

Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital

L. ÁLVAREZ-ROCHA^a, J.I. ALÓS^b, J. BLANQUER^c, F. ÁLVAREZ-LERMA^d, J. GARAU^b, A. GUERRERO^b, A. TORRES^c, J. COBO^b, R. JORDÁ^a, R. MENÉNDEZ^c, P. OLAECHEA^a, F. RODRÍGUEZ DE CASTRO^c
Y GRUPO DE ESTUDIO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

^aGrupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI de la SEMICYUC).

^bGrupo de Estudio de la Infección en Atención Primaria. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIAP de la SEIMC).

^cÁrea de Tuberculosis e Infección Respiratoria. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Area TIR de la SEPAR).

^dGrupo de Estudio de la Infección en el Paciente Crítico. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIPC de la SEIMC).

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo un problema sanitario de primer orden. En España, la incidencia de este tipo de infección es de 162 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone 53.000 hospitalizaciones al año y un coste de 115 millones de euros. Además, en los últimos años se han producido avances significativos en el conocimiento de la etiología y el diagnóstico de la enfermedad. Al mismo tiempo se está consiguiendo una mejor comprensión del problema derivado del aumento de las resistencias bacterianas, y han aparecido nuevas alternativas terapéuticas para el manejo de esta enfermedad. Por todo ello, un grupo de expertos pertenecientes a tres sociedades científicas de nuestro país (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias - SEMICYUC; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica - SEIMC; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica - SEPAR) se han reunido para, tras una revisión crítica de la literatura, elaborar las presentes Guías para el manejo de la NAC. En ellas se abordan as-

pectos de epidemiología, índices pronósticos, etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad. El objetivo que se persigue es ayudar a los clínicos en la toma de decisiones, sin olvidar destacar la importancia que tiene el conocer las características particulares de la NAC en cada zona.

PALABRAS CLAVE: *infección adquirida en la comunidad, neumonía, etiología, diagnosis, terapia farmacológica, prevención.*

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF COMMUNITY PNEUMONIA IN ADULT WHO NEEDS HOSPITALIZATION

Community acquired pneumonia is still an important health problem. In Spain the year incidence is 162 cases per 100,000 inhabitants with 53,000 hospital admission costing 115 millions of euros per year. In the last years there have been significant advances in the knowledge of: aetiology, diagnostic tools, treatment alternatives and antibiotic resistance. The Spanish Societies of Intensive and Critical Care (SEMICYUC), Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) have produced these evidence-based Guidelines for the management of community acquired pneumonia in Adults. The main objective is to help physicians to make decisions about this disease. The different points that have been developed

Correspondencia: Dr. L. Álvarez Rocha.
Servicio de Medicina Intensiva.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 A Coruña.
Correo electrónico: lalvrocha@canalejo.org

Manuscrito aceptado el 7-X-2004.

are: aetiology, diagnosis, treatment and prevention.

KEY WORDS: *community-acquired infection, pneumonia, etiology, diagnosis, pharmacologic therapy, prevention.*

INTRODUCCIÓN

Las presentes guías para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) han sido elaboradas gracias a la colaboración de expertos de las siguientes Sociedades Científicas: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Su ámbito de aplicación se ciñe exclusivamente a aquellas NAC que se presentan en sujetos inmunocompetentes, de 18 o más años de edad y que requieren ingreso hospitalario. Por tanto, en ningún momento se referirán a aquellas neumonías que no precisan hospitalización, ni a las infecciones no neumónicas del tracto respiratorio inferior. Tampoco abarcan a las neumonías que afectan a niños, ni a pacientes con cáncer o inmunodeprimidos, que consideramos tienen características particulares bien definidas que las sitúan fuera del objetivo de este documento.

Como método de trabajo, las personas participantes fueron asignadas a uno de los tres grupos (Definición, Epidemiología e Índices Pronósticos; Etiología y Diagnóstico; Tratamiento y Prevención) en los que, por su importancia, se consideró oportuno dividir el documento. Tras una revisión bibliográfica y un proceso de debate interno, cada uno de los grupos elaboró un borrador que fue sometido a posteriores discusiones en grupos cada vez más amplios, hasta llegar a un documento conjunto. La elaboración final fue precedida por una revisión crítica por parte de asesores que no habían participado en las discusiones previas.

Las recomendaciones que se hacen a lo largo del presente documento se han graduado en tres niveles de evidencia, de acuerdo con lo publicado en las Guías de la *American Thoracic Society*¹: *Nivel I* (trabajos prospectivos controlados, aleatorizados, bien diseñados y con metodología correcta), *Nivel II* (trabajos prospectivos, controlados, bien diseñados, pero sin aleatorizar, que incluyen cohortes de pacientes, estudios caso-control y series de pacientes), *Nivel III* (casos retrospectivos y opinión de expertos).

Por último, con el objetivo de facilitar su lectura, el documento ha sido dividido en dos partes. En la *Parte I* el lector encontrará, a modo de resumen, los comentarios y recomendaciones que los autores han considerado fundamentales en las presentes Guías de Manejo de la NAC que precisa ingreso en el hospital. En la *Parte II*, de forma amplia, se describen las bases y razonamientos que respaldan las recomendaciones hechas en el documento.

PARTE I

DEFINICIÓN

Resulta complicado definir mediante unos criterios unívocos las NAC que posteriormente requieren ingreso hospitalario. Distintas sociedades nacionales e internacionales trataron de señalar los diversos factores que, si estaban presentes en los enfermos, nos permitieran identificar este grupo de infecciones (tablas 1, 2 y 3).

TABLA 1. Criterios de ingreso hospitalario

Edad avanzada
Presencia de comorbilidad
EPOC
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis hepática
Insuficiencia renal crónica
Diabetes mellitus
Enolismo
Inmunodepresión
Gravedad de la NAC
Inestabilidad hemodinámica
Estupor o desorientación
Taquipnea > 30 resp/min
PaO ₂ /FiO ₂ < 300
Fracaso renal agudo
Derrame pleural significativo
Leucopenia o leucocitosis severa
Anemia
Hipoalbuminemia
Bacteriemia o afectación metastásica
Falta de respuesta a antibioterapia empírica correcta
Cavitación pulmonar
Sospecha de aspiración
Presentación inicial muy grave
Dudas de cumplimentación terapéutica
Motivos sociales
Motivos psiquiátricos

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad. Extraída de la referencia 10.

TABLA 2. Criterios de ingreso en UCI

Insuficiencia respiratoria grave, definida por la presencia de cualquiera de los siguientes datos:
Frecuencia respiratoria ≥ 30 min
Saturación arterial de O ₂ $\leq 90\%$, con FiO ₂ $\geq 35\%$ *
Necesidad de soporte ventilatorio, por cualquier motivo
Presencia de sepsis grave**, caracterizada por la identificación de alguna de las siguientes circunstancias:
Shock
Hipotensión (TA sistólica ≤ 90 mmHg, o caída ≥ 40 mmHg de los valores basales previos)
Hipoperfusión tisular (acidosis láctica, oliguria, alteración del estado mental)
Necesidad de aminas vasopresoras durante ≥ 4 horas
Fracaso renal agudo con diuresis $\leq 0,5$ ml/kg/h o que requiere diálisis

*FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

**Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica frente a una infección (se caracteriza por la identificación de dos o más de las siguientes alteraciones: temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$; frecuencia cardíaca ≥ 90 lat/min; frecuencia respiratoria ≥ 20 resp/min, o pCO₂ < 32 Torr; leucocitos > 12.000 cel/mm³ ó < 4.000 cel/mm³ ó $> 10\%$ de formas inmaduras). Extraída de la referencia 11.

TABLA 3. Criterios de gravedad en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

<p>Criterios menores (al ingreso del paciente)</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia respiratoria severa ($PaO_2/FiO_2 < 250$) Afectación radiológica multilobar Presión arterial sistólica < 90 mmHg <p>Criterios mayores (al ingreso o durante la estancia hospitalaria)</p> <ul style="list-style-type: none"> Necesidad de ventilación mecánica Necesidad de fármacos vasopresores > 4 horas (sepsis severa o shock séptico)
--

La presencia de al menos dos de los criterios menores y/o uno de los mayores es necesaria para la definición de NAC grave. Extraída de la referencia 13.

TABLA 4. Factores de riesgo de gravedad en la NAC

<ul style="list-style-type: none"> Edad > 65 años Presencia de comorbilidad Temperatura axilar $> 38,3$ °C Inmunosupresión (corticoides, inmunosupresores) Agente etiológico* <ul style="list-style-type: none"> Broncoaspiración Neumonía obstructiva
--

NAC: neumonía adquirida en la comunidad.
**S. pneumoniae*, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.
Extraída de la referencia 38.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la NAC en España es de 162 casos por 100.000 habitantes, lo que determina un total de 53.000 hospitalizaciones anuales, y un coste estimado de 115 millones de euros. La tasa global de hospitalización secundaria a NAC, comunicada en series publicadas en nuestro país, es del 22%. Si se analiza en función del número de pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias hospitalarias por este tipo de infección, el porcentaje que precisa ingreso en el hospital es del 61,4%, mientras que en los Servicios de Medicina Intensiva (UCI) lo hace el 8,7%.

Los principales factores de riesgo que se han asociado con la adquisición de una neumonía comunitaria que requiere ingreso hospitalario son la edad avanzada y la presencia de diversas comorbilidades (alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], cardiopatía crónica, diabetes y tabaquismo) (tablas 4 y 5).

Existen diversos índices pronósticos que se pueden aplicar en la toma de decisiones, especialmente en lo que concierne al ingreso hospitalario de la NAC. Aunque otros autores han publicado otros más sencillos, uno de los más empleados es el *Prognostic Severity Index* (PSI) de Fine (tabla 6). De todas formas, sólo han de ser considerados como una ayuda a un correcto juicio clínico del médico responsable.

ETIOLOGÍA

El conocimiento de los agentes responsables de la NAC que precisa ingreso en el hospital es importante para poder instaurar tratamientos empíricos ade-

TABLA 5. Factores de riesgo de morbimortalidad en la NAC

<p>Antecedentes patológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Edad Bronquiectasias Diabetes mellitus Neoplasia sólida Insuficiencia cardíaca Enfermedad hepática Alcoholismo Malnutrición Enfermedad cerebrovascular Esplenectomía Ingreso hospitalario previo Encamamiento Alteración de la deglución Tratamiento antimicrobiano inadecuado o retrasado previo al ingreso hospitalario <p>Signos físicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Frecuencia respiratoria ≥ 30 min Presión arterial sistólica < 90 mmHg Temperatura < 35 °C o > 40 °C Frecuencia cardíaca > 125 lpm Alteración del nivel de conciencia APACHE II > 15 SAPS > 12 Necesidad de ventilación mecánica <p>Alteraciones analíticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Recuento leucocitario < 4.000 o > 30.000 mm³ LDH ≥ 260 U/l Hematocrito $< 30\%$ o hemoglobina < 9 g/l Hipoalbuminemia pH $< 7,35$ Creatinina plasmática $> 1,2$ mg/dl o BUN > 20 mg/dl Alteraciones en la coagulación <p>Alteraciones radiológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Afectación multilobar Cavitación Derrame pleural Rápida extensión radiológica*
--

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; LDH: lactodeshidrogenasa.
*Este factor no puede evaluarse al inicio del cuadro.
Extraída de las referencias 1, 14 y 41.

cuados. La gran mayoría de episodios de NAC van a estar causados por un número pequeño de patógenos (tabla 7). Tanto a nivel de planta de hospitalización como de UCI, *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente responsable, aunque su porcentaje de implicación varía ampliamente (*Nivel I*). *Legionella* spp. suele ser el segundo o tercer microorganismo identificado. En los enfermos que precisan ingreso en UCI, se encuentra cada vez con mayor frecuencia NAC por *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos. En torno a un 5% de los pacientes presenta neumonía por aspiración, y en el 40%-60% de los casos no se encuentra el agente etiológico. Existen diversos factores dependientes del huésped, ambientales o laborales que pueden modificar la etiología de la NAC (tablas 8, 9 y 10).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

La radiografía simple de tórax (RxT) es la exploración de imagen inicial obligada ante la sospecha de NAC. La presencia de un nuevo infiltrado es el ha-

TABLA 6. Escala de Riesgo de Fine: Prognostic Severity Index (PSI)

Edad hombres	Años
Edad mujeres	Años - 10
Asilo o residencia	+ 10
Enfermedad neoplásica*	+ 30
Enfermedad hepática ^s	+ 20
Insuficiencia cardíaca congestiva ^o	+ 10
Enfermedad cerebrovascular	+ 10
Enfermedad renal	+ 10
Estado mental alterado ^k	+ 20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min	+ 20
TA sistólica < 90 mmHg	+ 20
Tª < 35 °C ó > 40 °C	+ 15
Pulso ≥ 125 l/min	+ 10
pH arterial < 7,35	+ 30
BUN ≥ 30 mg/dl	+ 20
Na < 130 mmol/l	+ 20
Glucosa > 250 mg/dl	+ 10
Hematocrito < 30%	+ 10
pO ₂ < 60 mmHg	+ 10
Derrame pleural	+ 10

*Neoplasia se define como cualquier cáncer, excepto el basal o escamoso de piel, activo en el momento del diagnóstico de la neumonía o diagnosticado en el año previo.

^sEnfermedad hepática se refiere a cirrosis u otras hepatopatías crónicas.

^oDefinida como disfunción ventricular documentada por hallazgos clínicos, radiológicos, ecocardiográficos o ventriculografía.

^kSe define como desorientación en el tiempo, personal o en el espacio que no sea crónica.

Cálculo del grado de riesgo de Fine

La puntuación de cada paciente es la suma total obtenida según la escala.

Clase I: grupo con mínimo riesgo de complicaciones, definido por:

1. Pacientes ≤ 50 años, sin ninguna comorbilidad previa
2. Ausencia de los siguientes hallazgos físicos:

- Estado mental alterado
- Pulso ≥ 125 lpm
- Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min
- PA sistólica < 90 mmHg
- Tª < 35 °C ó > 40 °C

Clase II: puntuación < 70

Clase III: puntuación entre 71 y 90

Clase IV: puntuación entre 91 y 130

Clase V: puntuación > 130

TA: tensión arterial; Tª: temperatura.

Adaptada de la referencia 66.

TABLA 7. Frecuencia de los microorganismos causantes de NAC hospitalizada y de NAC que ingresa en la UCI

Microorganismo	Hospitalizada	UCI
	Intervalo de frecuencia (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-30	15-25
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-7	4-8
<i>Legionella</i> spp.	3-10	7-12
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3-8	1-2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3-8	< 1
Virus	6-12	3-6
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-3	5-10
Enterobacterias	1-5	3-8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-3	3-8
Sin etiología identificada	40-60	50-60

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Extraída de las referencias 3,4,26-29,34,39,41,77-80,82,83,85-88,91 y 92.

llazgo radiológico característico de neumonía. La sintomatología clínica, los resultados analíticos y la radiografía únicamente nos permiten realizar un diagnóstico de sospecha. Ni el cuadro clínico ni la imagen radiológica nos permiten predecir de manera fiable la etiología de la NAC (Nivel II). La tomografía axial computarizada (TAC) torácica tiene una sensibilidad mayor que la RxT para el diagnóstico de NAC. Pero, no obstante, su uso ha de reservarse a aquellas situaciones en las que interesa un diagnóstico diferencial preciso, o ante un fracaso en la respuesta terapéutica.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

En todo paciente con NAC se ha de intentar conseguir el diagnóstico etiológico. Sin embargo, nunca deberá retrasarse el inicio del tratamiento antibiótico para obtener una muestra adecuada en caso de que sea difícil (Nivel II). El diagnóstico de certeza requiere el aislamiento del microorganismo, la detección de sus antígenos o de su genoma en muestras no

TABLA 8. Etiología de la NAC según los factores de riesgo del huésped

Factor	Microorganismo
Anciano	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias
Asilo/residencia de 3ª edad	<i>S. aureus</i> , enterobacterias, <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Adictos a drogas por vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i>
Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i> (incluido neumococo resistente), anaerobios, enterobacterias, <i>M. tuberculosis</i>
EPOC/fumadores	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias, fibrosis quística)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Obstrucción endobronquial (por ejemplo neoplasia)	Anaerobios
Enfermedad de células falciformes, esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Enfermedad periodontal	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)
Alteración del nivel de conciencia	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)
Aspiración de gran volumen	Anaerobios, neumonitis química
Tratamiento antibiótico previo	<i>S. pneumoniae</i> resistente, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>
Malnutrición	<i>P. aeruginosa</i>
Tratamiento prolongado con esteroides	<i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Aspergillus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i>

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA 9. Etiología de la NAC según los factores ambientales

Factor	Microorganismo
Exposición aire acondicionado, estancias en hotel u hospital	<i>Legionella pneumophila</i>
Procedencia de residencia	<i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Epidemia de gripe en la comunidad	Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Residentes en prisiones	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Exposición a drogas vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Viajes a sudeste asiático	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , coronavirus (causante del SRAG)
Viajes al sudoeste de EE.UU.	<i>Coccidioides immitis</i>

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SRAG: síndrome respiratorio agudo grave.

TABLA 10. Etiología de la NAC según la exposición laboral

Ocupación	Enfermedad/microorganismo	Exposición
Mataderos	Brucelosis	Terberos, cabras, cerdos
	Psitacosis	Pollos, pavos
	Fiebre Q	Terberos, ovejas, cabras
	Tuberculosis	Terberos infectados con <i>Mycobacterium bovis</i>
Granjas	Brucelosis	Terberos, cabras, cerdos
	Fiebre Q	Terberos, ovejas, cabras
	Psitacosis	Patos, pavos
	Tularemia	Conejos, ardillas
	Pasteurelisis	Perros, gatos
Agricultores	Leptospirosis	Roedores
Sanidad	Gripe	Enfermos, trabajadores
	Virus sincitial respiratorio	Enfermos, trabajadores
	Tuberculosis	Enfermos, trabajadores
	Varicela	Enfermos, trabajadores
Caza	Peste	Roedores infectados
	Tularemia	Animales salvajes, garrapatas, moscas de los ciervos
Ejército	Varicela	Compañeros infectados
	Mycoplasma	Compañeros infectados
	Tuberculosis	Compañeros infectados
	Tularemia	Animales salvajes, garrapatas, moscas de los ciervos
Tiendas animales	Psitacosis	Loros, periquitos
Veterinaria	Brucelosis	Animales domésticos
	Pasteurelisis	Gatos colonizados
	Peste	Animales infectados
	Psitacosis	Pájaros infectados
	Fiebre Q	Animales domésticos
	Tuberculosis	Terberos infectados por <i>M. bovis</i> Primates infectados por <i>M. tuberculosis</i>
Industria textil	Carbunco	Lana importada infectada con esporas
	Fiebre Q	Lana, pieles infectadas con <i>Coxiella burnetii</i>

contaminadas como sangre, orina, líquido pleural o tejido pulmonar, o bien la detección de anticuerpos específicos en niveles significativos. La cuantificación de los aislamientos en diversas muestras respiratorias ayuda a distinguir colonización de infección.

La tinción de Gram y el cultivo de una muestra de calidad (< 10 células escamosas/campo y > 25 leucocitos polimorfonucleares/campo) de esputo, o de aspirado bronquial simple en el paciente intubado, pueden ser muy útiles para la elección de un tratamiento empírico precoz apropiado (*Nivel III*). La presencia en estas muestras de patógenos obligados es diagnóstica.

