y sobre una población muy concreta (mayores de 65 años), emplazado además en nuestro medio. Con independencia de la indudable eficacia teórica (desarrollo de anticuerpos individual), nuestro trabajo aportaría, además, la valoración de la efectividad real en la comunidad de una vacunación cuya aplicación se está recomendando de forma sistemática en algunas comunidades autónomas a pesar de que no existen datos incontrovertibles sobre su efectividad en la práctica, especialmente en este grupo de población.

Objetivos

1. Conocer la epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) entre la población mayor de 65 años de nuestro ámbito (incidencia, distribución etiológica, sensibilidad a los antimicrobianos y factores preventivos o de riesgo asociados).
2. Evaluar la efectividad en la comunidad de la vacunación antineumocócica (VAN 23S) sistemática en la población mayor de 65 años mediante la comparación de las tasas de incidencia y los índices de gravedad de las neumonías acaecidas en 2 cohortes (vacunados y no vacunados) durante un período de 3 años.
3. Estudiar la duración y la posible disminución del efecto protector de la vacunación mediante el análisis de la evolución anual de los parámetros de efectividad (incidencias, RR e índices de gravedad en la cohorte vacunada).

TABLA 1
Indicaciones de la vacunación antineumocócica

1. Personas que padecen ciertos procesos crónicos:	
Cardiopatía	
Limitación crónica al flujo aéreo	
Diabetes mellitus	
Alcoholismo	
Cirrosis	
Fístulas de líquido cefalorraquídeo	
2. Personas con procesos inmunodepresores:	
Linfomas, leucemia linfática crónica, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin	
Insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico	
Asplenia anatómica o funcional	
Trasplante, tratamiento con quimioterapia antineoplásica o hemodiálisis	
Portadores del virus de la inmunodeficiencia humana	
3. Adultos sanos mayores de 65 años	

Pacientes y método

Diseño del estudio

Estudio de cohortes prospectivo y de carácter multicéntrico.

Emplazamiento

El estudio se realiza en la atención primaria de salud. Participan 8 áreas básicas de salud (ABS) situadas en el Servicio de Atención Primaria Tarragona-Valls. Se tratan de 7 ABS urbanas (Sant Pere y Sant Pau, Bonavista, Torreforta, Sant Salvador, Tarraco, Salou y Valls) y una ABS rural (Morell). El ABS de Valls tiene como hospital de referencia el Pius Hospital Comarcal de Valls, y las 7 ABS restantes tienen como referencia el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a todas las personas nacidas con anterioridad al 1 de enero de 1937 y que estaban registradas en las bases de datos poblacionales informatizadas de las 8 ABS. No excluimos inicialmente a ninguna de las personas adscritas a los médicos participantes.

Métodos de selección de los sujetos

No se realizó muestreo, pues se seleccionó a todos los sujetos registrados en las bases de datos poblacionales y que tenían médico asignado en las 8 ABS participantes.

Incluimos inicialmente a un total de 11.597 personas mayores de 65 años cuya edad media al inicio del estudio es de 75,6 años; el 43,35%, varones y el 56,65%, mujeres. En la tabla 2 se expone la distribución de la población de estudio al inicio del período de seguimiento clasificada según grupos de edad y sexo.

Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de las cohortes decidimos trabajar con un riesgo alfa de 0,05, un RR esperado de 1,5, un riesgo beta asumido de 0,2 y una incidencia anual esperada de neumonías en la cohorte no vacunada del 2%, lo cual suponía una población mínima necesaria de 4.510 por grupo (cálculo por programa informático Granmo).

Formación de grupos

Los pacientes fueron asignados inicialmente a una u otra cohorte en función del estado vacunal que constase registrado el día anterior a la asignación. En la tabla 3 se expone la composición por edad y sexo de ambas cohortes al inicio del período de seguimiento.

– Cohorte vacunada (CV): cohorte compuesta por la totalidad de personas mayores de 65 años que constasen como vacunadas con la vacuna antineumocócica de 23 serotipos (VAN 23S) antes del inicio del estudio. Se ha incluido en esta cohorte a todos los pacientes mayores de 65 años que aceptaron ser vacunados durante las campañas de vacunación antineumocócica implementadas en las 8 ABS antes del 31 de diciembre de 2001.

