



Revisión

## Neumonía adquirida en la comunidad en fumadores



Jordi Almirall<sup>a,\*</sup>, José Blanquer<sup>b</sup> y Salvador Bello<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital de Mataró, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERES, Barcelona, España

<sup>b</sup> Cuidados Intensivos Respiratorios, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, CIBERES, Zaragoza, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2013

Aceptado el 19 de noviembre de 2013

On-line el 31 de diciembre de 2013

#### Palabras clave:

Tabaquismo

Neumonía adquirida en la comunidad

Factores de riesgo

Prevención

#### Keywords:

Smoking

Community-acquired pneumonia

Risk factors

Prevention

### R E S U M E N

En estudios recientes ha quedado perfectamente establecido que el tabaco incrementa la susceptibilidad a la infección bacteriana pulmonar, incluso en fumadores pasivos. Este efecto muestra también dosis-respuesta, ya que disminuye espectacularmente el riesgo 10 años después de abandonar el hábito tabáquico, situándose a niveles de no fumadores.

*Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo causante de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que más se ha relacionado con el tabaquismo, especialmente en situaciones de enfermedad neumocócica invasiva y shock séptico.

Su influencia sobre la evolución de la neumonía no parece clara, aunque existen evidencias que sugieren un peor pronóstico de la neumonía neumocócica.

En NAC causadas por *Legionella pneumophila* también se ha observado que el hábito tabáquico es el factor de riesgo más remarcable, ya que puede suponer un aumento del riesgo del 121% por cada paquete diario de cigarrillos consumidos.

Por otro lado, el consumo de tabaco puede también favorecer la presencia de enfermedades que a su vez son factores de riesgo conocidos de NAC, como enfermedades periodontales e infecciones víricas de la vía aérea superior.

Como medida preventiva, si bien cabe proponer el abandono del tabaco, también es recomendable la vacuna neumocócica, independientemente de la presencia de comorbilidad.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Community-acquired Pneumonia Among Smokers

#### A B S T R A C T

Recent studies have left absolutely no doubt that tobacco increases susceptibility to bacterial lung infection, even in passive smokers. This relationship also shows a dose-response effect, since the risk reduces spectacularly 10 years after giving up smoking, returning to the level of non-smokers.

*Streptococcus pneumoniae* is the causative microorganism responsible for community-acquired pneumonia (CAP) most frequently associated with smoking, particularly in invasive pneumococcal disease and septic shock.

It is not clear how it acts on the progress of pneumonia, but there is evidence to suggest that the prognosis for pneumococcal pneumonia is worse.

In CAP caused by *Legionella pneumophila*, it has also been observed that smoking is the most important risk factor, with the risk rising 121% for each pack of cigarettes smoked a day.

Tobacco use may also favor diseases that are also known risk factors for CAP, such as periodontal disease and upper respiratory viral infections.

By way of prevention, while giving up smoking should always be proposed, the use of the pneumococcal vaccine is also recommended, regardless of the presence of other comorbidities.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Los efectos nocivos que presenta el tabaco hacen que este sea considerado uno de los factores de riesgo más importantes de las principales enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas, en las que además puede producir un empeoramiento del

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jalmirall@csdm.cat](mailto:jalmirall@csdm.cat) (J. Almirall).

pronóstico y en algunas de ellas la relación que existe es de causalidad.

De las enfermedades relacionadas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón son las más frecuentes, pero también existe evidencia de su relación con enfermedades como el asma, intersticiales, alérgicas y las infecciones pulmonares<sup>1</sup>. De hecho, la exposición de la vía aérea a microorganismos es constante, pero el pulmón sano dispone de suficientes mecanismos de defensa para prevenir su invasión (aclaramiento mucociliar efectivo, barrera epitelial íntegra, macrófagos alveolares que pueden reconocer y fagocitar microorganismos invasores). Cualquier fallo de estos mecanismos puede producir diseminación de microorganismos en el árbol bronquial y desencadenar neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en los países desarrollados. En la población general adulta la incidencia anual oscila entre 1,6 y 13,4 casos por 1.000 habitantes, con una tasa de hospitalización entre el 22 y el 51% y una letalidad del 3 al 24%<sup>2-4</sup> que no se ha modificado en los últimos años, a pesar de las medidas preventivas aplicadas<sup>5</sup>.