En todo enfermo con sospecha de NAC, además del esputo/aspirado bronquial, han de recogerse antes del inicio del tratamiento antibiótico al menos las siguientes muestras (tabla 11) (*Nivel III*): dos hemo-

cultivos, orina para antigenuria de neumococo y *Legionella* y, si existe en cantidad suficiente, líquido pleural (Gram, cultivo, antígeno neumocócico).

En la tabla 12 se detallan las técnicas recomendadas para la identificación de los distintos microorganismos.

TRATAMIENTO

Medidas generales de soporte del paciente con NAC grave

Oxigenoterapia

El objetivo es mantener una saturación arterial de oxígeno (SatO₂) ≥ 90% (pO₂ arterial > 60 mmHg), en pacientes sin broncopatía. La evaluación progresiva de la respuesta gasométrica permitirá hacer una apro-

TABLA 11. Mínimos de técnicas diagnósticas a realizar

<p><i>NAC que ingresa en el hospital</i> Gram y cultivo de esputo (antes del inicio de antibiótico) Dos hemocultivos (antes del inicio de antibiótico), para aerobios y anaerobios Antígenos urinarios de neumococo y <i>Legionella</i> Líquido pleural (si ≥ 10 mm en decúbito lateral): Gram, cultivo (aerobios y anaerobios), antígeno de neumococo si es posible Reservar suero para estudios que pudieran precisarse posteriormente (crear seroteca)</p> <p><i>NAC que ingresa en UCI</i> Gram y cultivo de esputo (antes del inicio de antibiótico) Cultivo de esputo en medio para <i>Legionella</i> Dos hemocultivos (antes del inicio de antibiótico), para aerobios y anaerobios Antígenos urinarios de neumococo y <i>Legionella</i> Líquido pleural (si ≥ 10 mm en decúbito lateral): Gram, cultivo (aerobios y anaerobios). Si es posible, antígeno para neumococo. Fibrobroncoscopia con CBCT y/o LBA cuantificados, o bien: Aspirado traqueal cuantificado (en recién intubados) Alternativa: punción aspirativa con aguja fina (PAAF) (en no intubados)</p> <p><i>NAC que no responde</i> Esputo Gram y cultivo de bacterias convencionales IFD <i>Legionella</i> Tinción Giemsa Tinción Ziehl normal y modificada Tinción para hongos Hemocultivos Dos, seriados Orina Antígenos de neumococo y <i>Legionella</i> BAL Gram, cultivo cuantificado y bacterias intracelulares Cultivos bacterianos y recuentos de colonias Ziehl normal y modificada Tinción de Giemsa Tinción para hongos IFD <i>Legionella</i> Tinción de plata metenamina o Giemsa, IF <i>Pneumocystis carinii</i> Cepillo protegido (PBS) Gram y cultivo cuantificado Cultivos bacterianos y recuentos de colonias Ziehl normal y modificada Tinción de Giemsa Tinción para hongos IFD <i>Legionella</i> Pleura Cultivo aerobios y anaerobios Antígeno neumococo PCR neumococo y micobacterias Ziehl normal y modificada</p>
--

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; LBA: lavado broncoalveolar; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; IFD: inmunofluorescencia directa; CBCT: cepillado broncoscópico con catéter telescópico.

ximación pronóstica de los enfermos con NAC (*Nivel II*).

Ventilación mecánica no invasiva

Su uso en grupos seleccionados de pacientes puede reducir el número de intubaciones, de complicaciones y la mortalidad (*Nivel I*). Es imprescindible valorar la respuesta clínico-gasométrica en la primera-segunda hora, y, si no hay mejoría, proceder a la intubación del enfermo, antes de su agotamiento.

Ventilación mecánica invasiva (VMI)

Durante su aplicación en la insuficiencia respiratoria aguda grave secundaria a NAC se ha de intentar mantener una fracción inspirada de O_2 (FiO_2) $< 60\%$, evitar la sobredistensión alveolar permitiendo

unas presiones meseta máximas de 30-35 cmH_2O , y conseguir una $SatO_2$ entre 88%-95%, mediante la utilización de un nivel de presión positiva expiratoria final (PEEP) suficiente como para impedir un reclutamiento y desreclutamiento continuos (*Nivel I*).

Decúbito prono

Es el tratamiento postural más adecuado a emplear en aquellos sujetos en los que, a pesar del uso de VMI, persiste hipoxemia severa. Se debe instaurar de forma precoz, y mantener mientras el paciente requiera $PEEP > 10$ cmH_2O y $FiO_2 > 50\%$ (*Nivel III*).

Estabilización hemodinámica precoz

La normalización de la volemia mediante la administración de líquidos hasta conseguir una presión ve-

TABLA 12. Estudios diagnósticos para patógenos específicos de la NAC

Patógeno	Prueba de diagnóstico rápido	Cultivos microbiológicos	Pruebas serológicas y otros
Bacterias <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Morfología tinción Gram (p) S: 50%-60% y E > 80% (sin Ab) ¹³⁵ Ag urinario para <i>S. pneumoniae</i> (c) S: 80% (incluido no bacteriémicas) y E: 97%-100% ^{155-157,266} Debe emplearse, aunque faltan más estudios Ag neumococo (látex): aumenta mucho la sensibilidad respecto a cultivo en L. pleural y PAAF ¹⁷⁷ (c) PCR sangre, suero	Espujo y otras secreciones valorable si coincide con Gram y con la clínica (p) Aspirado traqueal: $\geq 10^6$ ufc/ml (p) Hemocultivo: S baja (4%-30%) E: 100% (c) ^{90,139,152} L. pleural: cultivo, baja sensibilidad (c) PAAF: S: 30%-60% 176-180 (c) CBCT: ($\geq 10^3$ ufc/ml). S: 54%-85%; E: > 85% (p)	L. pleural, PAAF: Poco validados. En desarrollo 83;154;169 (c)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Morfología tinción Gram (p) S: 80% y E > 90% (sin Ab) ²⁶⁶	Semejante a <i>S. pneumoniae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> Bacilos G(-) entéricos Otros	Semejante a previos Semejante a previos Semejante a previos	Semejante a <i>S. pneumoniae</i> Semejante a <i>S. pneumoniae</i>	
Anaerobios estrictos	Morfología tinción Gram (p)	Muestras no contaminadas (sangre, Líquido pleural, PAAF) (c) (no válido esputo)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR Al alcance de pocos laboratorios ¹³⁷	Lavados orales o nasofaríngeos Apenas empleados en clínica	ELISA y FC: Seroconversión (c). Título alto único (p) Sólo diagnóstico en convalecencia. IgM en primoinfección puede ser útil en fase aguda ³⁵³
<i>Legionella</i> spp.	Antígeno urinario (<i>L. pneumophila</i> serogrupo 1) (c). S: de 80% y E: de 100% El más utilizado en la clínica ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ PCR secreciones (c). Poco utilizado en la práctica ^{170,171} IFD esputos (S: 22%-75% ²⁶⁶ y E: 95% ¹³⁹ y otras secreciones, muestras no contaminadas (c) Poco utilizados en la práctica	Espujo (c): Muy alta E (100%) y aceptable S (50%-80%), pero lento (7 días) ¹⁴² Secreciones respiratorias (c) Muestras no contaminadas (c) Raramente usadas	IFI: Seroconversión (c) Título alto único (p) Sólo diagnóstico en convalecencia (≥ 4 semanas) ^{170,354,355}
Virus	PCR: Al alcance de pocos laboratorios Ag (IFD, EIA) en secreciones. S > 80% ¹³⁵ , pero al alcance de pocos laboratorios	Lavados orales o nasofaríngeos Al alcance de pocos laboratorios	FC, ELISA: Seroconversión (c). Título alto único (p) Sólo diagnóstico en convalecencia

(p): diagnóstico de probabilidad; (c): diagnóstico de certeza; S: sensibilidad; E: especificidad; Ab: antibiótico; Ag: antígeno; PAAF: punción aspirativa pulmonar con aguja fina; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; ELISA, EIA: enzimoimmunoensayo; FC: fijación de complemento; IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; MIF: microminifluorescencia; CBCT: cepillado bronquial con catéter telescópico.

nosa central (PVC) de 12-15 cmH₂O, y la mejora de la utilización periférica de oxígeno (mantenimiento de una saturación venosa mixta de O₂ > 65%-70%) añadiendo, si es preciso, aminas vasoactivas (dobutamina, dopamina, noradrenalina) en fases tempranas (primeras 6 h) de la reanimación ha conseguido mejorar el pronóstico de estos pacientes (*Nivel II*).

Possibilidad de insuficiencia suprarrenal

Si, una vez normalizada la volemia, se sigue precisando soporte de aminas vasoactivas para mantener la tensión arterial, estaría indicado la administración de hidrocortisona (200-300 mg/día, divididos en tres o cuatro dosis) durante 7 días, o hasta que se resuelva el shock (*Nivel II*).

Modulación de la respuesta inflamatoria

La utilización de corticoides no está indicada en el manejo inicial de la NAC grave, salvo en los pacientes infectados por el VIH con neumonía por *Pneumocystis carinii* (*Nivel III*).

Se acepta el empleo de la proteína C activada en aquellos pacientes adultos que tienen una sepsis grave (fallo de dos o más órganos) y un alto riesgo de muerte (APACHE II > 25), siempre valorando las potenciales complicaciones hemorrágicas (*Nivel I*).

Tratamiento antibiótico empírico

A la hora de plantearse la terapia antibiótica inicial de la NAC se han de valorar tres aspectos: la gravedad del cuadro, la etiología más probable y la prevalencia de la resistencia antibiótica local.

El inicio precoz del tratamiento empírico (menos de 8 horas desde el diagnóstico de neumonía) tiene un gran valor para la disminución de la mortalidad (*Nivel II*). En nuestro medio todos los pacientes con NAC que ingresan en el hospital deben recibir una adecuada cobertura frente a *S. pneumoniae* y las especies de *Legionella*. En los pacientes que ingresan en planta se recomienda una cobertura empírica con cefotaxima o ceftriaxona y un macrólido (*Nivel III*). Estudios *in vitro* sugieren que la azitromicina es superior a otros macrólidos frente a *Legionella*, por lo

TABLA 13. Tratamiento antibiótico de la NAC que ingresa en el hospital

Empírico	
Ingreso en planta	Cefotaxima (2 g/8 h) o ceftriaxona (1 g/12 h, o 2 g/24 h) o amoxicilina/ac. clavulánico (2-0,2 g/8 h), asociado a azitromicina (500 mg/24 h) o claritromicina (500 mg/12 h)
Ingreso en UCI	Cefotaxima (2 g/6-8 h) o ceftriaxona (1-2 g/12 h), asociado a levofloxacin (500-1.000 mg/día) o azitromicina (500 mg/24 h)
Sospecha de aspiración	Sustituir en las pautas previas las cefoloporinas de tercera generación por amoxicilina/ac. clavulánico (2-0,2 g/8 h) o piperacilina/tazobactam (4-0,5 g/6-8 h) ¹
Alergia a betalactámicos	Levofloxacin (500-1.000 mg/día) en monoterapia o asociado a vancomicina (1 g/12 h) o linezolid (600 mg/12 h) ²
Riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Sustituir en las pautas habituales la cefalosporina de tercera generación por cefepime (2 g/8-12 h) o piperacilina/tazobactam (4-0,5 g/6-8 h), y asociar aminoglucósido (tobramicina, ampicacina) o ciprofloxacino (400 mg/8-12 h) ³
Dirigido	
<i>S. pneumoniae</i>	a) CMI a penicilina < 4 µg/ml y a cefotaxima < 2 µg/ml: penicilina G (100.000-300.000 U/kg/día) o ampicilina (100-300 mg/kg/día) o cefotaxima (100-300 mg/kg/día) o ceftriaxona (1 g/12 h) b) CMI a Penicilina ≥ 4 µg/mL y a cefotaxima ≥ 2 µg/ml: imipenem (1 g/6 h); cefotaxima (300 mg/kg/día) o ceftriaxona (1 g/12 h) asociado a vancomicina (1g/12 h) o levofloxacin (500-1.000 mg/día) ⁴ ; linezolid (600 mg/12 h)
<i>Legionella spp.</i>	Levofloxacin (500-1.000 mg/día) o azitromicina (500 mg/24 h) ⁵
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima o cefepime o piperacilina/tazobactam o carbapenem asociado a aminoglucósido (tobramicina o ampicacina) o ciprofloxacino

¹Preferible piperacilina/tazobactam cuando haya riesgo de resistencia a amoxicilina/ac. clavulánico (uso reciente, hospitalización previa, centro de crónicos).

²Preferible la asociación en pacientes graves, o cuando haya habido uso reciente de fluoroquinolonas.

³El aminoglucósido (tobramicina o ampicacina) podría suspenderse si, pasados 3-5 días, no se confirma la presencia de *P. aeruginosa*. Si se eligió ciprofloxacino no sería necesario completar la pauta empírica con otro fármaco anti-*Legionella*.

⁴Si la evolución del paciente estaba siendo buena podría mantenerse la monoterapia con una cefalosporina de tercera generación, siempre que la concentración mínima inhibitoria (CMI) a cefotaxima fuera ≤ 1 µg/ml, o con levofloxacin. La combinación de cefalosporina de tercera generación y vancomicina o ampicilina puede ser sinérgica frente a cepas con CMI a cefotaxima ≥ 2 µg/ml.

⁵En pacientes trasplantados es preferible levofloxacin por interaccionar menos con los fármacos inmunosupresores.

que podría ser la recomendada. En los enfermos que, por su mayor gravedad, precisan ingreso en la UCI el tratamiento recomendado es cefotaxima o ceftriaxona asociada a una fluoroquinolona con actividad antineumocócica elevada (levofloxacin) o a un macrólido (*Nivel III*). Este tratamiento empírico propuesto es válido también en caso de sospecha de *S. pneumoniae* resistente a penicilina (SPRP), al menos mientras persistan los niveles de resistencia actuales (*Nivel III*). Pero es razonable que en las áreas con alta prevalencia de SPRP se elijan antibióticos de una familia distinta a la de los que hayan sido utilizados recientemente.

Si existe un antecedente de anafilaxia documentada a betalactámicos, podría realizarse la cobertura con levofloxacin asociado a glucopéptidos o linezolid, especialmente si existiera un tratamiento reciente con fluoroquinolonas (*Nivel III*).

En caso de aspiración documentada, ha de cubrirse la posibilidad de infección por patógenos anaerobios, por lo que se recomienda el uso de un betalactámico con inhibidor de betalactamasas (*Nivel III*).

Si existe el riesgo de presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, la pauta seleccionada ha de mantener la cobertura frente a neumococo y *Legionella*. En este sentido, sería adecuada una combinación de un betalactámico anti-*Pseudomonas* con actividad frente a neumococo (cefepime o piperacilina-tazobactam) y ciprofloxacino (*Nivel III*).

Es importante realizar el esfuerzo de ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial en función de los resultados de los distintos estudios microbiológicos disponibles en los días sucesivos al ingreso.

Tratamiento antibiótico dirigido

Legionella spp.

En la actualidad macrólidos (azitromicina: 500 mg/24 h) o fluoroquinolonas (levofloxacin: 500-1000 mg/día), ambos bactericidas frente a este microorganismo, son los antibióticos de elección (*Nivel III*). No hay datos convincentes que demuestren que la adición de rifampicina en los casos graves mejore su efecto bactericida.

S. pneumoniae

El uso de macrólidos en monoterapia para el tratamiento de la NAC por neumococo ha de ser seguida de forma especial e, incluso, se debería evitar en los episodios graves (*Nivel II*). La resistencia de este microorganismo frente a macrólidos evoluciona en paralelo a la de la penicilina. Se han descrito fracasos clínicos y desarrollo de resistencias durante su empleo.

S. pneumoniae resistente a penicilina

Si la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la cepa es < 4 µg/ml, los betalactámicos a dosis elevadas son una opción terapéutica adecuada (tabla 13) (*Nivel III*). No está demostrado que la infusión intravenosa continua de betalactámicos consiga una mayor eficacia terapéutica. Si la CMI es ≥ 4 µg/ml y la evolución es buena, se puede mantener monoterapia con cefotaxima o ceftriaxona (siempre que la CMI a cefotaxima sea ≤ 1 µg/ml), o bien con levofloxacin (*Nivel III*). Si la evolución clínica no es buena, exis-

ten las siguientes alternativas (*Nivel III*): a) imipenem, b) cefotaxima o ceftriaxona asociada a glicopéptido o levofloxacino, y c) linezolid.

Bacilos gramnegativos

En general, el uso de monoterapia es suficiente para garantizar una correcta cobertura de este grupo de infecciones. Pero, en la NAC por *P. aeruginosa* se recomienda la asociación de un antibiótico con actividad antipseudomónica (cefalosporina de cuarta generación, o piperacilina/tazobactam, o bien carbapenem) y un aminoglucósido o una fluoroquinolona (*Nivel III*).

Tratamiento antibiótico secuencial

Los estudios publicados no analizan específicamente la NAC grave, pero tanto con la terapia secuencial (manteniendo con la formulación oral del antibiótico los mismos niveles plasmáticos que con la endovenosa) como con la terapia de disminución se han obtenido buenos resultados clínicos (*Nivel II*).

Su uso ha de restringirse a los pacientes con (*Nivel III*): mejoría o normalización de los síntomas y signos atribuibles a la NAC, estabilidad hemodinámica y neurológica, y no presencia de metástasis sépticas, comorbilidades inestables u otras infecciones activas. También son precisas una tolerancia oral y una absorción gastrointestinal adecuadas.

Duración del tratamiento antibiótico

No se han realizado hasta el momento estudios dirigidos a determinar la duración del tratamiento antibiótico en la NAC grave. El empleo de algunos antibióticos de vida media larga podría permitir llevar a cabo tratamientos más cortos.

La gravedad de las enfermedades de base y/o de la neumonía, la presencia de bacteriemia y la evolución del proceso son los parámetros que deben ayudar a decidir la duración del tratamiento, pero, en general, se podrán seguir estas recomendaciones (*Nivel III*): a) 7 a 10 días, si la evolución clínica inicial es favorable; b) 10 a 14 días en las NAC causadas por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*, y c) 10 a 14 días en pacientes inmunocompetentes con NAC por *Legionella*, que podría disminuirse a 7-10 días, si se emplea azitromicina.

NEUMONÍA DE MALA EVOLUCIÓN

En este grupo se incluye tanto el fracaso terapéutico precoz, como la neumonía progresiva o la neumonía de lenta resolución.

La ausencia o la lentitud en la respuesta al tratamiento antibiótico puede estar relacionada tanto con factores dependientes del propio paciente, como con otras circunstancias, de tipo infeccioso o no, que pudieran estar presentes (tabla 14).

Es preciso repetir una anamnesis detallada, buscando especialmente factores de riesgo para microorganismos multirresistentes o no habituales.