– Cohorte no vacunada (CNV): cohorte de personas mayores de 65 años no vacunada al inicio del estudio. Esta cohorte está compuesta por el total de personas que no habían sido vacunadas, ya sea por no haber acudido al centro durante los períodos de campaña, o bien por haberse negado a la vacunación.

Fuentes de datos

1. Registro de usuarios de los 8 centros participantes. En estos registros se incluyen datos de filiación, domicilio, teléfono, fecha de vacunación y datos clínicos.

TABLA 2 Composición de la población de estudio al inicio del período de seguimiento

Edad (años)	Varones	Mujeres	Total
65-74	2.988	3.402	6.390
75-84	1.598	2.353	3.951
85-99	441	815	1.256
Total	5.027	6.570	11.597

TABLA 3 Composición por edad y sexo de las 2 cohortes de estudio al inicio del período de seguimiento

Edad (años)	Varones		Mujeres		Total	
	CV	CNV	CV	CNV	CV	CNV
65-74	1.201	1.787	1.436	1.996	2.637	3.756
75-84	945	653	1.248	1.105	2.193	1.758
85-99	232	209	396	419	628	628
Total	2.378	2.649	3.080	3.490	5.458	6.139

CV: cohorte vacunada; CNV: cohorte no vacunada.

2. Revisión exhaustiva de las historias clínicas de atención primaria (HCAP) de todos los pacientes participantes: presencia de factores predisponentes y eventos diagnosticados como neumonía adquirida en la comunidad registrados en la HCAP durante el período de estudio.

3. Registro de altas hospitalarias y altas de los servicios de urgencias del hospital de referencia de los 8 centros.

4. Registros internos de los resultados de cultivos microbiológicos de los laboratorios de los hospitales de referencia.

5. Se prevé, asimismo, la utilización de una matriz de datos específica para el proyecto, en la que se recogerán de forma prospectiva todas las variables sociodemográficas y clínicas asociadas a las neumonías ocurridas durante el período de seguimiento.

Seguimiento

El período de seguimiento será de 3 años.

Se realizará un seguimiento activo de ambas cohortes mediante la siguiente metodología:

1. Detección y reclutamiento de las neumonías diagnosticadas desde la atención primaria mediante la comunicación mensual por parte de los facultativos responsables de los 8 centros participantes.

2. Detección y reclutamiento de las neumonías diagnosticadas en el hospital de referencia mediante revisión trimestral de los registros de altas hospitalarias y revisión mensual de altas del servicio de urgencias.

3. Detección y reclutamiento de las neumonías diagnosticadas y/o atendidas fuera del ámbito geográfico del estudio mediante: a) detección oportunista mediante encuesta o entrevista clínica semestral en la consulta de los facultativos participantes en el estudio, y b) encuesta telefónica semestral a la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio que no hayan realizado ninguna visita al médico de cabecera durante el semestre previo.

4. Detección y reclutamiento de pacientes que hayan padecido una enfermedad neumocócica invasiva (neumococo en sangre, líquido cefalorraquídeo, pleura, líquido articular u otro líquido es-

TABLA 4 Escala predictiva para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (escala Fine)

Factores demográficos	
Varón	Edad (en años)
Mujer	Edad (en años) -10
Procedente de residencia de ancianos	+10
Enfermedades coexistentes	
Enfermedad neoplásica ^a	+30
Enfermedad hepática ^b	+20
Enfermedad cerebrovascular ^c	+10
Insuficiencia cardíaca congestiva ^d	+10
Enfermedad renal ^e	+10
Signos del examen físico	
Alteración del estado mental ^f	+20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min	+20
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35 °C o ≥ 40 °C	+15
Frecuencia cardíaca ≥ 125 lat/min	+10
Parámetros analíticos y signos radiológicos	
pH arterial < 7,35	+30
BUN ≥ 30 mg/dl	+20
Sodio < 130 mmol/l	+20
Glucosa ≥ 250 mg/dl	+10
Hematocrito < 30%	+10
PpO ₂ < 60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10

^aCualquier neoplasia activa excepto carcinoma basal o escamoso de piel.

^bCirrosis o hepatitis crónica.

^cIncluye accidente isquémico transitorio.

^dDisfunción ventricular sistólica o diastólica.