### Tabaquismo y neumonía

El factor de riesgo más importante de NAC es la edad. Tanto es así que la incidencia se triplica o cuadriplica cuando la edad es > 65 años<sup>2</sup>. La causa no está clara, pero podría ser multifactorial, ya sea debida a inmunosenescencia por debilidad inmunitaria (innata y adaptativa) o por existir en este grupo de edad una mayor incidencia de aspiraciones asintomáticas<sup>6</sup> o converger otros factores de riesgo (FR) que en personas más jóvenes no adquieren significación estadística, pero en grupos de mayor edad cobran protagonismo, posiblemente por efecto sumatorio. Uno de ellos puede ser el tabaquismo, que es el principal FR de EPOC, y esta a su vez es uno de los principales FR de NAC. Por ello, muchas veces resulta difícil discernir el peso específico que pueda tener el consumo de tabaco en la aparición de la NAC, sobre todo teniendo en cuenta que fumar se asocia a menor estatus socioeconómico, deficiente alimentación, mayor consumo de alcohol y menor actividad física, que a su vez también son FR de infección respiratoria<sup>7</sup>.

Pero en la actualidad disponemos de suficientes estudios en los que, mediante análisis estadístico con modelos de regresión logística, se puede diferenciar cualquier factor de confusión, permitiendo resaltar que el tabaco, por sí solo, incrementa el riesgo de neumonía. En este sentido se ha publicado un estudio de base poblacional<sup>2,3</sup> en el que se demuestra incremento del riesgo de NAC en fumadores, que además guarda relación directa con la duración del consumo de tabaco y con la cantidad de cigarrillos consumidos. Al mismo tiempo se demuestra que dicho riesgo desaparece cuando se abandona el hábito. De hecho, al cabo de 5 años el riesgo disminuye un 50%<sup>3</sup>. Además, si tenemos en cuenta que uno de los criterios de causalidad entre 2 factores es el de dosis-respuesta, el aumento del riesgo al aumentar la intensidad del consumo y la cantidad de tabaco refuerza aún más la idea de que el tabaco es un agente directo causal de NAC. Por otro lado, sabemos que el consumo de tabaco altera morfológicamente el epitelio de la mucosa bronquial, con pérdida de cilios, hipertrofia de las glándulas mucosas y aumento de células caliciformes, que pueden favorecer la presencia de gérmenes en el árbol bronquial y su propagación, produciendo una reacción inflamatoria en la vía aérea con activación de macrófagos y neutrófilos que liberan proteasas, desencadenando una situación de estrés oxidativo y liberación de citoquinas, dando lugar a una respuesta inmune tanto innata como adaptativa<sup>8-14</sup> que a la vez le pueden hacer más sensible a la agresión inflamatoria propia de la infección<sup>15-17</sup>. En relación con la respuesta innata y adaptativa hoy día sabemos que el tabaco inhibe algunas de sus funciones clave, incluyendo la respuesta de los receptores tipo Toll 2

(TLR2)<sup>18</sup>, del factor nuclear KB (NF-KB)<sup>8</sup>, la proliferación de células CD4 (LTCD4)<sup>12,19</sup>, la maduración de células dendríticas<sup>10</sup> y la capacidad de opsonización y fagocitosis<sup>20</sup>. Por consiguiente, el tabaco es capaz de alterar la inmunidad frente a la infección, afectando la modulación de las señales intra e intercelulares del epitelio y de las células inmunes, y suprimiendo la activación de importantes elementos de respuesta inmune innata y adaptativa<sup>17,21</sup>, quedando perfectamente establecido que el tabaco incrementa la susceptibilidad a la infección bacteriana<sup>22,23</sup>.