TABLA 14. Factores asociados con NAC de mala evolución

Resolución lenta	
Huésped	Paciente anciano Alcohol Tabaco Comorbilidades NAC multilobar
Microorganismo	NAC bacteriémica por <i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> Etiología polimicrobiana
Falta de respuesta	
Causas infecciosas	
Microorganismos resistentes	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (CMI > 1 µg/ML)
Microorganismos infrecuentes	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobios <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> spp. Hongos <i>Pneumocystis carinii</i> Hantavirus
Causas no infecciosas	Neoplasias Hemorragia pulmonar Neumonía eosinófila Edema de pulmón Embolismo pulmonar Síndrome de distrés respiratorio del adulto Bronquiolitis obliterante y neumonía organizativa Neumonitis por hipersensibilidad Vasculitis

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; CMI: concentración mínima inhibitoria.

La TAC de alta definición desempeña un papel importante en la reevaluación diagnóstica de estos pacientes (*Nivel II*).

Se han de recoger nuevas muestras microbiológicas que nos permitan valorar la persistencia del patógeno aislado previamente o la aparición de nuevos microorganismos (tabla 12), mediante el empleo de técnicas invasivas o no invasivas.

Recurriremos a la biopsia pulmonar por toracotomía cuando las otras exploraciones no nos hayan permitido establecer un diagnóstico (*Nivel III*).

La mejoría clínica inicial de la NAC no se produce habitualmente antes de las 48-72 h de iniciado el tratamiento antibiótico. Por eso, la pauta empírica no debe modificarse en las primeras 72 horas a no ser que se produzca un deterioro clínico importante o los datos bacteriológicos lo aconsejen (*Nivel III*).

Es preciso tratar las complicaciones que pudieran existir, optimizar el tratamiento antibiótico (dosis, intervalo, vía de administración) y ampliar su espectro (incluyendo microorganismos menos frecuentes o resistentes).

La nueva pauta ha de ser una combinación de betalactámicos resistentes a betalactamasas de amplio espectro (cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem) y fluoroquinolonas intravenosas. Si existen factores de riesgo para *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o *Aspergillus* spp., se añadirá el tratamiento apropiado.

PREVENCIÓN DE LA NAC

Tabaquismo

Su abandono disminuye a la mitad el riesgo de padecer una NAC en los siguientes 5 años (*Nivel I*). Debe aprovecharse el episodio de neumonía para convencer al paciente de los riesgos del tabaco y proporcionarle los recursos disponibles para ayudarlo a su abandono (*Nivel III*).

Vacunación antigripal

Es eficaz para prevenir o atenuar la infección por el virus de la gripe (*Nivel I*). Reduce la incidencia de neumonía y de hospitalización aproximadamente a la mitad, y la mortalidad en un 68% (*Nivel I*).

Vacunación antineumocócica

No se ha encontrado ningún beneficio sobre el riesgo de contraer NAC por neumococo, aunque sí una reducción del 44% en la incidencia de bacteriemia por dicho microorganismo (*Nivel I*).

PARTE II

INTRODUCCIÓN

La NAC es una enfermedad con un alto impacto social. En Estados Unidos se diagnostican un total de 4 millones de episodios anuales, que determinan de 485.000 a 1.000.000 de hospitalizaciones y un coste total de 5.000 millones de dólares^{2,3}. En España, su incidencia es de 162 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone un total de 53.000 hospitalizaciones al año, con un coste de 115 millones de euros^{4,5}. Cabe destacar el aumento progresivo de la mortalidad que determina, ya que entre las principales causas de muerte sólo la neumonía y la gripe presentaron en el período 1995-98 un incremento estadísticamente significativo (4%) de la tasa ajustada de mortalidad⁶.

La presentación clínica de la NAC es muy variable, desde cuadros de shock séptico de evolución fulminante en un extremo del espectro clínico, a formas leves y oligosintomáticas en el otro extremo. Los diferentes patógenos, la virulencia variable entre las distintas cepas, las enfermedades subyacentes y la capacidad individual de respuesta frente a la infección tienen una gran influencia en la forma de presentación y en la evolución de esta enfermedad, que en bastantes casos requiere el ingreso hospitalario, y en donde hay que diferenciar un subgrupo de enfermos que por su especial afectación necesitan ingresar en una unidad de medicina intensiva, con abordaje clínico y terapéutico específico.

Conviene recordar que los comentarios que se realizan en el presente documento sólo se refieren al ma-

nejo de la NAC que se presenta en individuos inmunocompetentes de 18 años o más, y que requieren ingreso hospitalario. Por tanto, no se van a tratar en él aspectos relacionados con las NAC que no precisan hospitalización, ni las infecciones no neumónicas del tracto respiratorio inferior. Estas guías tampoco cubren las NAC que afectan a niños, ni a pacientes con cáncer o inmunodeprimidos por diferentes motivos, que consideramos tienen características particulares definidas que las sitúan fuera de su contenido.

DEFINICIÓN

Resulta complicado definir en función de unos criterios unívocos las NAC que ulteriormente requieren ingreso hospitalario; así en 1987, la Sociedad Británica del Tórax (BTS) intentó, por primera vez, elaborar una serie de criterios para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de muerte o complicación en el transcurso de la infección⁷. La regla predictiva de la BTS se derivó de un amplio estudio prospectivo que incluía a 453 pacientes ingresados por NAC, que fue validado de forma independiente en otros 246 pacientes hospitalizados⁸. Esta regla define a un paciente como de alto riesgo si están presentes al menos dos de las siguientes características: frecuencia respiratoria (FR) igual o superior a 30 respiraciones por minuto; nitrógeno urémico (BUN) superior a 7 mmol/l (> 19,1 mg/dl); y tensión arterial (TA) diastólica igual o inferior a 60 mmHg. Según estos estudios, este grupo de pacientes tenía un riesgo de muerte 21 veces superior al resto. Una regla alternativa, que incluía un cuarto criterio, la confusión mental, mostró que en los pacientes con dos de estos cuatro factores el riesgo de evolución fatal se multiplicaba por 36⁹.

En 1997 la SEPAR definió un conjunto de factores basados en la edad, presencia de comorbilidad previa, gravedad del proceso neumónico y respuesta al tratamiento, que debían valorarse en orden a decidir el ingreso hospitalario de los pacientes afectados de NAC (tabla 1)¹⁰. También, en 1998 la SEMICYUC elaboró unos criterios de ingreso en las UCI para aquellos pacientes con neumonía, y que se basaban en la presencia de insuficiencia respiratoria o de sepsis grave (tabla 2)¹¹.

Las normativas acerca de la NAC elaboradas por la *American Thoracic Society* (ATS) en 1993 sugerían que la forma grave de la enfermedad se caracterizaba por la presencia de cualquiera de estas 10 condiciones: 6 valoradas durante la admisión del paciente, que denominaron criterios menores (FR > 30/min, PaO₂/FiO₂ < 250, afectación radiológica bilateral, afectación multilobar, TA sistólica < 90 mmHg, y TA diastólica < 60 mmHg), y otras 4 recogidas al ingreso o durante la evolución, identificadas como criterios mayores (ventilación mecánica, aumento > 50% de los infiltrados radiológicos sin respuesta al tratamiento, uso de fármacos vasopresores, y fracaso renal)¹². Más tarde, otros estudios han demostrado que el empleo de un solo criterio es excesivamente "liberal", y que el 45%-68% de los pacientes ingresados en un hospital tienen al menos uno de esos crite-

rios de neumonía grave^{13,14}. Por tanto, valorar cada uno de estos criterios de gravedad de forma aislada daría como resultado un exceso de sensibilidad, y sería un mal instrumento para identificar los pacientes con un riesgo elevado de mortalidad. Sin embargo, una definición posterior modificada alcanzó unos niveles de operatividad más equilibrados (tabla 3): la necesidad de ingreso en las UCI requeriría la presencia de al menos dos de tres “criterios menores” (TA sistólica < 90 mm Hg, afectación multilobar, relación PaO₂/FiO₂ < 250), o uno de dos “criterios mayores” (ventilación mecánica o presencia de shock séptico). Esta definición modificada de NAC grave, demostró una sensibilidad para predecir una mala evolución de la enfermedad del 78%, una especificidad del 94%, un valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 95%¹³. Por consiguiente, estas cinco variables permiten identificar con bastante exactitud a aquellos pacientes con NAC grave, aunque esta regla está todavía pendiente de una validación en estudios prospectivos de cohortes independientes. Entre tanto, los clínicos deberán de considerar también otros criterios potenciales de gravedad, como la presencia de confusión o la existencia de derrame pleural.

Para identificar una NAC como grave, las nuevas normativas de la ATS¹ requieren la presencia de al menos dos de los seis criterios “menores”, o uno de los cuatro criterios “mayores”, ya definidos en las primeras normativas de 1993¹².

Sin embargo, una de las limitaciones más importantes de estos criterios de gravedad es que emplean tanto variables clínicas, biológicas o radiológicas presentes en los momentos iniciales, como otras que sólo pueden identificarse en el transcurso de la enfermedad. Por tanto, tienen un valor limitado a la hora de decidir el ingreso de un paciente en el hospital o en la UCI. La neumonía es un proceso dinámico, y cualquier valoración de la gravedad va a tener lugar en un punto arbitrario de su evolución, por lo que un número significativo de pacientes que no cumplen criterios de gravedad en el momento de ingresar en el hospital pueden, sin embargo, desarrollar una enfermedad grave en los días posteriores. Es decir, se necesita elaborar unas definiciones más específicas, e identificar factores pronósticos que se asocien ya precozmente a un riesgo elevado de evolución hacia formas graves de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Frecuencia de ingreso de la neumonía comunitaria en el hospital

La NAC es una enfermedad de gravedad variable y, por tanto, no todos los casos van a necesitar ingreso en el hospital. Cuando se revisan sus tasas de admisión, se observan unos resultados variables en las distintas series. Así, Jokinen¹⁵ en un grupo de 546 NAC comunica un 4,2% de hospitalizaciones, mientras en la serie de Murrie et al¹⁶, realizada en nuestro país ingresa el 22% del total de 225 pacientes estu-

diados, lo que representa el 6% de las admisiones en el Servicio de Medicina Interna. Si, por el contrario, la tasa de ingreso se calcula en función del número de enfermos que acuden al Servicio de urgencias, el porcentaje es superior, acercándose al 50 % en el estudio de Fekerty et al¹⁷. En la serie realizada en nuestro país por Almirall et al⁴ la tasa obtenida fue similar (61,4%).

Frecuencia de ingreso de la neumonía comunitaria en la UCI

El número de enfermos hospitalizados por NAC que necesitan ingresar en las UCI es variable. Las cifras más bajas se encuentran en las series de Ortqvist¹⁸ y Alkhayer¹⁹ (3% y 5%, respectivamente), mientras que los mayores porcentajes se observaron en los trabajos de Levy²⁰ (11%) y de Marrie²¹ (18,4%), estando probablemente favorecida en este último por la mayor gravedad de los pacientes, ya que en torno al 20% procedían de residencias y/o asilos de ancianos. En el estudio de Almirall el porcentaje de pacientes que precisó ingreso en la UCI fue del 8,7%⁴.

FACTORES DE RIESGO

Para la adquisición de una neumonía comunitaria grave

La *edad* es el factor más frecuentemente relacionado con un incremento de la susceptibilidad a la infección del tracto respiratorio inferior. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes ancianos tienen tanto una mayor incidencia de neumonía como de mortalidad asociada a la misma^{2,15}. La edad avanzada se acompaña de una disminución de la elasticidad pulmonar y del aclaramiento mucociliar, que, junto con el aumento habitual de la capacidad residual funcional, provocan la ineficacia de la tos y contribuyen a la aspiración del contenido gástrico. Sin embargo, por sí misma no es un dato a tener en cuenta en la decisión de ingresar o no en la UCI a un paciente con neumonía. Se ha demostrado que otras comorbilidades frecuentes como las enfermedades pulmonares, el asma bronquial y las cardiopatías son factores de riesgo de neumonía en el anciano²².

Algunas *comorbilidades* que habitualmente se asocian a NAC, y que pueden predisponer al desarrollo de una infección grave, son la EPOC, el alcoholismo, la cardiopatía crónica y la diabetes^{1,12-14,22-29}, así como el tabaquismo, que también aumenta la incidencia y gravedad de la NAC por varicela y es el principal factor de riesgo de enfermedad invasora por neumococo³⁰⁻³².

La insuficiencia cardíaca congestiva supone un factor de riesgo para NAC por las alteraciones inherentes de la mecánica pulmonar, del drenaje linfático y del funcionalismo de los macrófagos alveolares³². El enolismo (> 80 g/día en la mujer y > 100 g/día en el hombre) se asocia a una mayor colonización orofaríngea por microorganismos gramnegativos así como a una disminución del reflejo tusígeno y de la activi-

dad mucociliar, lo que conlleva un aumento del riesgo de aspiración y, además, provoca una marcada alteración de la inmunidad celular con afectación de la capacidad bactericida y de la quimiotaxis³³. En este sentido, Ruiz et al³⁴, en un estudio de casos y controles en pacientes con NAC hospitalizados, encontraron que el alcoholismo representaba un factor de riesgo independiente para la NAC grave, sugiriendo, además, que son los efectos agudos del consumo de alcohol, más que la historia de alcoholismo, lo que parece ser importante. Por otra parte, la infección por el VIH condiciona una profunda alteración de la inmunidad humoral, además de la celular, que disminuye intensamente la producción de inmunoglobulinas. Asimismo, el uso de corticoides parece aumentar la incidencia y gravedad de las infecciones mediante la afectación, al parecer dosis dependiente, de la inmunidad celular³⁵. Tanto la diabetes mellitus como las alteraciones del nivel de conciencia conllevan un aumento del riesgo de padecer neumonías³⁶.

Para la aparición de complicaciones en la NAC

Algunos datos clínicos y radiológicos parecen útiles para la evaluación del riesgo y la gravedad de los pacientes con NAC, que no son ingresados en el hospital para su tratamiento³⁷. Sin embargo, una proporción pequeña pero significativa de enfermos que inicialmente parecen tener un cuadro neumónico leve van a requerir hospitalización en el transcurso de su enfermedad. Fine et al³⁸ identificaron cinco variables que predecían el deterioro clínico de aquellos individuos que habían iniciado su tratamiento en régimen extrahospitalario (tabla 4). El riesgo de fracaso terapéutico se incrementaba de forma lineal a medida que aumentaba el número de factores de riesgo presentes, y por ello los autores sugerían que se ingresara a aquellos pacientes con más de uno de los factores mencionados. En otro estudio³⁹ la NAC que requería ingreso en UCI se asociaba a ciertos patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, bacilos gramnegativos entéricos y *Pseudomonas aeruginosa*; pero una limitación evidente de este trabajo es que la etiología de la NAC raramente se conoce en la evaluación inicial del paciente y, por tanto, no puede formar parte de los criterios de evaluación inicial del riesgo⁴⁰.

Asociados a muerte por NAC

A pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, la NAC continúa siendo una de las enfermedades infecciosas potencialmente más graves: los pacientes con este tipo de infección que requieren ingreso en UCI llegan a tener una mortalidad que oscila entre un 21% y un 58%²⁵. Sus causas no están del todo claras y el pronóstico es difícil de predecir basándose exclusivamente en datos clínicos. El conocimiento de los factores pronósticos^{1,14,41} (tabla 5) puede ser de utilidad para identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de evolución desfavorable, para definir mejores estrategias de prevención y de reconocimiento precoz de la NAC grave y, por último, para

una selección de la terapéutica antimicrobiana inicial más apropiada.

Mediante análisis multivariantes⁴² se han identificado más de 40 factores pronósticos de mortalidad secundaria a NAC. En un metaanálisis, que incluyó más de 33.000 pacientes procedentes de 127 estudios, se encontraron 10 predictores independientes de muerte: sexo masculino, diabetes, enfermedad neurológica, neoplasia, hipotensión, taquipnea, hipotermia, leucopenia, infiltrados multilobares y bacteriemia. En otro trabajo se observó que la presencia de dolor pleurítico era un factor protector⁴⁰. De todas formas, hay que tener en cuenta que estos resultados pueden estar sesgados al incluir estudios de períodos de tiempo, poblaciones y hospitales diferentes. Pero la identificación repetida en distintos estudios de determinados factores pronósticos es un elemento adicional importante.

Desde un punto de vista clínico, los factores pronósticos de los pacientes con NAC ingresados en el hospital se pueden clasificar en subyacentes, basales y de progresión de la enfermedad o evolutivos⁴³.

Factores subyacentes

En este grupo se incluyen las condiciones presentes en el paciente antes de adquirir la NAC, considerándose también las características epidemiológicas generales, así como la historia evolutiva previa a la hospitalización del episodio neumónico.

Entre los factores subyacentes asociados a evolución fatal que más frecuentemente han sido comunicados están la edad y las enfermedades previas^{7,8,24,29,44,45}. En este sentido, en un estudio sobre factores de riesgo y de pronóstico de la NAC se demostró que si los pacientes, previamente al episodio neumónico, estaban encamados o tenían trastornos deglutorios, su probabilidad de muerte era 7 a 10 veces superior, siendo por tanto estas variables los descriptores fundamentales de comorbilidad asociada. En este mismo estudio, la edad no fue un factor independiente relacionado de forma significativa con un mal pronóstico⁴⁶. Por otra parte, el alcoholismo se asocia no sólo con una presentación clínica más grave de la enfermedad, sino también con un incremento en más de cinco veces de la probabilidad de muerte⁴⁷. Además, tal como observaron Nuorti et al⁴⁸, el tabaco fue el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de enfermedad neumocócica invasora.

De todas formas, existen otros factores adicionales ligados al huésped que pueden influir en la evolución de la infección, pero que aún no se conocen en profundidad. Entre ellos podríamos destacar la observación de que el 50% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica son homocigotos para el receptor Fc gamma RIIa-R131, que liga débilmente la inmunoglobulina G, en comparación con el 29% de los individuos control no infectados⁴⁹. También se ha encontrado una asociación significativa entre la linfotoxina alfa+250 genotipo AA y el riesgo de shock séptico en pacientes con NAC⁵⁰. Por tanto, pa-

rece que existe una tendencia a la aparición de formas particularmente graves de la NAC determinada genéticamente.

Sin embargo, en otras publicaciones las comorbilidades presentes en el paciente no parecieron influir en la evolución de la NAC^{24,44}. Pero, además, hay que tener en cuenta que cerca de la mitad de los pacientes que fallecen no tienen ninguna enfermedad debilitante aparente, e incluso la evolución fatal se observa también en un número significativo de los sujetos más jóvenes.

En este grupo de factores subyacentes hay que incluir también la observación de varios autores confirmando las implicaciones pronósticas adversas del tratamiento antimicrobiano inadecuado, o del retraso en el inicio de un tratamiento correcto antes de la hospitalización^{7,29,44,51}. Es decir, tanto lo apropiado del régimen pautado, como la prontitud con la que se instaura determinarán la evolución de la NAC. Posiblemente la reducción precoz del inóculo bacteriano es un factor crítico para el control de la respuesta inflamatoria, potencialmente peligrosa, frente al patógeno⁵²⁻⁵⁴.

Factores basales

Incluyen todos aquellos datos disponibles en el momento de la evaluación inicial del cuadro o durante las 24 horas siguientes al ingreso en el hospital, y que van a reflejar variables relacionadas con la enfermedad neumónica aguda. Entre ellos, los más estrechamente relacionados con un pronóstico adverso son las anomalías en los signos vitales, como la frecuencia respiratoria elevada (≥ 30 /minuto)^{7-9,13,40,46}, la hipotensión sistólica o diastólica^{7-9,13,40,55}, la confusión mental⁷⁻⁹, una puntuación APACHE II al ingreso superior a 15⁴¹ y un SAPS mayor de 12⁵⁶. Entre las variables analíticas más significativas se incluyen la leucopenia^{7,57}, la linfopenia^{55,58}, un BUN elevado^{7-9,13}, una lacticodeshidrogenasa (LDH) ≥ 260 U/l⁵⁵, y la hipalbuminemia^{7,49}. Además, la afectación radiológica multilobar constituye un factor de riesgo adicional para una evolución fatal^{13,24,40,46,51,59}.