^eEnfermedad renal crónica o valores elevados de urea o creatinina.

^fDesorientación personal, temporal o espacial no documentada.

féril) mediante la revisión sistemática semestral de los registros internos de resultados de cultivos microbiológicos de los laboratorios de los hospitales de referencia.

Definiciones y método de medida de las variables principales

1. Variables sociodemográficas.
2. Presencia de factores de riesgo asociados a una mayor susceptibilidad para adquirir infección neumocócica: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo, inmunodepresión, enolismo, cardiopatía, esplenectomía.
3. Presencia de otros factores predisponentes o protectores frente a la infección neumocócica (convivencia con animales, tratamiento con benzodiazepinas, uso de cámaras inhalatorias, convivencia con niños y toma previa de antibióticos).
4. Medida del efecto: calcularemos las diferentes incidencias de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en ambas cohortes.
5. Definición de caso de NAC: cuadro clínico-exploratorio compatible con un proceso infeccioso de las vías respiratorias bajas, siendo un requisito para su diagnóstico la presencia de un infiltrado radiológico de nueva presentación.

6. Tipificación etiológica de las NAC: con objeto de identificar etiológicamente el mayor número posible de neumonías, nos basaremos en el resultado de los hemocultivos cursados para los pacientes que hayan precisado ingreso hospitalario (no se valorará, por su baja especificidad, el resultado de los cultivos de esputo). A todos los pacientes diagnosticados en las ABS que no hayan precisado ingreso hospitalario se les realizará una prueba rápida para la detección de antígenos de *S. pneumoniae* en orina mediante el equipo comercial BINAX-NOW (que posee una validez aceptable, no es interferido por la toma previa de antibióticos y puede realizarse entre 1 y 15 días después de iniciada la sintomatología)¹⁸.

7. Serotipificación de neumococos: atendiendo a aspectos organizativos y presupuestarios se prevé la serotipificación sólo de los hemocultivos positivos obtenidos en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

8. Medida de la gravedad de la NAC: como primera medida de gravedad valoraremos el índice de letalidad en ambas cohortes. Como medida complementaria de gravedad utilizamos la escala de Fine¹⁹, que contempla una serie de parámetros para identificar a los pacientes con NAC con un bajo riesgo de complicaciones y/o mortalidad, lo que permite discriminar entre los que pueden ser tratados ambulatoriamente y los que precisan hospitalización; por tanto, su empleo puede resultar pertinente como instrumento validado para la determinación de la gravedad (tabla 4).

A los hallazgos de laboratorio y radiológicos que no consten en la HCAP (por haber sido diagnosticados y tratados exclusivamente desde la atención primaria de salud y, por tanto, no existir ingreso hospitalario ni visita en urgencias hospitalarias) se les dará el valor de cero.

Estrategia de análisis

El análisis estadístico se realizará mediante el paquete informático SPSS 11.0, efectuando en primer lugar un análisis descriptivo que facilitará las diferentes proporciones y medias observadas con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Como medidas del efecto calcularemos las tasas de incidencia (anual, densidad de incidencia, incidencia acumulada), los RR, los riesgos atribuibles (RA) y el número de sujetos a tratar para evitar un caso (NNT). Se realizará, asimismo, un análisis multivariable mediante regresión logística y el cálculo de las *odds ratio* ajustadas para el análisis de comparabilidad de ambas cohortes y el estudio de los factores de confusión.

El tratamiento estadístico de las pérdidas (defunciones, traslados o pérdidas en el seguimiento), así como los cambios de la CNV a CV durante el seguimiento, se realizará mediante el análisis de regresión de Cox y el test de rangos logarítmicos.

Discusión

Limitaciones del estudio

1. La vacuna antineumocócica podría prevenir la neumonía por neumococo. Sin embargo, la filiación de las NAC no es posible en muchos casos, por lo que asumimos que se trabajará con algunas neumonías no filiadas. Admitimos, por tanto, que las diferencias en la incidencia sólo serían a expensas de las neumonías neumocócicas. Este sesgo de diagnóstico resulta inevitable, ya que incluso en una

buena parte de las neumonías neumocócicas no se pueden obtener hemocultivos positivos.