### Tabaquismo pasivo y neumonía

El tabaquismo pasivo está considerado un problema epidemiológico importante. En el año 2004 se realizó un estudio a nivel internacional con 192 países evaluados que reflejaba que el 40% de los niños, el 33% de los varones no fumadores y 35% de las mujeres no fumadoras eran fumadores pasivos<sup>24</sup>. Existían amplias variaciones regionales que se pueden explicar por las diferentes etapas de la epidemia de tabaquismo en las que se encuentra el país encuestado, debido a que el fumador pasivo está directamente relacionado con las tasas de tabaquismo activo. Los datos de prevalencia en España lo situaban alrededor del 50% de los adultos, en el año 2005<sup>25</sup>, antes de la entrada en vigor de la ley que, al igual que en la mayoría de los países desarrollados, se ha creado para regular el consumo de tabaco en locales públicos, que ha conseguido reducir la exposición al humo de tabaco en aproximadamente un 20-25%, a expensas del descenso del consumo, no solo en locales de ocio sino también en lugares de trabajo, pero no en el domicilio. Por todo ello, en los últimos años ha crecido el interés por conocer el efecto del consumo pasivo de tabaco y algunos estudios apuntan que podría comportar también un mayor riesgo de infecciones respiratorias tanto en niños, hijos de padres fumadores<sup>26,27</sup>, como en adultos<sup>28,29</sup>. También en personas ancianas con NAC se ha demostrado que permitir fumar en el domicilio es un importante predictor de pérdida de salud<sup>30</sup>. De hecho, las lesiones en el epitelio respiratorio, tejido conectivo y endotelio vascular del pulmón, producidas por el consumo del tabaco pueden producirse, incluso ante bajas concentraciones de humo<sup>31</sup>, dato que sustenta que su efecto podría ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de NAC también en fumadores pasivos.

También se ha demostrado en 2 estudios distintos, ambos de base poblacional, caso-control<sup>32</sup>, que el tabaquismo pasivo es un FR para desarrollar bacteriemia neumocócica en adultos inmunocompetentes, en los que resulta una *odds ratio* (OR) de 2,6 y un riesgo atribuible (RA) de 31% en sujetos de edad < 65 años<sup>28,33</sup>, y OR de 2,2 y un RA de 13%<sup>28,32</sup> en mayores de 65 años.

### Tabaquismo y neumonía neumocócica

El microorganismo causante de NAC más frecuente, independientemente del nivel asistencial y de la gravedad, es *Streptococcus pneumoniae*, que además es el que más se ha relacionado con el tabaquismo, especialmente en aquellos pacientes con EPOC. En un estudio *in vitro* se ha demostrado aumento de la adherencia del *Streptococcus pneumoniae* en las células epiteliales de la cavidad bucal de fumadores<sup>34</sup>, que persiste incluso hasta 3 años después de abandonar el tabaquismo y que puede suponer mayor grado de colonización orofaríngea y mayor posibilidad de NAC.

También se ha relacionado el hábito tabáquico con la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), cuya etiología en aproximadamente el 80% de los casos es debida a neumonía<sup>35</sup>. En este sentido, un estudio realizado por Pastor et al. en 1995 ya observó dicha asociación, con una OR de 2,6 en fumadores entre 24-64 años y una OR de 2,2 en fumadores mayores de 65 años. El riesgo atribuido (RA) era de 31% en el primer grupo y de 13% en el segundo

grupo<sup>3</sup>. Otro estudio de base poblacional caso-control<sup>28</sup> también destaca que fumar es el mayor FR independiente para ENI en adultos inmunocompetentes con una OR = 4,1 en fumadores activos (RA 51%). Además este efecto muestra también dosis-respuesta, ya que disminuye espectacularmente el riesgo 10 años después de abandonar el hábito tabáquico, situándose a niveles de no fumadores.