Por otra parte, en diversos trabajos se ha observado la asociación de ciertos patógenos con una mayor probabilidad de fallecimiento. Entre ellos están el neumococo y *Enterobacteriaceae*^{55,60}. Otros agentes, como *S. aureus*^{43,61}, especies de *Legionella*⁶² o *Pseudomonas aeruginosa*^{24,29}, también se han descrito frecuentemente asociados a NAC graves con un valor pronóstico añadido. Por el contrario, otros estudios han mostrado que la etiología microbiológica no tiene valor pronóstico⁶³.

Independientemente del patógeno causal, la bacteriemia se ha descrito repetidamente como factor pronóstico significativo^{29,39,64}, aunque en al menos un estudio no se encontró que la bacteriemia neumocócica se asociara con un incremento de la mortalidad⁶⁵.

Factores evolutivos

Se relacionan con la progresión de la enfermedad y reflejan un aparente deterioro del enfermo, particu-

larmente en el transcurso de las primeras 48 horas tras el inicio de la antibioterapia y/o durante el curso de su estancia en UCI. Son parámetros no tan útiles para la toma de decisiones terapéuticas iniciales como los que hemos descrito anteriormente (subyacentes y basales), pero pueden ser de ayuda en el manejo de los pacientes con NAC grave. Así, la necesidad de ventilación mecánica (VM) representa habitualmente un factor de pronóstico adverso, con tasas de mortalidad superiores al 50%^{24,29,41,59}. Algunos parámetros específicos de la VM, tales como la necesidad de PEEP o de una FiO₂ mayor del 60%, se asocian también a un peor pronóstico^{29,41}. Otros factores de progresión de la enfermedad frecuentemente identificados son el shock séptico^{24,27,29,41,44}, el fallo renal agudo²⁷, una rápida extensión de la lesión radiológica en las primeras 48 horas, a pesar de un tratamiento antibiótico aparentemente correcto^{27,29}, y el tratamiento antimicrobiano inicial ineficaz²⁹ (ya sea porque el microorganismo es resistente, o porque el régimen inicial no cubre al patógeno adecuadamente, o a causa de una sobreinfección). Desgraciadamente, la mayoría de estos factores pronósticos no son de gran ayuda a la hora de cambiar o ajustar las actitudes médicas destinadas a reducir la mortalidad causada por la NAC grave.

ÍNDICES PRONÓSTICOS

En un intento de diseñar reglas que permitan predecir la evolución de la NAC y ayudar en la toma de decisiones clínicas, se han empleado diversos modelos multivariantes. Así, Fine et al⁶⁶ desarrollaron un sistema de puntuación específico (PSI) para establecer la gravedad de la neumonía: analizan un total de 20 variables, que incluyen 3 demográficas, 5 relacionadas con la comorbilidad, 5 con la exploración física y 7 con hallazgos radiológicos y de laboratorio (tabla 6). A cada una de las variables presentes se le adjudican unos puntos determinados y, de acuerdo con el total obtenido, los pacientes se clasifican finalmente en 5 niveles: las categorías I a III corresponden a pacientes de bajo riesgo (mortalidad < 1%), que pueden ser tratados en régimen ambulatorio, mientras que los pacientes clasificados en las categorías IV o V tienen una mortalidad del 9% y del 27%, respectivamente. Por tanto, estos últimos han de ser ingresados y tratados en el hospital, teniendo además los pacientes de clase V una mayor posibilidad de requerir ingreso en la UCI. Esta regla de Fine ha sido validada recientemente también como predictora de la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de cuidados intensivos y el riesgo de muerte debido a NAC en una población anciana europea⁶⁷.

Otros estudios⁶⁸⁻⁷⁰ han explorado el potencial que supone el sistema de puntuación de Fine. Así, Marrie et al⁶⁹ llevaron a cabo un estudio aleatorizado en 19 hospitales canadienses de distintos niveles con el fin de evaluar unas guías de actuación clínica en la NAC. En el brazo de intervención se administró levofloxacino, mientras que en los pacientes del brazo convencional la terapéutica antimicrobiana se dejó al libre

criterio del médico responsable. El lugar donde debía de ser tratado el paciente se asignó en función de la puntuación de la escala PSI. Como resultado observaron que el porcentaje de pacientes de bajo riesgo (clases I-III) que se ingresó fue más bajo en los hospitales de intervención que en los de tratamiento convencional (31% frente a 49%), ($p = 0,013$); no hubo diferencias en la tasa de complicaciones, reingresos o mortalidad entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, conviene recordar que incluso los pacientes con NAC de bajo riesgo de muerte pueden desarrollar un inesperado deterioro en las primeras 24-72 horas tras el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico. La media de tiempo necesaria para alcanzar la estabilidad clínica, según estudios realizados en pacientes hospitalizados, es de tres días y se correlaciona claramente con la gravedad inicial del cuadro, pero una vez alcanzada dicha estabilidad, la probabilidad de que se produzca un deterioro clínico que precise cuidados intensivos es menor del 1%⁷¹.

Desde las primeras normativas de la BTS sobre NAC, varios trabajos han confirmado las excelentes características operativas de la regla original⁸ o de la modificada⁹, con una sensibilidad de 70%-90% y una especificidad de 76%-84%⁴². Generalmente, el poder predictivo de las reglas de la BTS es alto, dado que están diseñadas para identificar pacientes de alto riesgo con la inclusión de variables que reflejan los factores pronósticos más importantes. Sin embargo, no todos los estudios han podido confirmar los valores predictivos de estas reglas pronósticas^{67,72}.

Existen otros intentos de conseguir escalas de fácil aplicación clínica. Lim et al⁷³ han desarrollado recientemente una puntuación pronóstica sencilla con la que pretenden estratificar las NAC en distintos grupos de tratamiento, y que está basada en seis parámetros: presencia o ausencia de confusión, urea mayor de 7 mmol/l, taquipnea > 30 resp/min, hipotensión arterial sistólica (< 90 mmHg), o diastólica (< 60 mmHg) y edad superior a 65 años. Leroy et al⁶³ validaron prospectivamente un índice pronóstico para la NAC grave que se basaba en 16 predictores de mortalidad, y que clasificaba a los enfermos como de bajo o de alto riesgo de muerte durante su estancia en la UCI. Este índice tiene la limitación de que combina variables subyacentes y basales con otras que sólo pueden ser evaluadas durante la evolución de la NAC. En consecuencia, tiene una utilidad limitada para establecer el pronóstico de un paciente en el momento del ingreso en la UCI. Pero, en un estudio posterior⁵⁹, estos mismos autores identificaron 6 predictores independientes de mortalidad en UCI: edad \geq 40 años, muerte esperada en los siguientes 5 años, neumonía no aspirativa, afectación radiológica mayor de un lóbulo, fallo respiratorio agudo que precisa VM y shock séptico. De acuerdo con ellos se clasificaron los pacientes en tres categorías. En los grupos de bajo (clase I) y alto riesgo (clase III), la predicción de la evolución final fue correcta, mientras que en los pacientes de clase II (pronóstico inicial impreciso) fueron esenciales tres factores evolutivos para anticipar la evolución de la enfermedad: presencia de so-

breinfecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior, de complicaciones inespecíficas relacionadas con la NAC, y de complicaciones relacionadas con la sepsis. Tras una adecuada validación, esta regla simplificada podría tener importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Sin embargo, Angus et al⁷⁴, tras valorar la aplicación de 4 índices pronósticos en la NAC grave (PSI, ATS original, ATS revisada y BTS), concluyen que ninguna de ellas parece adecuada para dirigir la posible admisión de los pacientes en la UCI.

Pascual et al⁷⁵ han descrito una regla de predicción de mortalidad hospitalaria en pacientes con NAC que requieren VM, empleando para ello datos que se obtienen durante las primeras 24 horas desde su inicio. El grado de daño pulmonar, medido por el índice de hipoxemia, fue el factor pronóstico más importante. El modelo mostró una buena capacidad de discriminación (88% de exactitud en la clasificación evolutiva), mejor que el SAPS y el APACHE II en los pacientes con NAC y fallo respiratorio. En este estudio, los supervivientes tenían una estancia hospitalaria significativamente más corta antes del inicio de la ventilación mecánica que los pacientes que fallecieron, lo que sugiere que el momento de la intubación puede tener un impacto pronóstico importante⁷⁶.

En general, las reglas de predicción pueden simplificar en exceso la manera en que el clínico interpreta las variables predictoras y subestima las preferencias de los pacientes. Además, aunque las reglas predictoras de mortalidad pueden ser importantes para identificar pacientes que precisen hospitalización o ingreso en UCI, no pueden reemplazar el juicio clínico en el proceso de toma de decisiones. Cualquiera que sea el interés terapéutico real de estos índices para la población global con NAC, su valor para el manejo de aquellos pacientes con NAC grave que requieren cuidados intensivos parece cuestionable.

ETIOLOGÍA

El conocimiento de los agentes responsables de la NAC que precisa ingreso en el hospital es fundamental a la hora de seleccionar un tratamiento empírico coherente. Existen numerosos estudios en los que se detallan los agentes etiológicos, aunque en todos ellos pueden encontrarse limitaciones metodológicas, especialmente en los más antiguos, debido a las carencias técnicas existentes en aquellos momentos.

Es importante resaltar que la proporción de pacientes con NAC que ingresan en el hospital varía entre países, y la de los que ingresan en la UCI puede variar incluso entre hospitales.

Además, existen múltiples circunstancias presentes en la población estudiada que pueden influir en los resultados de la etiología. Entre ellas podemos nombrar el número de pacientes estudiado, la edad, la gravedad al comienzo, la presencia de comorbilidad y la existencia de factores de riesgo para la presencia de patógenos resistentes o poco habituales. Otras van

a ser los tipos de muestra clínica usados para el diagnóstico, la metodología microbiológica empleada y los criterios que se usaron para interpretar los resultados (diagnóstico de presunción frente a diagnóstico definitivo).

Aun teniendo en cuenta todo lo anterior, aproximadamente 10 patógenos distintos van a ser la causa de la gran mayoría de casos de NAC que requieren hospitalización. La frecuencia de estos microorganismos es similar en la mayoría de los países aunque, sin duda, existen diferencias geográficas incluso dentro del mismo país. Se ha encontrado una etiología polimicrobiana en el 2%-10% de los casos.

En la tabla 7 se puede observar un resumen de los agentes implicados y su frecuencia.

Microorganismos que causan NAC en pacientes que ingresan en el hospital

Según los estudios revisados^{3,4,26-28,39,77-86} *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causal, aunque su porcentaje de implicación varía ampliamente. Además, este microorganismo es el responsable de las dos terceras partes de las NAC con bacteriemia. A pesar de todo, su frecuencia puede estar infravalorada: en un estudio reciente realizado en España se demuestra que muchos pacientes con NAC que ingresa en el hospital sin diagnóstico etiológico tienen en realidad una neumonía neumocócica⁸⁵. Con respecto a *Legionella* spp, otro agente frecuentemente identificado, su incidencia varía de forma importante entre las distintas zonas y parece ser mayor en el área mediterránea⁷⁷, aunque no todos lo corroboran⁸³. Por otra parte, es posible que ciertos microorganismos tengan una predilección estacional (neumococo, *H. influenzae*, virus de la gripe, e incluso *Mycoplasma pneumoniae*). En el caso de *Legionella*, aunque los episodios de NAC esporádicos se dan todo el año, los brotes suelen producirse mayoritariamente en verano. Por último, hay que señalar que aproximadamente un 5% de los pacientes presenta neumonía por aspiración²⁸, y hasta en un 40%-60% de los casos no se encuentra el agente etiológico.

Microorganismos que causan NAC en pacientes que ingresan en la UCI

El neumococo sigue siendo el máximo responsable de la NAC en este grupo de pacientes. También *Legionella* es frecuente, ocupando el segundo o tercer lugar en las series publicadas^{29,39,41,77,80,87,88}. Los bacilos gramnegativos, e incluso *S. aureus*, son microorganismos que se están encontrando con una frecuencia cada vez mayor^{34,51,84,87,89,90}. Sin embargo, los agentes denominados atípicos como *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* tienen una importancia menor que en las series de NAC hospitalizadas que no precisan ingreso en UCI^{27,29,39,41,81,84,87,88,91,92}. *P. aeruginosa* se aísla especialmente en individuos que precisan intubación o que tienen bronquiectasias y, también en esta población, se identifican enterobacterias en una

proporción significativa^{27,29,81,84,88,90,91,93}. Finalmente, en este grupo de NAC el porcentaje de casos en los que no se halla un agente etiológico oscila entre el 50% y el 60%.

Etiología según distintos factores de riesgo

Factores dependientes del huésped

En la tabla 8 se detalla la etiología más frecuente en función de los distintos factores de riesgo presentes.

Anciano

Según un estudio multicéntrico reciente⁹⁴ la etiología de la NAC en pacientes mayores de 65 años que precisaron hospitalización fue: *S. pneumoniae* (49%), *H. influenzae* (14%), *Legionella pneumophila* (10%), *P. aeruginosa* (6%) y enterobacterias (6%). En otros trabajos, también realizados en nuestro país, se confirmaron unos resultados similares^{27,81}. La frecuencia de microorganismos intracelulares en esta población varía entre el 15% y el 32%, aunque *M. pneumoniae* es 5,4 veces más frecuente en los menores de 60 años³⁹. Por otra parte, El-Solh et al⁵¹, en una población de edad superior a 75 años, encuentran diferencias de etiología entre los que viven en su domicilio o en un asilo/residencia de la tercera edad. En el primer caso los microorganismos implicados fueron: *S. pneumoniae* (14%), bacilos gramnegativos (14%), *Legionella* (9%), *H. influenzae* (7%) y *S. aureus* (7%). En el segundo, los más frecuentes fueron: *S. aureus* (29%), bacilos gramnegativos (14%), *S. pneumoniae* (9%) y *P. aeruginosa* (4%). La incidencia de virus es menos conocida, pero se han descrito epidemias de infecciones graves por virus influenza y respiratorio sincitial⁹⁵.

EPOC

En este grupo de pacientes, según un estudio multicéntrico realizado en España, los microorganismos que se aíslan más frecuentemente son: *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, estreptococos del grupo viridans y *Legionella*⁹⁶. Además de los anteriores, Ruiz et al³⁹ encuentran enterobacterias, *Pseudomonas* e infecciones mixtas. Curiosamente, *C. pneumoniae* estuvo más presente en individuos con EPOC de grado severo.

La etiología polimicrobiana es muy variable, con cifras que van desde < 2%⁹⁶ hasta, como señalan Ruiz et al³⁹, ser la enfermedad con mayor riesgo de etiología mixta (odds ratio [OR] 1,8).

En los pacientes con enfermedad estructural pulmonar, como bronquiectasias, fibrosis quística o EPOC de grado severo^{90,93,97}, las enterobacterias y *P. aeruginosa* pueden ser los principales responsables de la NAC.

Otras comorbilidades

No existen grandes series que estudien específicamente las NAC en individuos con las diversas enfer-

medades crónicas potenciales, por lo que la etiología más frecuente en cada una de ellas se obtiene de forma indirecta a partir de estudios poblacionales amplios. Así, la insuficiencia cardíaca congestiva es un factor de riesgo para NAC, y experimentalmente se ha comprobado que el edema pulmonar puede predisponer a infecciones por *S. aureus* y *S. pneumoniae*^{98,99}. Los pacientes alcohólicos tienen una incidencia mayor de neumonías por aspiración y abscesos pulmonares, siendo su etiología más habitual *S. pneumoniae* y los bacilos gramnegativos (especialmente *Klebsiella pneumoniae*)^{34,100}, además de *Mycobacterium tuberculosis*, que es siempre una etiología a tener en cuenta en estos sujetos. En los pacientes diabéticos se ha encontrado una mayor frecuencia de NAC por *S. aureus* y *Legionella*^{34,89}.

Aspiración/alteración del nivel de conciencia

La aspiración es un hecho frecuente, sobre todo en aquellas situaciones con bajo nivel de conciencia y en esos casos la etiología suele ser polimicrobiana con predominio de los microorganismos anaerobios³⁹. Las circunstancias que la facilitan son múltiples (accidente cerebrovascular, intoxicación farmacológica, enfermedades neurológicas degenerativas, neoplasias orofaríngeas o esofágicas, procedencia de asilos/residencias de la tercera edad, etc.)^{36,41}. En el grupo de pacientes ingresados en UCI por aspiración adquirida en la comunidad el principal factor de riesgo encontrado fue la intoxicación farmacológica (39%), y los patógenos identificados más habitualmente fueron los cocos grampositivos (*S. pneumoniae* y *S. aureus*) y los microorganismos gramnegativos¹⁰¹.

Infección por el VIH

La neumonía bacteriana es la infección más frecuente, tanto en pacientes portadores de anticuerpos como en aquellos afectados de SIDA¹⁰², con superior incidencia respecto a la población general, e incluso puede ser la primera manifestación que permita sospechar este diagnóstico. Los microorganismos más frecuentemente implicados son *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. carinii* y *P. aeruginosa*^{102,103}.

Tratamientos crónicos con corticoides

La utilización de estos fármacos está ampliamente extendida, especialmente en patología respiratoria crónica. A pesar de la inexistencia de estudios controlados, la utilización de corticoides parece aumentar tanto la incidencia de infecciones en general como la gravedad de éstas. Según se observa en un metaanálisis¹⁰⁴, el riesgo de infección respiratoria estaría relacionado con la dosis de corticoides utilizada y la patología de base. Así, el riesgo de infección se incrementa con una dosis acumulada de 700 mg, o con una dosis diaria de más de 10 mg. En su trabajo, Agustí et al³⁵ encuentran que *Aspergillus* (9%) y *S. aureus* (6%) son microorganismos frecuentes en los pacientes tratados con esteroides.

Factores ambientales y/o laborales

La exposición ambiental o laboral puede orientar hacia etiologías por microorganismos específicos o poco frecuentes en la NAC grave. Tal como ya se ha citado anteriormente, el área geográfica tiene un papel preponderante sobre la incidencia de algunos microorganismos: *L. pneumophila* es más frecuente en el área mediterránea y *Coxiella burnetii* en el País Vasco. Algunos microorganismos pueden aparecer en forma de ondas epidémicas en la comunidad o como brotes epidémicos. Por tanto, en la anamnesis deben investigarse datos de los pacientes referentes a profesión, hábito, ocio, viajes y contacto con animales. En las tablas 9 y 10 se detallan distintos factores ambientales o laborales junto con los microorganismos habitualmente relacionados con ellos.