2. No se ha considerado factible, por cuestiones éticas, realizar una asignación aleatoria de los pacientes a una cohorte u otra, ni tampoco se ha decidido vacunar a la población de un área básica y no vacunar a la de otra área, lo cual podría inicialmente introducir un cierto sesgo de selección, aunque creemos que éste se podría controlar mediante un cuidadoso análisis de los resultados (estratificación y análisis de los factores de confusión).

3. La escala de Fine, aunque validada para determinar *a priori* la potencial gravedad de una neumonía, resulta algo limitada para evaluar la gravedad final de los cuadros neumónicos. Pese a que complementaremos el análisis de la gravedad mediante el cálculo del índice de letalidad, éste seguramente será reducido en términos absolutos y, por tanto, la medición final de la gravedad puede tener una potencia menor a la preestablecida al calcular el tamaño de las cohortes según las tasas de incidencia esperadas.

Utilidad práctica

Aunque es un tema sobre el que se han hecho muchos estudios, no existen conclusiones concretas.

Cabría destacar que la mayoría de los ensayos sobre efectividad se han realizado en el ámbito anglosajón. Un estudio efectuado en nuestro país (realizado por nuestro grupo)¹⁴ parece mostrar que la vacuna no es eficaz, aunque está realizado con una muestra insuficiente.

La utilidad de nuestro estudio radicará básicamente en:

1. Dar respuesta, sobre una población de nuestro ámbito, a los interrogantes acerca de la eficacia de la vacuna, tanto en cuanto a su capacidad para prevenir la infección como para disminuir la gravedad de las neumonías.

2. Intentará dar una respuesta en términos de eficiencia sobre la utilización de la vacuna.

Contribuirá a una toma de decisiones respecto a la indicación sistemática de vacunación según los resultados prácticos obtenidos en nuestro medio en lugar de basarse en consideraciones más o menos teóricas o académicas.

Bibliografía

- Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre vacuna neumocócica. Med Clin (Barc) 1994;10:383-6.
- Gil de Gómez Barragán MJ, Acitores Augusto JM. Vacuna antineumocócica: ¿a quién hay que vacunar? FMC 1996;3:185-90.
- Pahissa Berga A. Vacunación antineumocócica. Tema pendiente de nuestra sanidad. Med Clin (Barc) 1991;13:499-501.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Bullètin Epidemiològic de Catalunya 1995;16:102-10.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Llibre Blanc: bases per a la integració de la prevenció a la pràctica assistencial. Barcelona: Doyma, 1993.
- Álvarez MJ, Mayer MA. El dilema sobre el coste efectividad de la vacuna antineumocócica sigue abierto. Medifam 2001;3:115-21.
- Salleras L. Vacunación antineumocócica en la tercera edad. Vacunas Invest Pract 2000;1:55-8.
- Plans P. Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica 23-valente en Cataluña. Gac Sanit 2002;16:392-400.
- Dorca J, Bello S, Blanquer J, De Celis P, Molinos L, Torres M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 1997;33:240-6.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JE, Brogthon WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
- Center for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, and the American Academy of Family Physicians: use of reminder and recall by vaccination providers to increase vaccination rates. MMWR 1998;47:715-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization programs in nontraditional settings: quality standards and guidance for program evaluation - a report of the National Vaccine Advisory Committee. MMWR 2000;49(RR-1):1-14.
- Task Force on Community Preventive Services. Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents and adults. Am J Prev Med 2000;18 (Suppl): 92-140.
- Vila A, Ochoa O, Hospital I, Marín ML, Guinea I, Álvarez M, Grupo de estudio EVAN-65. Efectividad de la vacuna antineumocócica en pacientes mayores de 65 años. Medifam 2003;13:297-314.
- Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. BMC Family Practice 2000;1:1.
- Puig Barberà J, Belenguier Barea A, Goterris Pinto M, Brines Benlliure MJ. Efectividad de la vacuna frente al neumococo en el anciano. Revisión sistemática y metaanálisis. Aten Primaria 2002;30:269-83.
- Aller AI, Garjón FJ, Buisán MJ, Palacín JC. ¿Está justificada la vacunación contra el neumococo en mayores de 65 años? Aten Primaria 2002;7:433-7.
- Bello Dondra S. Los antígenos urinarios en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 2001;37(Supl 4):87-93.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-50.