La especial relación del tabaquismo activo con el neumococo ha sido puesta de manifiesto por algunos estudios que han demostrado alteraciones del aclaramiento y fagocitosis de *Streptococcus pneumoniae* a nivel pulmonar inducidas por el tabaco<sup>36</sup>, así como la inhibición de la actividad antineumocócica de algunos péptidos antimicrobianos de la inmunidad innata<sup>37,38</sup>. Por tanto, el tabaco altera la inmunidad frente a la infección, especialmente contra algunos microorganismos, entre los que se encuentra *S. pneumoniae*, y parece bien establecido que el tabaquismo activo incrementa por sí mismo el riesgo de presentar una neumonía.

Sin embargo, la información disponible no es tan clara respecto a si los fumadores activos con NAC tienen peor pronóstico. Tres estudios longitudinales<sup>39-41</sup> que incluyeron grandes cohortes de pacientes encontraron una mayor mortalidad en fumadores con neumonía, mientras 2 metaanálisis<sup>42,43</sup> no encontraron ninguna influencia pronóstica del tabaco. Dos grandes series retrospectivas que estudiaron mortalidad por NAC en relación con el tabaco han mostrado resultados contradictorios<sup>44,45</sup>. Por último, un reciente estudio puso de manifiesto que el tabaco fue un factor de riesgo independiente de shock séptico por neumonía neumocócica<sup>46</sup>, y otro epidemiológico concluyó que fumar era un determinante independiente de mortalidad en NAC bacteriémica por *S. pneumoniae*<sup>47</sup>. Teniendo en cuenta todos estos datos podemos concluir que existen evidencias que sugieren un peor pronóstico de la neumonía neumocócica en fumadores activos, mientras que las cosas no parecen tan claras si consideramos las NAC en su conjunto, de forma independiente a la etiología.

### Tabaquismo y neumonía por *Legionella pneumophila*

Menos frecuente, pero no menos importante, es la NAC causada por *Legionella pneumophila*. Su incidencia varía, según las series publicadas, desde casos esporádicos hasta representar el segundo o tercer agente etiológico más frecuente, dependiendo, entre otros, de factores epidemiológicos, de la exhaustividad del método diagnóstico empleado y de la gravedad de la NAC. En estudios de base poblacional es responsable de 1-3% de los microorganismos diagnosticados<sup>48</sup>. Este tipo de NAC suele incidir en individuos jóvenes y, muchas veces, sin enfermedad de base<sup>49</sup>. En ellos el hábito tabáquico es el factor de riesgo más remarcable, ya que puede suponer un aumento del riesgo del 121% por cada paquete diario de cigarrillos consumido con OR de 3,48<sup>50</sup>, que puede ser de 7,49 si se analiza en personas sin comorbilidades. Este aumento de riesgo se atribuye a que el deterioro de la mucosa respiratoria y la alteración de los cilios causada por el tabaco dificultan la erradicación del microorganismo del árbol bronquial y facilitan su entrada en los macrófagos alveolares con la posterior invasión, dependiendo del estado inmunitario del individuo.

### Tabaquismo y otros factores de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad

El consumo de tabaco puede también favorecer la presencia de enfermedades que a su vez son factores de riesgo conocidos de NAC, como son:

- Enfermedades periodontales directamente relacionadas con la aparición de NAC<sup>51</sup>, habiéndose demostrado además que una peor higiene oral puede provocar aumento de infección

respiratoria<sup>52,53</sup>. Pero además los fumadores muestran mayor colonización bacteriana subgingival que los no fumadores, que guarda relación directa con el número de cigarrillos consumidos/día, de tal manera que los fumadores de menos de 10 cigarrillos/día presentan entre 2,5-6 veces más periodontitis que los no fumadores (OR de 2,79), y si fuman > 30 cigarrillos/día la OR es 5,88; disminuye espectacularmente si abandonan el hábito, pudiendo llegar a OR de 1,15 al cabo de 11 años<sup>54</sup>.