Factores de riesgo específicos para diferentes microorganismos

S. pneumoniae resistente a penicilina

La elevada prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina en nuestro país obliga a mantener un alto nivel de sospecha para tratar de identificar a aquellos pacientes con riesgo de sufrir NAC por este microorganismo. Son múltiples los factores que se han asociado con su aparición, así, se ha descrito en mayores de 65 años (OR 3,8), en alcohólicos (OR 5,2), en enfermedades no invasivas (OR 4,5), y en sujetos tratados con betalactámicos en los tres meses previos (OR 2,8)^{105,106}. También, la presencia de múltiples comorbilidades, el contacto con niños de guarderías, la infección por VIH y las enfermedades inmunosupresoras, incluyendo tratamientos con corticoides, son circunstancias relacionadas con este neumococo^{105,107-111}.

Además, la resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* suele acompañarse de pérdida de sensibilidad frente a otros antibióticos, por lo que, en la práctica, se comporta como una multiresistencia. Por ello, conviene recordar otros factores de riesgo de resistencia frente a otras familias de antimicrobianos. Así, la resistencia a macrólidos se asocia con resistencia a penicilina, con edad inferior a 5 años o superior a 65 años, con estancia en guarderías/centros de día, con existencia de otitis media recurrente o de sinusitis, con hospitalización reciente y, sobre todo, con tratamientos previos con macrólidos^{112,113}. Es similar el incremento de resistencia frente a las nuevas fluoroquinolonas, especialmente levofloxacino que, aunque todavía es poco frecuente en España, se ha asociado a tratamientos previos con esta familia de antibióticos (OR 10,7)¹¹⁴. También se han descrito como factores relacionados con la resistencia a esta fluoroquinolona la presencia de EPOC (OR 10,3), de infección nosocomial (OR 16,2) y de internamiento en asilos/residencias de la tercera edad (OR 7,4)¹¹⁴.

Legionella pneumophila

Los pacientes fumadores, con EPOC o inmunosupresión, tienen un mayor riesgo de infección por este

microorganismo^{115,116}. Además, la investigación epidemiológica es clave para sospechar su presencia, ya que es más frecuente en el área mediterránea, y se ha relacionado con la contaminación del agua de los depósitos de hoteles, empresas y hospitales, así como de fuentes o de estanques. Puede presentarse en forma de brotes, ligado a torres de frío con agua contaminada o alteraciones en los sistemas de aire acondicionado.

Staphylococcus aureus

Suele ser causa de NAC en sujetos que han padecido infecciones respiratorias víricas, en particular por el virus influenza, pero también en pacientes con procesos crónicos respiratorios como EPOC y bronquiectasias, en diabéticos y en inmunodeprimidos. El porcentaje de cepas con resistencia a meticilina (SARM) causantes de NAC es variable, y debe ser considerado sobre todo en individuos que proceden de residencias^{51,95}, por lo que ha de practicárseles un frotis de fosas nasales en el momento del ingreso hospitalario. Cuando cursa con bacteriemia en adultos jóvenes, es preciso sospechar presencia de endocarditis de cavidades derechas y/o adicción a drogas por vía parenteral.

Enterobacterias

Estos microorganismos son responsables del 5%-30% de las NAC. Son más frecuentes en pacientes ancianos, residentes en asilos o con enfermedades debilitantes crónicas (alcoholismo, EPOC, cardiopatías) que han recibido tratamiento antibiótico reciente, ya que es habitual que tengan enterobacterias colonizando sus vías respiratorias altas^{51,90}. Los más comúnmente hallados son *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, mientras que otros representantes de este grupo (*Serratia marcescens*, especies de *Enterobacter* y de *Proteus*) apenas se aíslan en los pacientes con NAC.

Pseudomonas aeruginosa

Los factores de riesgo más habitualmente relacionados con este microorganismo son la presencia de enfermedad pulmonar estructural crónica (fibrosis quística, bronquiectasias, EPOC con obstrucción grave), enfermedades malignas con neutropenia, malnutrición, tratamiento crónico con esteroides (más de 10 mg/día de prednisona), y la recepción de antibioterapia de amplio espectro durante más de 7 días en el mes previo^{51,84,90,102,117}. En el estudio de Arancibia et al⁹⁰, los dos factores relacionados con esta etiología fueron la afectación estructural pulmonar previa (OR 5,8; IC 95%, 2,2-15,3; $p < 0,001$) y la hospitalización previa (OR 3,8 IC 95%, 1,8-8,3; $p = 0,02$), aunque es importante tener en cuenta que también se han descrito casos de neumonía comunitaria grave por *P. aeruginosa* en pacientes previamente sanos^{84,118}.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

La RxT es la exploración de imagen inicial obligatoria ante la sospecha de NAC. La presencia de un nuevo infiltrado es el hallazgo radiológico caracterís-

tico de neumonía, aunque los síntomas, los resultados analíticos y la radiografía únicamente nos permiten realizar un diagnóstico de sospecha^{119,120}. Los síntomas y los hallazgos de la exploración física están sujetos tanto a la variabilidad individual entre los pacientes, con importantes diferencias en la población según la edad¹²¹, como a las variaciones interobservador entre los médicos que pueden valorar estas situaciones¹²².

Los patrones radiológicos que podremos encontrar son múltiples: condensación alveolar uni o bilateral, cavitaciones, derrame pleural, o infiltrados intersticiales. Aunque algunos microorganismos pueden asociarse más frecuentemente a diversos patrones radiológicos¹²³⁻¹²⁵, no es posible predecir a partir de la imagen el microorganismo causal. Otros factores como la comorbilidad, la gravedad inicial y la respuesta del huésped modifican la imagen de la NAC^{126,127}.

Sin embargo, la sensibilidad de la RxT para detectar los infiltrados causados por la NAC es menor que la demostrada por la TAC. De hecho, se han descrito falsos negativos de la RxT en las primeras 12 horas de aparición de la NAC¹²³ y en pacientes con deshidratación y/o neutropenia. Hasta en un 30% de las neumonías por *P. carinii* la RxT inicial puede ser negativa, lo que dificulta grandemente su diagnóstico de sospecha, especialmente si se desconoce la situación del paciente en cuanto a portador o no del VIH. La experiencia del radiólogo aumenta significativamente la sensibilidad de la RxT como método de diagnóstico de NAC¹²⁸. La mayor utilidad de la RxT en la NAC radica en ayudar a comprobar la extensión de la lesión, así como la presencia de derrame pleural y de otras enfermedades concomitantes.

Es preciso recordar que otras entidades, infecciosas o no, pueden remedar la imagen radiológica de la NAC, por lo que habrá que hacer un adecuado diagnóstico diferencial, entre otras causas, con la hemorragia o el edema pulmonar, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, neumonía eosinófila, o las vasculitis^{123,129,130}.

A pesar de su mayor sensibilidad¹³¹, no está indicada la realización rutinaria de una TAC torácica para el diagnóstico de NAC, su uso ha de reservarse a aquellas situaciones en las que interesa un diagnóstico diferencial preciso, o ante un fracaso en la respuesta terapéutica¹³². Tomiyana et al¹³³ encuentran que mediante la TAC de alta resolución es posible clasificar correctamente la etiología infecciosa o no en el 90% de las lesiones presentes en sujetos no inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El conocimiento de la etiología de la NAC es difícil, obteniéndose habitualmente en solo un 50% de los casos¹. A pesar de que algunos estudios parecen probar la ausencia de diferencias en la mortalidad entre enfermos con y sin diagnóstico etiológico^{91,92,134}, existen razones de peso para intentar conseguir dicho diagnóstico en la NAC^{1,135-137}. Entre ellas, destacare-

mos la elevada tasa de mortalidad de este tipo de neumonía (hasta un 40%)^{1,136}, la inespecificidad de las manifestaciones clínicas en relación con la etiología, la conveniencia de utilizar los tratamientos más selectivos posibles para no empeorar la situación de resistencias, la necesidad de conocer los patógenos emergentes¹ y los responsables de las infecciones mixtas^{3,138,139} y, sobre todo, la conocida asociación de un tratamiento antibiótico inadecuado con un mal pronóstico^{29,39,51,63,140,141}. Por tanto, una vez establecido el diagnóstico sindrómico de NAC a partir de las manifestaciones clínico-radiológicas y de laboratorio (*Nivel III*), hemos de intentar conseguir de una forma rápida la etiología recurriendo, si es preciso, a técnicas invasivas^{1,135,137,142}. Sin embargo, nunca deberá retrasarse el inicio del tratamiento antibiótico para obtener una muestra adecuada en caso de que sea difícil¹³⁷.

Salvo en el caso de los patógenos obligados, la bacteria aislada en muestras respiratorias puede actuar sólo como un agente colonizante¹⁴³. Por tanto, para realizar el diagnóstico de certeza requeriremos a menudo el aislamiento del microorganismo, la detección de sus antígenos o de su genoma en muestras no contaminadas como sangre, orina, líquido pleural o tejido pulmonar, o bien la detección de anticuerpos específicos en niveles significativos. También podremos tener un diagnóstico de probabilidad mediante la cuantificación de los aislamientos en diversas muestras respiratorias.

Técnicas no invasivas

Tinción de Gram y cultivo de esputo (y de aspirado bronquial simple)

Su valor está muy debatido, pero puede ser útil para aumentar las posibilidades de una elección apropiada del tratamiento antibiótico empírico precoz^{1,144-146}, aunque sólo será así si se seleccionan muestras de calidad (menos de 10 células escamosas y más de 25 leucocitos polimorfonucleares [PMN] por campo, en la tinción de Gram) (*Nivel III*) y no hubo uso previo de antibióticos^{1,135,137,142}. En caso de utilizar el Gram como guía de la terapia, hay que valorarlo con los criterios más amplios posibles y aplicar un tratamiento antibiótico de cobertura suficiente (*Nivel III*). El cultivo convencional, que no es útil para la identificación de microorganismos anaerobios, tiene más valor si existe una buena correlación con el Gram y con el cuadro del paciente^{139,147,148}. Sin embargo, tiene un valor absoluto cuando se aíslan bacterias patógenas obligadas como *M. tuberculosis* o *L. pneumophila*, aunque éstas requieren medios especiales y su crecimiento es lento. En caso de sospecha de *Legionella* se recomienda intentar su cultivo en secreciones respiratorias¹⁴². En aquellos pacientes que no pueden expectorar se puede intentar la práctica de un esputo inducido¹⁴⁹, cuya utilidad está mejor establecida en *M. tuberculosis* y *P. carinii*¹³⁵. Por último, el cultivo cuantitativo del aspirado traqueal en los pacientes intubados, utilizando un punto de corte de 10⁶ ufc/ml, ha demostrado una buena especificidad sin importan-

te pérdida de sensibilidad para distinguir infección de colonización en estos pacientes.

Antígenos en muestras respiratorias

La inmunofluorescencia directa de esputo o de otras muestras respiratorias frente a *Legionella* es muy específica, pero su sensibilidad es muy variable y está disponible en un número limitado de laboratorios^{139,150}. Tampoco están ampliamente disponibles las pruebas rápidas de detección de antígenos en muestras respiratorias (aspirado o lavado nasal o exudado nasofaríngeo) para *Chlamydia*, virus parainfluenza 1-3, adenovirus, virus respiratorio sincitial y virus influenza A y B, que cuentan con una alta sensibilidad¹³⁵; pero, en caso de disponerse de ellos, estaría recomendado su uso en las neumonías graves^{1,142}.

Hemocultivos

Es posible que la práctica rutinaria de hemocultivos en todos los pacientes con sospecha de NAC no sea coste-efectiva. Algunos autores¹⁵¹ han desarrollado modelos predictivos de bacteriemia que permiten identificar a los individuos de mayor riesgo de presentarla, con los que han conseguido reducir en un 38% la práctica de esta técnica. Sin embargo, hasta que estos resultados sean validados, debido a la simplicidad de su obtención y a su alta especificidad, a pesar de su baja sensibilidad^{91,139,152} incluso en ausencia de antibióticos, se deberán seguir extrayendo a todos los pacientes al menos dos hemocultivos. En caso de ser positivos, nos permitirán identificar la etiología y la existencia de bacteriemia^{1,135,137,142}. A diferencia del esputo, va a ser útil tanto para patógenos aerobios como anaerobios, aunque no lo es para otras bacterias como *Legionella*, *M. pneumoniae* o *Chlamydia*¹⁵³. La mitad o más de los hemocultivos positivos en NAC lo son por neumococo⁹¹.

Líquido pleural

En aquellos pacientes con NAC en los que exista un derrame pleural significativo (> 10 mm de espesor en la RxT en decúbito lateral) o una colección localizada en la pleura de suficiente tamaño, es preciso intentar puncionarlos, preferentemente antes de iniciar el tratamiento antibiótico. En la muestra obtenida, además de investigar si se trata de un empiema o un derrame complicado, practicaremos una tinción de Gram y un cultivo para bacterias aerobias, anaerobias y *Legionella*. Aunque estas técnicas son altamente específicas, tienen poca sensibilidad, pero puede aumentarse investigando la presencia de antígenos o genoma neumocócicos mediante látex o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), respectivamente¹⁵⁴.

Detección de antígenos urinarios

Antígeno de neumococo

Es una técnica sencilla y rápida (15 minutos) que se basa en una inmunocromatografía de membrana

(ICT), que es capaz de detectar el antígeno polisacárido C del neumococo, común a todos los serotipos, desde el primer día de la infección. Su especificidad es muy elevada (97%-100%) y su sensibilidad alta (80%) (tabla 12), lo que hace recomendable su uso especialmente en los casos no bacteriémicos o en los de causa no aclarada por otros métodos¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ (*Nivel III*). La colonización nasofaríngea no parece dar falsos positivos, pero es preciso conocer que puede detectarse la presencia de antígenos durante varias semanas después del alta¹⁵⁶. A diferencia de la investigación de los antígenos de *Legionella*, en el caso del neumococo todavía está debatida la necesidad de concentrar o no la orina.

Antígeno de Legionella

Es, en la actualidad, la técnica más utilizada para el diagnóstico de neumonía por este patógeno¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Se emplea un ELISA o una ICT, más simple y similar a la del neumococo. Aunque sigue siendo rápida, en este caso se recomienda concentrar la orina, lo que retrasa unas dos horas el diagnóstico. Tiene muy buena especificidad (100%) y una sensibilidad también muy alta (80%) (tabla 12), en especial en las formas causadas por *L. pneumophila* serogrupo 1^{139,158}. Sin embargo, en función de la prueba empleada, puede tener reactividad cruzada con otros serotipos e incluso con otras especies de *Legionella*¹⁶¹⁻¹⁶³. La eliminación de antígenos suele empezar a los tres días de la aparición de los síntomas y cede generalmente a las 6 semanas, pero puede persistir durante meses^{139,161}.

Serologías

La detección de anticuerpos específicos en sangre tiene una utilidad prácticamente nula en el diagnóstico precoz de la neumonía. No se recomienda su realización sistemática inicial, aunque para estudios epidemiológicos puede ser útil realizarlas durante la convalecencia, varias semanas después^{164,165} (*Nivel II*). Para tener un diagnóstico de certeza se necesitan dos determinaciones, lo que nos permitirá objetivar si existe una seroconversión o incremento de los títulos en 4 veces el valor inicial. La sensibilidad de estas pruebas es baja, sobre todo en reinfecciones, pero a veces pueden detectar ya en la primera semana la presencia de IgM frente a *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* y *C. burnetii*^{139,166,167}.

Detección de ácidos nucleicos.

Reacción en cadena de la polimerasa

Son técnicas de muy elevada sensibilidad, que se han desarrollado para detectar de una forma más rápida y exacta, en muestras respiratorias, aquellos microorganismos de cultivo difícil o lento, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. tuberculosis* y virus¹³⁷. De hecho, ya existe un equipo comercial para la detección múltiple de virus respiratorios con buena sensibilidad y especificidad, aunque todavía es costoso y laborioso¹⁶⁸. También se han realizado, con re-

sultados prometedores, ensayos para identificar genoma de neumococo en sangre y suero^{83,154,169}, así como de *Legionella* en muestras respiratorias^{170,171}. Sin embargo, con excepción de la PCR de *M. tuberculosis*, aún son métodos poco estandarizados, en fase de desarrollo¹⁷²⁻¹⁷⁴, y con poca utilidad práctica.

Técnicas invasivas

Las técnicas de diagnóstico invasivo (aspiración transtraqueal, cepillado bronquial con catéter telescópico [CBCT] y lavado broncoalveolar [LBA]), así como la punción percutánea con aguja fina (PPAF), no parecen indicadas en todos los pacientes con neumonía (*Nivel III*), pero sí en las NAC graves^{1,137}, o de curso fulminante¹³⁵, a pesar de que datos retrospectivos han indicado que el pronóstico no mejoró con el diagnóstico etiológico^{91,92}. En estos pacientes, con frecuencia intubados, la realización broncoscópica de un CBCT y de un LBA ofrece una razonable sensibilidad y especificidad, con menos riesgos que la aspiración transtraqueal o la PPAF.

Aspiración transtraqueal

En la actualidad es una técnica muy poco utilizada por el riesgo de complicaciones (hemorragias y enfisema subcutáneo)¹⁷⁵, y por la pérdida de especificidad que tiene en aquellos pacientes colonizados por patógenos potenciales (EPOC, bronquiectasias)¹³⁹.

Aspiración transtorácica con aguja fina

La PPAF se practica habitualmente en pacientes con NAC hospitalizados que no están sometidos a VM, con el fin de evitar barotraumas. Pero, a pesar de que ya existe una experiencia relativamente amplia, sus indicaciones aún no están claramente establecidas. Su especificidad es del 100%, pero incluso en manos expertas su sensibilidad no es alta¹⁷⁶⁻¹⁸⁰, por lo que se ha intentado incrementar ésta complementando el cultivo del aspirado con otras técnicas, especialmente con las que hacen búsqueda de antígenos¹⁷⁷.

Técnicas fibrobronoscópicas

Ofrecen la ventaja adicional de poder observar el aspecto de la vía aérea y descartar la existencia de obstrucciones endobronquiales. Sin embargo, el cultivo simple de las secreciones bronquiales tiene una utilidad limitada, ya que el paso del broncoscopio por la orofaringe va a facilitar la contaminación de las muestras obtenidas a su través. Por eso, tratando de aumentar la fiabilidad de estas muestras se ha recurrido al uso de técnicas protegidas y a la realización de cultivos cuantitativos¹³⁹.

Cepillado bronquial con catéter telescópico. El punto de corte que se recomienda para diferenciar colonización de infección es de 10³ ufc/ml^{181,182}. Tiene una buena sensibilidad y especificidad, pero

ambas están muy influenciadas por la administración previa de antibióticos^{92,139,183}. El Gram de la muestra es menos sensible, pero es un excelente indicador de la existencia de cultivos positivos, con una buena correlación entre la morfología de las bacterias y los resultados de los mismos^{184,185}. A pesar de sus buenos resultados, en los últimos años ha bajado su uso en los pacientes intubados a expensas de un aumento en la realización de aspirados bronquiales simples con cultivo cuantitativo, ya que técnicamente son más sencillos y la rentabilidad es similar.

Lavado broncoalveolar. La experiencia de su uso en la NAC del paciente inmunocompetente es mucho más limitada que en la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), pero el cultivo del LBA con recuentos $\geq 10^4$ ufc/ml ha demostrado una buena correlación con los resultados del CBCT, y el Gram de la muestra obtenida puede ofrecer una información rápida y válida¹³⁹. La observación de bacterias intracelulares en el LBA (2%-4%), además de confirmar el diagnóstico de neumonía¹⁸⁶, predice resultados positivos en los cultivos cuantitativos^{139,165}. En los enfermos inmunodeprimidos con infecciones pulmonares, especialmente las producidas por *P. carinii* o citomegalovirus, es la técnica de elección^{139,187}. Pero además, en las NAC de evolución tórpida la fibrobroncoscopia juega un papel diagnóstico importante, y la realización a su través de un LBA parece ser la técnica diagnóstica de elección, ya que permitirá, con una probabilidad mayor que con otras técnicas, el diagnóstico de infecciones no sospechadas¹⁸⁸.

Biopsia pulmonar

Tal como se verá más adelante, el uso de esta técnica está limitado a casos especiales de NAC de mala evolución. Su mayor utilidad se obtiene en el diagnóstico de procesos no infecciosos y de infecciones no habituales, especialmente por *M. tuberculosis* u hongos¹⁸⁹.

En las tablas 11 y 12 se detallan las técnicas recomendadas para la identificación de los diversos microorganismos, así como las maniobras diagnósticas a emplear en los distintos tipos de NAC.

TRATAMIENTO

Medidas generales de soporte del paciente con NAC grave

Oxigenoterapia

La NAC es una de las causas de insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG)/SDRA que produce hipoxemia severa¹³. Además, la respuesta pobre a la administración suplementaria de oxígeno indica la presencia de un cortocircuito intrapulmonar importante¹⁹⁰. En general, el objetivo de la oxigenoterapia será conseguir una saturación arterial de oxígeno >

90% (o una PO_2 arterial > 60 mmHg) en pacientes sin broncopatía crónica. Por otra parte, la evaluación progresiva de la gasometría tras el inicio de la oxigenoterapia permitirá hacer una aproximación pronóstica de los enfermos con NAC¹⁴² (*Nivel II*).

Ventilación no invasiva

Con la aplicación de este tipo de ventilación se pretende evitar la intubación y la VMI, ya que esta medida se acompaña de peor pronóstico. Mientras que en los pacientes con broncopatía crónica agudizada la utilidad de la ventilación no invasiva (VNI) está razonablemente contrastada, habiendo demostrado que puede disminuir el número de intubaciones, la estancia hospitalaria, las complicaciones y posiblemente la mortalidad^{191,192}, en el caso de los enfermos no broncópatas con IRAG hipoxémica los resultados no son tan claros^{142,193,194}. Sin embargo, en trabajos recientes se ha demostrado que el empleo precoz de la VNI en este grupo de pacientes se acompañó de un claro beneficio en términos de morbimortalidad. Así, Ferrer et al¹⁹⁵, en un estudio multicéntrico, aleatorizaron a un total de 105 pacientes con IRAG hipoxémica (incapacidad para mantener una $PaO_2 > 60$ mmHg o una $Sat O_2$ arterial > 90% mediante el uso de mascarillas tipo Venturi con FiO_2 50%) para recibir VNI u oxigenoterapia con altas concentraciones de O_2 y, mediante análisis multivariante, observaron que la VNI fue un factor independiente que se asoció de forma significativa a una reducción del riesgo de intubación y de la mortalidad a los 90 días. Por tanto, el grupo de pacientes con NAC que cumpla los requisitos mencionados será candidato a la práctica de una prueba terapéutica con VNI (*Nivel I*). Pero es imprescindible valorar el estado general y la colaboración del enfermo, así como la respuesta gasométrica (mejoría de la hipoxemia, ausencia de hipercapnia) y clínica en los primeros momentos de aplicación de este tipo de tratamiento (1^a-2^a hora). La ausencia de mejoría en este tiempo obliga a la intubación antes de que el paciente se haya agotado. Además, la VNI está contraindicada en las siguientes situaciones¹⁹⁶: paro cardíaco o respiratorio, hemorragia digestiva alta grave, cirugía, deformidad o traumatismo facial, obstrucción de la vía aérea superior, encefalopatía grave (*Glasgow Coma Score* < 10), falta de cooperación, broncooplejia y riesgo de broncoaspiración.

Ventilación invasiva

El empleo de este tipo de tratamiento ventilatorio en la IRAG secundaria a NAC ha de plantearse con los siguientes objetivos: mantener una $FiO_2 < 0,6$, evitar la sobredistensión alveolar permitiendo unas presiones meseta máximas de 30-35 cm H_2O , y conseguir una $SatO_2$ entre 88%-95%, mediante la utilización de un nivel de PEEP suficiente para impedir un reclutamiento y desreclutamiento continuos¹⁹⁷ (*Nivel I*). Todo ello independientemente de la modalidad de ventilación que se utilice.

Terapia postural

En pacientes con neumonía unilateral se observó que los cambios de posición (“el lado bueno abajo”) favorecían la oxigenación¹⁹⁸. Pero, puesto que la mayoría de las NAC graves son bilaterales, el tratamiento postural más adecuado debería de ser la colocación en decúbito prono, ya que ha demostrado que puede mejorar la oxigenación al aumentar la capacidad residual funcional, mejorar la movilidad regional del diafragma, redistribuir la perfusión pulmonar disminuyendo el shunt pulmonar y favorecer la eliminación de secreciones^{199,200}. Con todo, aún está en discusión el efecto de esta terapéutica sobre la supervivencia^{201,202}. Sin embargo, teniendo en cuenta los beneficios potenciales en el grupo de pacientes con IRAG hipoxémica, es recomendable realizar una prueba de forma precoz y, caso de ser positiva, mantenerlo en tanto el paciente requiera PEEP ≥ 10 cmH₂O y FiO₂ $\geq 50\%$ (Nivel III). Por último, es preciso recordar los problemas que se ven más habitualmente durante su aplicación, y que se relacionan con la dificultad para la colocación de los enfermos y la aparición de necrosis por presión en partes declives, principalmente facies y genitales.

Oxido nítrico (NO)

El objetivo de esta alternativa terapéutica es el de mejorar la oxigenación gracias a su efecto vasodilatador sobre los capilares y arteriolas pulmonares de los alveolos ventilados, aunque esta respuesta puede ser sólo transitoria o, incluso, no presentarse. No existe respaldo suficiente como para recomendarlo de forma rutinaria, y su uso potencial estaría restringido a aquellos pacientes con hipoxemia severa refractaria a los tratamientos previos, especialmente si no es posible realizar cambios posturales con decúbito prono.

Tratamiento de la inestabilidad hemodinámica y del shock séptico secundario a NAC

En los pacientes con NAC está bien definido que tanto la presencia de shock séptico, como de hipotensión sistólica < 90 mmHg o la diastólica ≤ 60 mmHg, son signos de mal pronóstico^{1,13,74,142}. El shock se caracteriza por el mantenimiento de un estado de hipoperfusión tisular con aparición de un desequilibrio entre las necesidades y el aporte de O₂²⁰³. La estabilización hemodinámica precoz, con normalización de la volemia mediante la administración de líquidos hasta conseguir una PVC de 12-15 cmH₂O, y la mejora de la utilización periférica de oxígeno (mantenimiento de una saturación venosa mixta de O₂ $> 65\%$ -70%) añadiendo, si es preciso, aminas vasoactivas (dobutamina, dopamina, noradrenalina) en fases tempranas de la reanimación ha conseguido mejorar el pronóstico de estos pacientes²⁰⁴⁻²⁰⁶. En aquellos sujetos con monitorización de cavidades derechas el objetivo será alcanzar una PCP de 12-15 mm Hg, y un índice cardíaco $> 3-4$ l/min/m², además de la satura-

ción venosa de oxígeno ya mencionada (Nivel III). Con la optimización del transporte de oxígeno hacia los tejidos se pretende reducir el metabolismo anaerobio y evitar la aparición de hiperlactatemia (> 2 mEq/l) característicos del shock. La determinación de los niveles de ácido láctico ayuda a predecir el pronóstico de estos enfermos²⁰⁷, y sirve para evaluar lo adecuado de la reanimación²⁰⁸. Al mismo tiempo, y con el fin de contribuir a mantener el transporte de oxígeno adecuado, se realizarán las transfusiones sanguíneas necesarias para mantener un nivel de hemoglobina plasmática de, al menos, 7 g/dl^{204,209}.

La posibilidad de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con shock séptico ha de ser tenida siempre en cuenta. Por eso, en aquellos enfermos que, a pesar de una adecuada reposición de líquidos, siguen precisando soporte de aminas vasoactivas para mantener la tensión arterial, estaría indicada la administración de hidrocortisona (200-300 mg/día, divididos en tres o cuatro dosis) durante 7 días, o hasta que se resuelva el shock^{204,210,211} (Nivel II). Algunos autores recomiendan realizar previamente una prueba de estimulación con ACTH (250 µg) para identificar a los sujetos que no responden (incremento de los niveles de cortisol ≤ 9 µg/dl), que son los que más se benefician en términos de mortalidad y recuperación del shock²⁰⁴. Sin embargo, no es preciso esperar los resultados de la prueba para iniciar el tratamiento esteroideo^{204,205,211,212}.

Otras medidas para el tratamiento del fallo multiorgánico

La elevación de la urea plasmática y la insuficiencia renal aguda establecida son signos de mal pronóstico bien definidos en los pacientes con NAC^{1,13,74,142}. En este sentido, es aconsejable el inicio precoz de hemodiálisis/hemodiafiltración venovenosa continua antes de que la sobrecarga de líquidos o el deterioro del medio interno empeoren la situación²⁰⁴. Por otra parte, también es necesario prestar atención al inicio temprano de la nutrición que, siempre que sea posible, ha de realizarse por vía enteral²⁰⁴. Tratando de conseguir este objetivo, en aquellos enfermos con paresia gástrica e intolerancia digestiva puede ser útil valorar la posibilidad de implantar una sonda yeyunal.

Tratamiento no antibiótico de la NAC grave. Modulación de la respuesta inflamatoria

Como parte de la respuesta inicial frente a una infección localizada, como puede ser la NAC, se va a producir en el huésped una reacción inflamatoria tanto local como sistémica caracterizada por la producción, por parte de los macrófagos tisulares, de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF]α, interleucina [IL]1β e [IL]8). Secundariamente a este hecho, existe una activación de células de la inmunidad con atracción hacia el foco infeccioso de neutrófilos. A su vez, estas células, aparte de efectos antimicrobianos determinados por la libera-

ción del contenido de sus gránulos, parecen tener una actividad antiinflamatoria mediada por la producción de citoquinas específicas, que contrarrestarían en parte los efectos de las citoquinas proinflamatorias^{213,214}. Esta respuesta parece ser más acentuada en los pacientes con NAC grave, sobre todo si son causadas por determinados microorganismos como *S. pneumoniae*^{215,216}.

Desde hace tiempo se está intentado modular esta respuesta inflamatoria mediante el empleo de distintos agentes como los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos, las anticitoquinas, los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de macrófagos y, últimamente, la proteína C activada. Los resultados obtenidos han sido muy variables y, además, son pocos los estudios que se centraron en los efectos de su uso en pacientes con NAC grave²¹⁷⁻²²¹. Por ello, solo comentaremos algunos aspectos:

Corticoides

Excepto en los casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes infectados por el VIH en los que su administración precoz reduce claramente el riesgo de fallo respiratorio y de muerte^{222,223}, o en el caso de la infección pulmonar avanzada por *Mycobacterium tuberculosis* y en algún episodio aislado de NAC grave por *Mycoplasma pneumoniae*²²⁴ en los que se ha observado alguna mejoría, en los demás procesos infecciosos no han conseguido reducir la tasa de mortalidad, elevándola incluso en algunas ocasiones debido a sus potenciales efectos secundarios^{225,226}. Por todo ello, dejando aparte la utilización en caso de shock séptico, con los conocimientos actuales, no estaría indicado su empleo en el manejo inicial de la NAC grave (*Nivel III*), salvo en los pacientes infectados por el VIH con infección por *P. carinii*.

Proteína C activada

No hay datos concretos de utilización de proteína C activada en NAC grave, aunque se conocen resultados de subgrupos procedentes del estudio PROWESS en los que parece que la infección pulmonar sería una de las localizaciones en las que se podría obtener mayor beneficio. Esta sustancia, que está reducida en el 90% de los pacientes con sepsis grave²²⁷ es un potente antitrombótico y tiene además propiedades antiinflamatorias²²⁸. Hasta el momento, es la única sustancia biológica que ha sido aprobada para el tratamiento de la sepsis grave, tomando como base un estudio (estudio PROWESS) de 1.680 pacientes con sepsis grave, de los que el 53,6% tenían una infección pulmonar y que, frente a placebo, se acompañó globalmente de una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días (30,8% frente a 24,7%; $p = 0,005$). Los pacientes tratados con proteína C activada, sin embargo, tuvieron un mayor número de complicaciones hemorrágicas (3,5% frente a 2%)²²⁹. A pesar de que se requieren más estudios para confirmar estos resultados^{230,231}, en estos momentos se pue-

de aceptar el empleo de la proteína C activada en aquellos pacientes adultos que tienen una sepsis grave (fallo de dos o más órganos) y un alto riesgo de muerte (APACHE II > 25), siempre valorando las potenciales complicaciones hemorrágicas^{204,232} (*Nivel I*).

Tratamiento antibiótico empírico

Los principios en los que ha de basarse la terapia antibiótica inicial de la NAC son tres: la gravedad del cuadro, la etiología más probable y la prevalencia de la resistencia antibiótica local. Además, ha de tenerse en cuenta la política antibiótica de cada hospital, a fin de disminuir la aparición de resistencias frente a aquellos antibióticos que se emplean de forma poco controlada. Con estas premisas, en nuestro medio todos los pacientes con NAC subsidiaria de ingreso en el hospital deben de recibir una cobertura adecuada frente a *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* ya que son los dos microorganismos más prevalentes^{13,27,29,64,91,92,220,233}. Por otro lado, algunos pacientes con determinados factores de riesgo, como se verá más adelante, requieren también la cobertura de otros gérmes entre los que cabe destacar a los bacilos gramnegativos y, más particularmente, *Pseudomonas aeruginosa*⁹⁰. En este apartado sólo nos referiremos al tratamiento empírico de pacientes con NAC y sin factores de riesgo para adquisición de infecciones por patógenos multiresistentes (tabla 13).

En relación con el tratamiento empírico, conviene destacar que diversos estudios han resaltado el gran valor que tiene el inicio precoz del tratamiento antibiótico (menos de 8 horas desde el diagnóstico de neumonía) para la disminución de la mortalidad^{56,234-236} (*Nivel II*).

Actualmente, la cobertura de *S. pneumoniae* puede hacerse con varias opciones: betalactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas con actividad antineumocócica, glucopéptidos y oxazolidinonas.

Teniendo en cuenta lo ya comentado sobre el aumento de la prevalencia de resistencia a penicilina, la cobertura empírica más adecuada frente a *S. pneumoniae* se realiza con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) o amoxicilina/ác. clavulánico²³⁷⁻²³⁹, que tienen además una adecuada cobertura frente a otras bacterias, especialmente *H. influenzae* y algunas enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp.), que como se ha visto representan un porcentaje apreciable en la etiología de la NAC. La ceftazidima, que tiene una escasa actividad antineumocócica, no debe emplearse. La dosis de cefotaxima es 1-2 g/8 h, la de ceftriaxona es 1 g/12 h ó 2 g/24 h, y la de amoxicilina/ác. clavulánico es 2 g/0,2 g cada 8 horas.

Frente a *Legionella*, los fármacos más activos son los macrólidos y las fluoroquinolonas.

Para pacientes ingresados en planta se recomienda iniciar el tratamiento empírico con cefotaxima o ceftriaxona y un macrólido (*Nivel III*). Estudios *in vitro* sugieren que la azitromicina es superior a otros macrólidos frente a *Legionella*^{240,241} por lo que podría ser la recomendada²⁴². La dosis de azitromicina es de

500 mg/24 h por vía intravenosa, mientras que la de claritromicina es de 500 mg/12 h por vía intravenosa. Actualmente se dispone de presentaciones intravenosas de ambos antibióticos.

Para pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, que presentan mayor gravedad, el tratamiento recomendado es ceftriaxona o cefotaxima con un macrólido o una fluoroquinolona con actividad antineumocócica elevada. Entre éstas, las actualmente comercializadas son moxifloxacino y levofloxacino, aunque en nuestro país sólo existe presentación intravenosa para la última, lo que la convierte en la única disponible para el tratamiento inicial de la NAC grave, a pesar de que el perfil farmacodinámico de moxifloxacino podría ser más favorable²⁴³. Algunos estudios experimentales sugieren la superioridad de levofloxacino sobre los macrólidos para el tratamiento de las NAC por *Legionella*²⁴⁴⁻²⁴⁶, pero los resultados obtenidos en otros trabajos con modelos animales no confirmaron este hecho²⁴⁵⁻²⁴⁷. Además, aún no existen estudios clínicos que hayan comparado la eficacia de levofloxacino frente a azitromicina en este tipo de infecciones. Por ello no se puede recomendar de forma definitiva el uso preferente de levofloxacino en esta situación (*Nivel III*).

A la hora de elegir entre uno u otro grupo de antibióticos se han de tener en cuenta los siguientes aspectos: por un lado, la posibilidad de interacciones medicamentosas que son más frecuentes con los macrólidos²⁴⁸⁻²⁵¹, y por otro, el riesgo de que el uso masivo de fluoroquinolonas se acompañe de un incremento de resistencias frente a esta familia de antibióticos^{252,253}. En este sentido ya se han descrito algunos casos de resistencia de *S. pneumoniae* a levofloxacino¹¹⁴. Por otra parte, esta fluoroquinolona es útil para el tratamiento de la NAC causada por *S. pneumoniae* con alto nivel de resistencia a betalactámicos. Además, si bien levofloxacino incluye en su espectro a la mayoría de bacilos gramnegativos que producen NAC, aún no existe experiencia contrastada sobre la eficacia de este antibiótico en monoterapia para el tratamiento de NAC grave ingresada en UCI, por lo que se recomienda usarlo asociado. Y por último, si bien en varias guías se incluye la posibilidad de realizar monoterapia con una quinolona en la NAC que ingresa en planta, las razones expuestas previamente condicionan la recomendación de un uso prudente de estos fármacos. La dosis de levofloxacino es de 500-1.000 mg/día²⁵⁴.

En pacientes con neumonía por aspiración documentada, ha de cubrirse la posibilidad de infección por patógenos anaerobios, por lo que el tratamiento recomendable es el de un betalactámico-inhibidor de betalactamasas como amoxicilina-clavulánico. Sin embargo, en aquellos individuos en los que exista el riesgo de resistencia a este antibiótico (utilización reciente, hospitalización previa, centro de crónicos) deben administrarse otros de espectro más amplio que conserven actividad antineumocócica, como piperacilina-tazobactam¹⁰¹ (*Nivel III*).

Si existe un antecedente de anafilaxia documentada a betalactámicos podría realizarse la cobertura con

levofloxacino asociado a glucopéptidos o linezolid, especialmente si existiera un tratamiento reciente con fluoroquinolonas (*Nivel III*). Cuando la posibilidad de alergia grave no esté clara, puede ser útil efectuar una prueba cutánea de reacción a penicilinas.

Tratamiento antibiótico empírico en pacientes con sospecha de etiología resistente

En este apartado se revisan los factores de riesgo de padecer una NAC en cuya etiología intervengan *S. pneumoniae* con resistencia a betalactámicos, o *P. aeruginosa* multirresistente. La cuestión a resolver es saber si ciertos pacientes están en riesgo de adquirir una NAC cuya etiología sea un microorganismo de los referidos, y si por ello requieren un tratamiento antibiótico empírico diferente del habitualmente empleado.