- Infecciones víricas de la vía aérea superior. La infección respiratoria de vía alta (IRVA) se comporta como factor de riesgo de NAC, independientemente de otros factores relacionados<sup>2,7</sup>, y el tabaquismo influye de manera independiente en la presencia de dicha infección vírica previa. Blake et al.<sup>55</sup> han observado en una cohorte de soldados diagnosticados de IRVA que un 22,7% son fumadores vs 16% no fumadores (RR: 1,5). También se ha observado en fumadores una mayor predisposición a infección vírica experimental<sup>56</sup>.

### Prevención

Hoy en día existe suficiente evidencia científica demostrativa de que el consumo activo de tabaco es un importante factor de riesgo de NAC<sup>26,28,29,33</sup>, que por sí solo tiene un efecto directo e independiente sobre el riesgo de NAC pero, además, puede actuar de modo indirecto causando bronquitis crónica o EPOC que, a su vez, también son reconocidos factores de riesgo de NAC<sup>7,33</sup>. Por ello, una de las principales acciones para prevenir la NAC es actuar sobre el hábito tabáquico, aconsejando su abandono, con lo que podemos disminuir el riesgo de NAC un 50% al cabo de 5 años<sup>3</sup>. Además, también se ha visto reducción de la incidencia de ENI un 14% cada año<sup>28</sup>, y se ha comprobado que al cabo de 10 años el riesgo de ENI se puede situar a igual nivel que en los no fumadores.

Por otro lado cabe recomendar concomitantemente la vacuna antineumocócica. De hecho, las sociedades científicas americanas ya proponen el abandono del tabaco y a la vez la vacuna neumocócica en pacientes hospitalizados por NAC<sup>57</sup>, y además recomiendan la vacuna antineumocócica para los fumadores activos en la población entre 19-64 años, independientemente de la presencia de comorbilidad<sup>58</sup>. Dicha recomendación cobra mayor relevancia en estas personas fumadoras activas, en las que se ha observado una menor tasa de vacunación antigripal y antineumocócica respecto a los exfumadores y no fumadores<sup>59</sup>.