Neumococo resistente a betalactámicos

En la sección dedicada a etiología de la NAC ya se señalaron distintos factores de riesgo asociados a la aparición de SPRP (edad > 65 años, alcoholismo, tratamiento con betalactámicos en los tres meses previos, infección por VIH, inmunosupresión, contacto con niños de guarderías, etc.). Sin embargo, no existen por el momento criterios que permitan identificar *a priori* de una forma fiable a aquellos sujetos con NAC por SPRP. Además, tampoco se han realizado trabajos en los que de manera prospectiva se eligiera el tratamiento empírico a partir de factores determinantes de multirresistencia en el neumococo.

Por otra parte, numerosos estudios^{107,109,112,255-262} han sugerido que la mortalidad de aquellos enfermos con NAC por *S. pneumoniae* con resistencia intermedia a penicilina, tratados con betalactámicos, no es mayor que la de los pacientes con infección por *S. pneumoniae* sensible (SPSP), aunque Metlay et al²⁶³ sí que observaron que existió un mayor riesgo de complicaciones supurativas entre los primeros. Solamente en pacientes infectados por el VIH¹¹⁰ la presencia de altos niveles de resistencia a penicilina se acompaña de incremento de la mortalidad incluso con tratamiento apropiado.

Por tanto, dado que no hay repercusión clínica negativa en cuanto al desenlace de aquellos pacientes con neumonía causada por *S. pneumoniae* resistente y que fueron tratados con betalactámicos, el tratamiento empírico que hemos propuesto es válido también en estos casos, al menos mientras persistan los niveles de resistencia actuales. Ahora bien, es razonable que no se elijan para el tratamiento unos antibióticos de la misma familia de los que hayan sido utilizados recientemente, especialmente en aquellas áreas con alta prevalencia de SPRP.

Pseudomonas aeruginosa

La importancia de *P. aeruginosa* como agente etiológico de la NAC radica en la elevada mortalidad que determina, especialmente en pacientes que precisen intubación⁸⁴. Por ello, tal como se ha comentado

previamente, es muy importante mantener un alto índice de sospecha para tratar de identificar a aquellos pacientes con riesgo de NAC causada por este microorganismo, y que el espectro de la pauta empírica elegida lo cubra adecuadamente (tabla 13).

No hay estudios clínicos que permitan determinar cuál es el mejor tratamiento empírico en estos casos. Tampoco existe evidencia de que el tratamiento combinado sea uniformemente superior a la monoterapia. Sin embargo, teniendo en cuenta la elevada mortalidad asociada y el frecuente desarrollo de resistencias durante el tratamiento con monoterapia, tal como ocurre con la neumonía asociada a VM causada por *P. aeruginosa*, es razonable tratar a estos pacientes con dos fármacos antipseudomónicos^{264,265}. Al elegir la combinación que cubra *P. aeruginosa* debe mantenerse la cobertura frente a neumococo y *Legionella*. En este sentido, sería adecuada una combinación de un betalactámico anti-Pseudomonas con actividad frente a neumococo (cefepima o piperacilina-tazobactam) y ciprofloxacino. Otra alternativa sería el empleo de carbapenémicos aunque, según la política antibiótica de cada hospital, pudiera ser preferible reservarlo para otro tipo de situaciones (*Nivel III*). En pacientes alérgicos a betalactámicos podrían utilizarse otras combinaciones: levofloxacino y aztreonam (\pm aminoglucósido); glucopéptidos (o linezolid) con aztreonam y ciprofloxacino.

Ajuste del tratamiento antibiótico empírico

En todos los casos de NAC que siguen una evolución favorable es importante realizar el esfuerzo de ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial, en función de los resultados de los distintos estudios microbiológicos disponibles en los días sucesivos al ingreso. La práctica de ajustar el tratamiento empírico es todavía más importante, si cabe, en el manejo de los pacientes con NAC grave hospitalizados en las unidades de medicina intensiva, donde es especialmente necesario racionalizar, en la medida de lo posible, el uso de antibióticos.

Los resultados microbiológicos de elevada especificidad, que con mayor frecuencia suelen ser útiles para ajustar el tratamiento inicial, son la detección en orina del antígeno de neumococo o de *L. pneumophila* serogrupo 1 (si no eran ya disponibles en urgencias) y el cultivo de un patógeno respiratorio en los hemocultivos y/o en una muestra representativa (líquido pleural, aspirado bronquial de buena calidad, en los que ya una tinción de Gram pudo ser orientativa), con la posibilidad consiguiente de disponer de un antibiograma^{155,157,161,266}. La antigenuria positiva para neumococo en pacientes con clínica sugestiva de neumonía bacteriana permite simplificar el tratamiento continuando solo el antibiótico betalactámico, mientras que en el caso de positividad de la antigenuria de *L. pneumophila* se puede dejar exclusivamente el macrólido o la fluoroquinolona (*Nivel II*). La negatividad de ambas pruebas no excluye una u otra etiología, por lo que debería continuarse con la terapia combinada propuesta.

Tratamiento antibiótico dirigido

Cuando se conoce la etiología de la NAC, el tratamiento debe realizarse seleccionando los antimicrobianos de acuerdo con el antibiograma, aunque en ocasiones pueden plantearse dudas sobre cuál será la mejor elección. En este apartado nos referiremos al tratamiento de la NAC cuya etiología sea *Legionella* o un microorganismo multiresistente.

Neumonía por *Legionella*

Las recomendaciones terapéuticas iniciales, con la eritromicina como fármaco de elección, se basaron en la experiencia clínica del primer brote de Philadelphia (1976) que mostró una reducción de la mortalidad de hasta un 50% en los sujetos tratados con eritromicina o tetraciclinas en comparación con la de los pacientes en los que se habían empleado betalactámicos²⁶⁷. Pero actualmente la evidencia clínica a favor de la eritromicina ha de ser valorada a la luz del hallazgo de nuevos antimicrobianos con una actividad *in vitro* superior, diversas ventajas farmacocinéticas y menor incidencia de efectos adversos. La mayor limitación de la eritromicina es su efecto bacteriostático sobre *Legionella*.

Resulta difícil valorar la eficacia de los nuevos antibióticos al no poder llevar a cabo estudios prospectivos controlados y comparativos. El antimicrobiano óptimo debe reunir la mejor actividad intrínseca frente al microorganismo y la capacidad de alcanzar concentraciones intracelulares más elevadas que la CMI. Entre ellos están los macrólidos, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas y la rifampicina.

Los nuevos macrólidos se consideran superiores a la eritromicina para el tratamiento de la NAC por *Legionella* porque poseen una actividad intracelular más potente; una penetración superior en el tejido pulmonar, en los macrófagos alveolares y leucocitos; sus propiedades farmacocinéticas están perfeccionadas y permiten una administración una o dos veces al día y, por último, tienen menos efectos secundarios. De ellos, azitromicina es más activo que claritromicina en modelos experimentales, por lo que es actualmente uno de los fármacos de elección²⁶⁸, aunque también con claritromicina se ha visto buena evolución incluso en casos considerados graves²⁶⁹.

Las fluoroquinolonas son también muy efectivas frente a *Legionella*. Alcanzan altos niveles de actividad bactericida, penetran fácilmente en el compartimento intracelular y disponen además de efecto post-antibiótico²⁴⁷. Sobre la base de la evidencia disponible, las nuevas fluoroquinolonas parecen mejor elección que las antiguas, aunque las comparaciones clínicas son limitadas. En pacientes trasplantados con infección por *Legionella* se recomienda el tratamiento con una fluoroquinolona²⁷⁰ ya que en éstos casos, debido a las múltiples interacciones que pueden tener con los agentes inmunosupresores, está desaconsejado el uso de macrólidos.

Si bien la rifampicina es un agente muy activo frente a *Legionella* intra y extracelular^{271,272}, sólo hay evidencia anecdótica que sugiere que la combinación

de eritromicina y rifampicina mejora los resultados en pacientes inmunosuprimidos y en casos de neumonía grave con evolución tórpida. La rifampicina no debe usarse como monoterapia por haberse descrito la selección de mutantes resistentes a la misma. Actualmente no hay datos de laboratorio convincentes que muestren que la adición de rifampicina a una fluoroquinolona o a un macrólido mejore su efecto bactericida²⁷³.

Por otra parte, la quinupristina-dalfopristina, que alcanza concentraciones intracelulares 30-50 veces mayores que las extracelulares, parece ser menos activa que azitromicina y eritromicina en los test intracelulares²⁷⁴. De igual forma, los ketólidos también han mostrado actividad frente a *Legionella* intracelular y extracelular, pero aún hay que esperar más resultados clínicos^{272,275}.

En resumen (tabla 13), los macrólidos y las fluoroquinolonas se han comparado *in vivo* e *in vitro*, pero la muestra era siempre pequeña haciendo difícil obtener conclusiones respecto a su eficacia relativa²⁷⁶. Además, no hay estudios clínicos comparativos directos entre azitromicina y las nuevas fluoroquinolonas (ciprofloxacino, grepafloxacino, levofloxacino y ofloxacino). Actualmente, azitromicina o levofloxacino (a las dosis descritas), ambos bactericidas frente a *Legionella*, son los antimicrobianos más frecuentemente usados para el tratamiento de la NAC por dicho microorganismo^{277,278}.

Neumococo resistente

El *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) clasifica *S. pneumoniae* según la CMI de penicilina como: sensible, $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$; sensibilidad intermedia, 0,1-1 $\mu\text{g/ml}$; resistente, ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$. Esta categorización tiene importancia clínica en aquellas situaciones en las que la penetración de la penicilina pueda estar limitada (otitis, meningitis), pero en el caso de la neumonía no existe una buena correlación entre el fracaso terapéutico y esta categorización²⁵⁸.

Tal como se mencionó anteriormente, el pronóstico de la NAC tratada con betalactámicos no parece diferir ya sea causada por SPSP o por SPRP^{107,109,112,255-262} (*Nivel I*). Sin embargo, Feikin²⁷⁹ demostró que, una vez excluidos los pacientes con mortalidad precoz, había un riesgo significativo de mayor mortalidad en aquellos individuos con CMI de penicilina ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ (OR 7,1) o de cefotaxima ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ (OR 5,9). Precisamente, la no selección de pacientes con SPRP y CMI > 4 $\mu\text{g/ml}$ es una limitación de los otros estudios aunque, tal como observaron Pérez-Trallero et al²⁸⁰, el porcentaje de estos casos en nuestro país es bajo (6,5 % para valores de 4 $\mu\text{g/ml}$; ningún caso de 8 $\mu\text{g/ml}$).

Por tanto, de la misma forma que el *Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group*²⁵⁸, proponemos emplear en el caso de la neumonía neumocócica los siguientes puntos de corte de penicilina: sensible, ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$; sensibilidad intermedia, 2 $\mu\text{g/ml}$; resistente, ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

En el caso de los betalactámicos, es bien conocido que la mejor eficacia se consigue cuando la concentración de fármaco libre a nivel tisular se mantiene por encima de la CMI del microorganismo durante un tiempo que sea al menos el 40%-50% del intervalo entre dosis ($T > 40\%$ CMI)²⁸¹. Esto se puede conseguir en el caso del SPRP con CMI 2 $\mu\text{g/ml}$ empleando dosis de 8 -15 millones de unidades de penicilina G/día, dividida en 6 dosis (100.000-300.000 U/kg/día). También con ampicilina (100-300 mg/kg/día), cefotaxima (100 - 300 mg/kg/día), ceftriaxona (2-4 g/día) y cefepime (6 g/día) se consiguen niveles que superan con claridad el $T > 40\%$ CMI del SPRP²⁸². Por tanto, con niveles de resistencia inferiores a 4 $\mu\text{g/ml}$ los betalactámicos a las dosis referidas son una adecuada opción terapéutica. No existen datos suficientes que apoyen el uso de esta familia de antibióticos frente a aislamientos con CMI de penicilina ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$. Tampoco está demostrado que con la infusión intravenosa continua de los betalactámicos se consiga una mayor eficacia²⁸³.

Otra alternativa terapéutica son los macrólidos. Sin embargo, hay que recordar que en nuestro país el nivel de resistencia de *S. pneumoniae* a esta familia de antimicrobianos es alto. En un estudio, de un total de 316 episodios, el 15 % de las bacteriemias fueron resistentes a macrólidos²⁸⁴ y, en el trabajo de Pérez-Trallero et al²⁸⁰ el 35% de los aislamientos de *S. pneumoniae* fueron resistentes a macrólidos.

La resistencia a macrólidos en el neumococo puede aparecer de forma aislada, pero habitualmente evoluciona en paralelo con la resistencia a penicilina. Así, estará presente en menos del 5% de los neumococos sensibles y en el 48%-70% de los aislamientos con resistencia a penicilina (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$)¹¹³.

Por ello, en principio este grupo de antibióticos no constituye una alternativa para el tratamiento del SPRP, salvo que el estudio de sensibilidad *in vitro* indique lo contrario. Algunos autores^{113,258}, sin embargo, consideran que pueden ser útiles incluso en caso de resistencia de bajo nivel a macrólidos, aprovechando sus propiedades farmacocinético/farmacodinámicas (actividad tiempo-dependiente la eritromicina; concentración-dependiente la azitromicina), con buena penetración a nivel del parénquima pulmonar inflamado, pero no existe suficiente bibliografía que lo apoye de forma inequívoca.

Además, se han referido fracasos clínicos al emplear un tratamiento con macrólidos en pacientes con neumonía neumocócica^{112,285,286}, y aparición de bacteriemia por neumococos resistentes a eritromicina durante el tratamiento con este antibiótico²⁸⁴. Por tanto, la NAC por *S. pneumoniae* tratada en monoterapia con esta familia de antibióticos ha de ser seguida de forma especial e, incluso, se debería evitar su uso en los episodios graves (*Nivel II*).

En relación con las fluoroquinolonas, a pesar de haber aumentado en los últimos años, el nivel de resistencia del neumococo frente a ellas se mantiene todavía en niveles relativamente bajos (en torno al 5% para ciprofloxacino, considerando como tal una CMI

≥ 4 µg/ml). Además, las nuevas fluoroquinolonas son más eficaces frente a SPRP que las antiguas, aunque se han descrito casos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento en monoterapia con levofloxacino²⁸⁷⁻²⁸⁹. Pese a ello, el porcentaje de neumococos resistentes a levofloxacino es inferior al 1%^{290,291}, y se observa fundamentalmente en cepas con alto nivel de resistencias a penicilina. En el momento actual aún no existe suficiente apoyo bibliográfico, de forma que su papel en la NAC grave causada por neumococos resistentes a penicilina está por dilucidar, pero podría ser una buena alternativa.

De entre las nuevas fluoroquinolonas, su actividad *in vitro* frente a neumococo por orden decreciente es la siguiente: gemifloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, esparfloxacino y levofloxacino, aunque solamente esta última está comercializada en forma intravenosa.

Vancomicina y linezolid son hasta el momento terapéuticas uniformemente activas frente a este microorganismo, aunque la experiencia clínica existente es aún escasa^{135,292,293}.

Existen algunos trabajos que señalan posibles ventajas de la terapia de combinación en la neumonía neumocócica grave^{294,295}. En este sentido, en los estudios de Brown et al²⁹⁶ y de Martínez et al²⁹⁴ se observó que la morbimortalidad de los pacientes con NAC por neumococo fue menor cuando se empleó en su tratamiento la asociación de un betalactámico y un macrólido que cuando se hizo monoterapia. Incluso Sanchez et al²⁹⁷ encuentran que, en comparación con otros macrólidos, la combinación con azitromicina podría tener mejores resultados. Sin embargo, existen importantes limitaciones en estos trabajos (retrospectivos, exclusión de los pacientes más graves, prospectivo pero sin control doble ciego, etc.), que hacen que sus resultados deban tomarse con cautela. Hasta que no se realicen nuevos estudios aleatorizados no existirán datos suficientes que permitan ser categóricos sobre la utilidad clínica de la combinación de antibióticos en la NAC grave.

De todas formas, la mayor dificultad se plantea a la hora de elegir el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* con niveles de resistencia ≥ 4 µg/ml debido a la falta de datos concluyentes (tabla 13). Si la evolución clínica del paciente es correcta podría mantenerse monoterapia con una cefalosporina de tercera generación (si la CMI a cefotaxima es ≤ 1 g/ml) o con levofloxacino, aunque existe poca experiencia en el empleo de un solo fármaco en este tipo de NAC en pacientes ingresados en UCI. Si la evolución no es buena recurriremos a alguna de las siguientes alternativas: imipenem; combinación de cefalosporina de tercera generación y glucopéptido o levofloxacino; linezolid (*Nivel III*).

Bacilos gramnegativos

En general, el empleo de monoterapia es suficiente para garantizar una correcta cobertura de este grupo de infecciones. Sin embargo, existen algunas particularidades que conviene recordar.

En el caso de la NAC por *P. aeruginosa*, aunque no esté definitivamente demostrado su beneficio en cuanto a una mejor evolución o a la disminución de la aparición de resistencias durante el tratamiento, parece razonable seguir las mismas recomendaciones que hacen los expertos a propósito de la neumonía nosocomial empleando dos antibióticos que cubran este patógeno al menos durante los primeros días^{264,265}. Por tanto, la pauta antibiótica recomendable en estos casos sería la asociación de un betalactámico con actividad antipseudomónica (cefalosporina de cuarta generación, piperacilina/tazobactam, carbapenem) y un aminoglucósido o fluoroquinolona (*Nivel III*).

Si, a pesar de ser infrecuente en la NAC, el microorganismo aislado es *Enterobacter cloacae*, debido a la frecuente aparición de resistencias durante el tratamiento, deberemos de emplear asociaciones antibióticas guiadas por el antibiograma, especialmente en el caso de haber elegido una terapia con cefalosporinas.

Tratamiento antibiótico secuencial

Clásicamente el tratamiento intravenoso de la NAC hospitalizada se venía manteniendo hasta la mejoría definitiva y el alta hospitalaria del paciente. Sin embargo, en los últimos años se han venido desarrollando estrategias que pretenden un paso precoz del tratamiento antibiótico a la vía oral. Con ello se busca un mayor confort de los pacientes, sin comprometer su seguridad, además de una reducción de los costes y de la estancia hospitalaria. Cuando con el antibiótico oral se mantienen los mismos niveles plasmáticos de la formulación endovenosa (preferiblemente con el mismo antibiótico, por ejemplo quinolona oral) hablamos de terapia secuencial. Si los niveles plasmáticos son inferiores a los conseguidos con el antibiótico intravenoso hablaremos de Terapia de Disminución (ej: cambio a macrólido o cefalosporina oral). Con ambas modalidades se han obtenido buenos resultados clínicos, si bien los estudios disponibles no analizan de forma específica la NAC grave²⁹⁸⁻³⁰⁵ (*Nivel II*).

Habitualmente, la fase de recuperación de la NAC se puede dividir en tres periodos³⁰⁶. Durante el primero de ellos (48-72 primeras horas), aun con tratamiento apropiado, la mayoría de los enfermos permanecerán inestables⁷¹. A continuación el paciente entra en una fase de mejoría clínica temprana (24-48 horas siguientes), con tendencia a la estabilización y a una normalización progresiva de los síntomas, signos y de las alteraciones analíticas que presentaba. Por último, frecuentemente a partir del quinto día de hospitalización, se entra en la fase de mejoría clínica definitiva que termina en el momento en que se considera que la NAC está clínicamente curada.