En la actualidad disponemos de 2 tipos de vacuna, la polisacárida 23-valente y la vacuna conjugada 13-valente. La primera se utiliza en España desde el año 1999, y al valorar su eficacia algunos estudios no diseñados para ello han hallado efecto protector<sup>7,60</sup>, mientras que ensayos clínicos de eficacia frente a ENI no permiten demostrar dicho efecto, y tampoco se puede estimar su eficacia sobre las NAC en general<sup>61</sup>, por lo que recientemente se recomienda la vacunación antineumocócica conjugada 13-valente<sup>62</sup>, autorizada para adultos en Europa desde octubre del año 2011 y en nuestro país en julio de 2012. La principal ventaja respecto a la anterior es que al ser conjugada es capaz de inducir una respuesta inmune T-dependiente que proporciona una mejor respuesta inmune y genera memoria inmunológica<sup>63</sup>. Además se ha descrito que genera respuestas de IgA en las mucosas, que disminuye la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna, rompiendo el ciclo contagioso, produciéndose inmunidad de grupo<sup>64</sup>. Por otro lado, la cobertura de serotipos de la vacuna conjugada 13-valente alcanza hasta el 82% de los productores de NAC en adultos sanos<sup>65</sup>, por lo que parece evidente que la población fumadora debe ser considerada como diana para las estrategias de vacunación antineumocócica<sup>66</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med*. 2000;21:11–35.
- Almirall J, Bolibar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: A population-based case control study. *Eur Respir J*. 1999;13:349–55.
- Almirall J, Gonzalez CA, Balanzó X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest*. 1999;116:375–9.
- Piatti G, Gazzola T, Allegra L. Bacterial adherence in smokers and non-smokers. *Pharmacol Res*. 1997;36:481–4.
- Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, Méndez C, García A, Gil de Miguel A. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine*. 2011;29:412–6.
- Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M, Icart R, Palomera E, Arreola V, et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur Resp J*. 2013;41:923–8.
- Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: A population-based study. *Eur Resp J*. 2008;31:1274–84.
- Vernooy JH, Bracke KR, Drummen NE, Pauwels NS, Zabeau L, van Suylen RJ, et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J Immunol*. 2010;184:7169–77.
- Manzel LJ, Shi L, O'Shaughnessy PT, Thorne PS, Look DC. Inhibition by cigarette smoke of nuclear factor- $\kappa$ B-dependent response to bacteria in the airway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:155–65.
- Feng Y, Kong Y, Barnes P, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect Imm*. 2011;79:229–37.
- Mortaz E, Kraneveld AD, Smit JJ, Kool M, Lambrecht BN, Kunkel SL, et al. Effect of cigarette smoke extract on dendritic cells and their impact on T-cell proliferation. *PLoS One*. 2009;4:e4946.
- Nizri E, Irony-Tur-Sinai N, Lory O, Orr-Urtreger A, Lavi E, Brenner T, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2009;183:6681–8.
- Hodge S, Hodge G1, Ahern J. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37:748–55.
- Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res*. 2008;57:497–503.
- Chung KF, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2006;28:219–42.
- Barnes PJ. Neutrophils find smoke attractive. *Science*. 2010;330:40–1.
- Arnsby Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;34:258–65.
- Droemann D, Goldmann T, Tiedje T, Zabel P, Dalhoff K, Schaaf B. Toll-like receptor 2 expression is decreased on alveolar macrophages in cigarette smokers and COPD patients. *Respir Res*. 2005;6:68.
- Vassallo R, Tamada K, Lau JS, Kroening PR, Chen L. Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming. *J Immunol*. 2005;175:2684–91.
- Qvarfordt I, Riise GC, Andersson BA, Larsson S. IgG subclasses in smokers with chronic bronchitis and recurrent exacerbations. *Thorax*. 2001;56:445–9.
- Modestou MA, Manzel LJ, El-Mahdy S, Look DC. Inhibition of IFN- $\gamma$ -dependent antiviral airway epithelial defense by cigarette smoke. *Respir Res*. 2010;11:64.
- Bagaitkar J, Demuth RDR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Ind Dis*. 2008;4:12.
- Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med*. 2011;269:258–69.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377:139–46.
- Jiménez-Ruiz CA, Miranda JA, Hurt RD, Pinedo AR, Reina SS, Valero SC. Study of the impact of laws regulating tobacco consumption on the prevalence of passive smoking in Spain. *Eur J Public Health*. 2008;18:622–5.
- Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: Population-based case-control study. *Br J Gen Pract*. 2009;59:e882–7.
- Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: Systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12:5.
- Nuortijä J, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, Mc Geer A, Kolczak MS, et al. Active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681–9.
- Loeb M, Neupane B, Walter SD, Hanning R, Carusone SC, Lewis D, et al. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1036–40.
- Fernandez E, Krueger P, Loeb M. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: Findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study. *BMC Geriatrics*. 2010;10:1–7.
- Strulovici-Barel Y, Omberg L, O'Mahony M, Gordon C, Hollmann C, Tilley AE, et al. Threshold of biologic responses of the small airway epithelium to low levels of tobacco smoke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1524–32.
- Hoffman LH, Strutton DR, Stang PE, Hogue SL. Impact of smoking on respiratory illness-related outpatient visits among 50- to 75-year-old in the United States. *Clin Ther*. 2002;24:317–24.
- Pastor P, Medley F, Murphy TV. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: Results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis*. 1998;26:590–5.
- Raman AS, Swinburne AJ, Fedullo AQ. Pneumococcal adherence to the buccal epithelial cells of cigarette smokers. *Chest*. 1983;83:23–7.
- Rueda AM, Serpa JA, Matloobi M, Mushtaq M, Musher DM. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine*. 2012;89:331–6.
- Phipps JC, Aronoff DM, Curtis JL, Goel D, O'Brien E, Mancuso P. Cigarette smoke exposure impairs pulmonary bacterial clearance and alveolar macrophage complement-mediated phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2010;78:1214–20.
- Herr C, Beisswenger C, Hess C, Kandler K, Suttrop N, Welte T, et al., for the CAP-NETZ Study Group. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax*. 2009;64:144–9.
- Kilsgard O, Andersson P, Malmsten M, Nordin SL, Linge HM, Eliasson M, et al. Peptidylarginine deiminase present in the airways during tobacco smoking and inflammation can citrullinate the host defense peptide LL-37. Resulting in altered activities. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46:240–8.
- Gupta PC, Pednekar MS, Parkin DM, Sankaranarayanan R. Tobacco associated mortality in Mumbai (Bombay) India. Results of the Bombay Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2005;34:1395–402.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901–11.
- Inoue Y, Koizumi A, Wada Y, Iso H, Watanabe Y, Date C, et al. Risk and protective factors related to mortality from pneumonia among middle aged and elderly community residents: The JACC Study. *J Epidemiol*. 2007;17:194–202.
- Katanoda K, Marugame T, Saika K, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, et al. Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in Japan: A pooled analysis of three large-scale cohort studies. *J Epidemiol*. 2008;18:251–64.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;275:134–41.
- Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, Gupta PC, Dhingra N, Kumar R, et al. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med*. 2008;358:1137–47.
- Sitas F, Urban M, Bradshaw D, Kielkowski D, Bah S, Peto R. Tobacco attributable deaths in South Africa. *Tob Control*. 2004;13:396–9.
- García-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65:77–81.
- Naucner P, Darenberg J, Morfeldt E, Örtqvist A, Normark BH. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax*. 2013;68:571–9.
- Roig J, Sabrià M, Pedro-Botet ML. Legionell spp.: Community acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:145–51.
- Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest*. 1998;113:1195–200.
- Straus WL, Plouffe JF, File Jr TM, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al., Ohio Legionnaires Disease Group. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires disease. *Arch Intern Med*. 1996;156:1685–92.
- Arbes Jr SJ, Agustsdottir H, Slade GD. Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am J Public Health*. 2001;91:253–7.
- Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Michel JP, Limeback H. Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalised elders. *Gerodontology*. 1997;14:9–16.
- Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: Dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:557–63.
- Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000;71:743–51.
- Blake GH, Abell TD, Stanley WG. Cigarette smoking and upper respiratory infection among recruits in Basic combat training. *Ann Intern Med*. 1988;109:198–202.
- Cohen S, Tyrrell DA, Russell MA, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, alcohol consumption and susceptibility to the common cold. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;14:225–31.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al., 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization, schedule, United, States, 2011 Proposed, Revisions. Advisory Committee on Immunization, Practices. 2010.

59. Pearson WS, Dube SR, Ford ES, Mokdah AH. Influenza and pneumococcal vaccination rates among smokers: Data from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med.* 2009;48:180–3.
60. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164:2206–16.
61. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008: CD000422.
62. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstica y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc).* 2013;140: 223–42.
63. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Y, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis.* 2011;52:736–42.
64. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: Implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2002;35:547–55.
65. Grau I, Ardanuy C, Calatayud L, Rolo D, Domenech A, Liñares J, et al. Invasive pneumococcal disease in healthy adults: Increase of empyema associated with the clonal-type Sweden1-ST306. *PLoS One.* 2012;7:e42595.
66. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26:232–52.