Para ser considerado candidato a tratamiento secuencial el paciente tiene que haber llegado al punto de estabilización clínica. Los criterios utilizados para definir este momento han sido variados, pero podríamos resumirlos en: mejoría o normalización de los síntomas y signos atribuibles a la NAC (tos, disnea,

normalización de la cifra de leucocitos, ausencia de fiebre al menos durante 8 horas), además de estabilidad hemodinámica y neurológica, y ausencia de metástasis sépticas, comorbilidades inestables u otras infecciones activas. También son precisas una tolerancia oral y una absorción gastrointestinal adecuadas^{305,307}.

En el caso de que ya se conozca el microorganismo causal, la selección del antibiótico oral ha de basarse en el perfil de sensibilidad del germen y en la farmacocinética y especificidad del fármaco. Pero en más de la mitad de los casos no llega a conocerse la etiología de la NAC, por lo que el antimicrobiano oral elegido ha de tener un espectro de actividad equivalente al de la pauta empírica endovenosa con la que se consiguió la estabilización, además de una farmacocinética y farmacodinámica adecuadas. En este segundo supuesto tanto el moxifloxacino (400 mg/24 h) como el levofloxacino (500 mg/24 h) orales son buenas alternativas.

Duración del tratamiento antibiótico

No se ha realizado hasta el momento ningún estudio dirigido a determinar la duración del tratamiento antibiótico en la NAC grave. El empleo de algunos antibióticos de vida media larga, como azitromicina, que tiene una vida media intracelular de 40-68 horas y una lenta eliminación de los tejidos, podría permitir llevar a cabo tratamientos más cortos (*Nivel III*), pero no ha sido demostrado en NAC grave.

La existencia de enfermedades de base graves, la presencia de bacteriemia, la gravedad de la neumonía y su evolución deben ser los parámetros que ayuden a decidir la duración del tratamiento, pudiendo ser de 7 a 10 días si la evolución inicial es favorable. Las infecciones causadas por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* deben ser tratadas de 10 a 14 días. En las NAC causadas por *Legionella* en pacientes inmunocompetentes el tratamiento debe mantenerse 10-14 días, aunque la duración total con azitromicina es más corta (sólo 7-10 días) (*Nivel III*).

NEUMONÍAS DE MALA EVOLUCIÓN

La ausencia de respuesta de la NAC al tratamiento antibiótico instaurado constituye un reto importante para los clínicos. En primer lugar, no existe una definición uniforme en la literatura que nos permita identificarla claramente. En segundo lugar, las causas que la determinan pueden ser múltiples. Y, por último, la evolución del paciente se va a ver afectada negativamente.

Concepto y frecuencia

Para referirse a este proceso, en la literatura encontramos distintos términos como neumonía que no responde, neumonía que no se resuelve, o fallo terapéutico¹³². Con ellos se están refiriendo tanto a las NAC en las que se produce un rápido deterioro precoz a pesar del tratamiento (*early therapeutic failu-*

re)²⁵⁵ determinando la aparición de shock séptico o de insuficiencia respiratoria severa que precisa ventilación mecánica y evolución a fallo multiorgánico en las primeras 72 horas de estancia en UCI, como a aquellas en las que persisten y/o progresan los signos clínicos, biológicos y radiológicos a las 72 horas de iniciado el tratamiento empírico (neumonía progresiva o *non-responding pneumonia*), como a las NAC cuya mejoría no se produce o está retrasada (neumonía de lenta resolución o *non-resolving pneumonia*) después de un número suficiente de días de tratamiento.

Tal como ya se ha mencionado previamente, una vez instaurado el tratamiento, lo habitual es que tras unas primeras 48-72 horas de inestabilidad se inicie una fase precoz de mejoría clínica y a partir del quinto día se produzca la mejoría clínica definitiva. La resolución radiológica es más lenta, pudiendo incluso progresar mientras se produce la mejoría clínica y requerir más de tres semanas hasta su normalización, llegando incluso hasta las 10-12 semanas en algunos casos (NAC por *Legionella*).

Inicialmente algunos autores utilizaron criterios subjetivos para identificar las NAC de mala evolución (persistencia de $\geq 50\%$ de los infiltrados después de dos semanas, o ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico en 10 días)^{188,308}. Sin embargo, en los últimos años se han analizado los tiempos de resolución de distintos parámetros clínicos y radiológicos con el objetivo de elaborar modelos que permitan identificar este grupo de NAC de una forma más objetiva^{71,309}. Halm et al⁷¹ usando variables clínicas (FR ≤ 24 /min, TA sistólica ≥ 90 mmHg, frecuencia cardíaca ≤ 100 /min, temperatura $\leq 37,2$ °C, Sat O₂ $\geq 90\%$) observaron que la estabilidad clínica definitiva se produjo en una media de 7 días, cuando emplearon la definición más conservadora.

La frecuencia de la NAC de mala evolución no está bien establecida. En 1990, Ortgqvist et al³¹⁰ encuentran un 10% de mala respuesta al tratamiento empírico en la NAC hospitalizada. Arancibia et al²⁵⁵ describen el desarrollo de neumonía progresiva en un 6% de los casos. En un reciente estudio multicéntrico español de NAC que precisó ingreso hospitalario la tasa de mala evolución fue del 15%³¹¹.

Causas

La ausencia o la lentitud en la respuesta al tratamiento antibiótico puede estar relacionada tanto con factores dependientes del propio paciente, como con otras circunstancias de tipo infeccioso, o no, que pudieran estar presentes (tabla 14). Sin embargo, en un 30% de los casos no se encuentra una causa responsable del fracaso terapéutico.

Factores del huésped

La edad avanzada, el alcohol, el tabaco, la presencia de comorbilidades y la severidad de la enfermedad (neumonía multilobar, shock) favorecen, al menos, una lenta resolución de la NAC. Además, la

gravedad de la neumonía y su mortalidad se relacionan con la respuesta inflamatoria que la acompaña. Tanto el exceso de producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) como de antiinflamatorias (IL-10, IL-4) se ha asociado con un peor pronóstico^{216,312}. Relacionado con esto último, también la susceptibilidad individual del propio paciente puede ser otro factor determinante de la evolución. Datos recientes han puesto de manifiesto el vínculo existente entre polimorfismos del TNF y de la IL-10, la infección respiratoria y el shock^{50,313}.

Causas infecciosas

En este apartado se puede incluir el empleo de tratamientos antibióticos inadecuados en cuanto a dosis, vía de administración o a alteración de sus niveles por la existencia de interacciones medicamentosas. También el desarrollo de complicaciones infecciosas con progresión local, sobreinfección nosocomial, o aparición de metástasis a distancia (abscesos, empiemas, endocarditis, artritis, etc.) facilitarán una evolución tórpida de la NAC. Pero las causas principales incluidas en este grupo van a estar relacionadas con los propios microorganismos responsables de la neumonía. Así, la NAC por *S. pneumoniae* que se acompaña de bacteriemia, la causada por *L. pneumophila*, o la de etiología polimicrobiana suelen ser de resolución lenta. Sin embargo, la mala evolución de la mayoría de las NAC viene determinada por la presencia de microorganismos no cubiertos por el régimen antibiótico empírico inicial, bien por su propia resistencia (SPRP, *S. aureus* resistente a meticilina), o bien por su infrecuencia que hace que las pautas convencionales no los contemplen habitualmente (*P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *Nocardia*, *P. carinii*, hongos, virus). El-Solh et al³¹⁴ en su estudio, realizado en individuos ingresados en asilos/residencias de la tercera edad, encuentran que el fallo terapéutico fue debido a *S. aureus* resistente a meticilina en el 33% de las ocasiones, a la presencia de enterobacterias en el 24%, y a *P. aeruginosa* en el 14%.

Causas no infecciosas

Muchas enfermedades, a pesar de no tener una naturaleza infecciosa, pueden presentar un cuadro clínico que nos confunda con una NAC de mala evolución. Entre ellas podemos señalar las neoplasias, las hemorragias pulmonares, las enfermedades inflamatorias pulmonares como la bronquiolitis obliterante y neumonía organizativa, la neumonía eosinofílica y las neumonitis por hipersensibilidad, el tromboembolismo pulmonar, o el fallo cardíaco. En series recientes la incidencia de causas no infecciosas que remedan una NAC llega a alcanzar el 20%^{188,255,310,315}.

Evaluación diagnóstica

En un paciente con NAC de mala evolución el primer paso a dar será la repetición de una anamnesis

detallada, buscando especialmente factores de riesgo para microorganismos multirresistentes o no habituales (tratamientos o ingresos previos, VIH u otras inmunodeficiencias, viajes, animales domésticos, etc.). Además, el empleo de distintas técnicas de imagen, como la ecocardiografía para la valoración anatómica y funcional del corazón, o la gammagrafía/arteriografía pulmonar en caso de sospecha de embolismo pulmonar, entre otras, pueden ser de gran utilidad. Pero es sobre todo la TAC, y en particular la TAC de alta definición, la técnica más empleada en el estudio de este grupo de pacientes, incluso antes de realizar otras pruebas como la broncoscopia. Con ella se puede hacer un estudio detallado del parénquima pulmonar, la pleura y el mediastino, que nos permita identificar la presencia de complicaciones como abscesos, cavitaciones o empiemas. Además, ha demostrado su utilidad en la diferenciación entre patología no infecciosa e infecciosa, pudiendo aportar datos que incluso sugieran alguna etiología concreta como la aspergilosis invasiva. Con esta técnica Tomiyama et al¹³³, sobre un total de 90 pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar, describen una correcta distinción entre enfermedad infecciosa y no infecciosa en el 90% de los casos.

Por otra parte, es preciso recoger nuevas muestras microbiológicas que nos permitan valorar la persistencia del patógeno aislado previamente o la aparición de nuevos microorganismos. Se han de valorar tanto técnicas no invasivas como invasivas. Al mismo tiempo, la realización de cultivos cuantitativos ayudará a distinguir entre colonización e infección, pero hay que recordar que la administración previa de antibióticos puede modificar los puntos de corte habituales (10³ ufc/ml para el catéter telescópado, 10⁴ ufc/ml para el lavado broncoalveolar y 10⁶ ufc/ml para el aspirado bronquial).

Mientras que la indicación de broncoscopia es clara en los pacientes inmunodeprimidos, su papel en la NAC de mala evolución no está bien definido. En la serie de Ortqvist et al³¹⁰ la broncoscopia proporcionó el diagnóstico en el 41% de los casos, incluso en presencia de antibioterapia previa. En el estudio de Arancibia et al²⁵⁵ en el grupo en que se realizó broncoscopia el rendimiento fue del 42% para el catéter telescópado y del 40% para el LBA, pero también cuando se empleó el broncoaspirado se obtuvo un resultado positivo en el 41% de los casos. En este estudio se estableció un diagnóstico definitivo en el 65% de los episodios. El-Solh et al³¹⁴, mediante el uso de técnicas invasivas, modifica el tratamiento antibiótico en el 40%, e incluso lo retira en el 10% de los casos en los que se estableció el diagnóstico definitivo de neumonía, pero no encuentran diferencias en la mortalidad con el empleo de estas técnicas.

Además, el estudio del LBA puede proporcionar información muy importante para el diagnóstico de etiologías no infecciosas³¹⁵. También el empleo de la biopsia bronquial o transbronquial puede ser de utilidad, pero su valor va a depender de la probabilidad de existencia de otras patologías. Arancibia et al²⁵⁵ obtienen un rendimiento diagnóstico del 57% con la

biopsia transbronquial, aunque su serie es corta. Por último, recurriremos a la biopsia pulmonar por toracotomía cuando las otras exploraciones no nos hayan permitido establecer un diagnóstico, aun cuando algunas series no demostraron un beneficio pronóstico claro¹⁸⁹.

Tratamiento y pronóstico

No existen series de pacientes con neumonía de mala evolución en las que se describan las terapéuticas de rescate y el impacto de las mismas. Existen descripciones de casos clínicos aislados, con diferentes patógenos. El tratamiento antibiótico no debe modificarse en las primeras 72 horas, salvo que se produzca un deterioro importante o los datos bacteriológicos lo aconsejen, pero una vez pasado este período y recogidas las muestras microbiológicas oportunas, se procederá a un cambio terapéutico empírico sin esperar los resultados ya que, tal como se ha comentado anteriormente, el retraso del tratamiento adecuado es un factor de mal pronóstico^{56,234-236}.

Es preciso optimizar el tratamiento antibiótico (dosis, intervalo, vía de administración) y ampliar su espectro tratando de cubrir otros microorganismos menos frecuentes o resistentes, además de tratar las complicaciones que pudieran existir (por ejemplo, drenaje de empiema). La pauta elegida será una combinación de betalactámicos resistentes a betalactamasas de espectro ampliado (cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem) y fluoroquinolonas intravenosas. Si existen factores de riesgo para *P. aeruginosa* (anciano ingresado en asilo/residencia de la 3ª edad, etc.) hay que asegurarse de incluir dos fármacos antipseudomónicos. También es necesario asociar vancomicina o linezolid siempre que exista la posibilidad de SARM (antibioterapia previa, alta prevalencia local, etc.). Y en aquellos pacientes con riesgo de infecciones fúngicas (EPOC severa, tratamiento esteroideo, otras inmunodepresiones) se recomienda buscar y valorar la posibilidad de cubrir *Aspergillus* spp.

Una vez conocidos los resultados microbiológicos habrá de ajustarse la antibioterapia empírica de acuerdo con ellos.

Por último, según la bibliografía, la falta de respuesta al tratamiento aumenta la mortalidad de la NAC de 3 a 11 veces^{23,255,314,316}. En la serie de Arancibia et al la mortalidad media fue del 43%, llegando al 88% en los casos complicados con infección nosocomial²⁵⁵.

PREVENCIÓN DE LA NAC

En la prevención de la NAC podemos distinguir el control de las condiciones de riesgo para padecerla, de las cuales las principales modificables son el tabaquismo y la influenza (gripe), y la lucha contra los patógenos que causan NAC, como el neumococo, mediante la vacunación específica, o la *Legionella*, cuyo control es medioambiental.

Tabaquismo

El tabaquismo incrementa el riesgo de NAC^{30,32}, la incidencia y la gravedad de la NAC por varicela^{317,318} y por *Legionella*³¹⁹. Además, en sujetos jóvenes se muestra como el principal factor de riesgo de enfermedad invasora por *S. pneumoniae*⁴⁸. Su abandono disminuye a la mitad el riesgo de NAC en los siguientes 5 años (*Nivel I*). Debe aprovecharse el episodio de NAC para convencer al paciente de los riesgos del tabaco y proporcionarle los recursos que estén disponibles para ayudarle a su abandono^{31,320} (*Nivel III*).

Vacunación y fármacos frente al virus de la gripe

La vacunación antigripal es eficaz para prevenir o atenuar la infección por el virus de la gripe (*Nivel I*). Reduce la incidencia de neumonía y de hospitalización aproximadamente a la mitad y la mortalidad en un 68%³²¹ (*Nivel I*). Su utilización no está sujeta a controversia, y de hecho se justifica por sí misma, y no sólo por su efecto indirecto sobre la incidencia de NAC (el 6% de los pacientes la desarrollan). Aunque su eficacia es menor en los pacientes mayores de 65 años, previene la enfermedad grave y la muerte asociada^{322,323}.

El Ministerio de Sanidad español recomienda la vacunación de personas mayores de 65 años y de otros adultos o niños con enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, renales o inmunodepresión, así como de trabajadores sanitarios y, en general, de las personas que puedan transmitir la gripe a las poblaciones de mayor riesgo. Este último aspecto es de gran importancia, especialmente para aquellos que cuidan de ancianos en asilos/centros de la tercera edad y de centros de enfermos crónicos, donde se han demostrado, incluso, beneficios sobre la mortalidad³²⁴.

Los fármacos disponibles frente al virus de la gripe (amantadina y rimantadina, que son sólo activos frente al virus de la influenza A, y más recientemente zanamivir y oseltamivir, activos frente a influenza A y B) reducen la gravedad y la duración de los síntomas de la misma si se administran precozmente³²⁵⁻³²⁷. No se ha demostrado que su empleo disminuya la incidencia de NAC, ya que la mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes con gripe no complicada.

Por otra parte, estos fármacos pueden utilizarse en la prevención de la adquisición de la gripe en situaciones epidémicas en sujetos no vacunados³²⁸⁻³³⁰. La descripción de las estrategias para el control de los brotes de gripe en instituciones excede el ámbito de este documento. Los interesados en ello pueden encontrar una información extensa en publicaciones recientes^{331,332}.

Vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae*

La utilidad e indicaciones de la vacuna polisacáridica frente al neumococo continúan siendo contro-

vertidas. De hecho las recomendaciones de las autoridades sanitarias difieren de unos países a otros³³³. La interpretación de los datos sobre la eficacia de la vacuna antineumocócica es compleja: tanto la restricción a los casos que cursan con bacteriemia, como la consideración del total de las neumonías constituyen, por defecto o por exceso, aproximaciones muy limitadas.

La vacuna polisacáridica demostró su eficacia en ensayos clínicos realizados en los años setenta sobre poblaciones poco representativas de la población general y sometidas a condiciones especiales, con incidencias de neumonía neumocócica muy elevadas³³⁴⁻³³⁶. Sin embargo, la mayor parte de los ensayos clínicos realizados a partir de los años ochenta, que incluyeron pacientes de riesgo, no encontraron beneficios de la vacunación³³⁷⁻³⁴⁰. Posteriormente, con el aval de estudios de cohortes^{341,342} y casos control^{343,344}, la ausencia de efectos adversos relevantes y el relativo bajo coste de la vacuna, se extendió la recomendación de administrarla a la población anciana o con factores de inmunodepresión o enfermedad debilitante. Varios metaanálisis recientes, sin embargo, cuestionan claramente las indicaciones de la vacuna antineumocócica en la población de mayor riesgo³⁴⁵⁻³⁴⁷.

Además sus resultados han sido corroborados muy recientemente por un estudio de cohortes sobre 47.365 personas de más de 65 años de edad, que no encuentra ningún beneficio de la vacuna polisacáridica frente a neumococo sobre el riesgo de NAC, aunque sí una reducción del 44% (IC 95%: 7%-67%) en la incidencia de bacteriemia por *S. pneumoniae*³⁴⁸ (Nivel I).

En la elaboración de recomendaciones deben considerarse dos perspectivas. La individual, en la que el paciente y su médico pueden decidir, en función del riesgo-beneficio, la posibilidad de reducir parcialmente el riesgo de enfermedad neumocócica (Nivel II), con escasos efectos adversos, y la perspectiva de la salud pública, en la que el coste-efectividad, la disponibilidad de recursos y las prioridades sanitarias deben tenerse en cuenta para tomar decisiones sobre estrategias de prevención³⁴⁵. La incidencia en la población joven y sana (en la que la vacuna sí demuestra eficacia) es baja como para constituir una prioridad. Su utilización está justificada en situaciones especiales epidémicas como las que puedan ocurrir en instituciones cerradas^{349,350}.

La administración tras 4 semanas del episodio de NAC proporciona respuestas similares a las obtenidas en los que no han sufrido NAC³⁵¹. Además, no hay inconveniente en administrarla junto a la vacuna de la gripe, si la inyección se realiza en otra localización. Es posible que la nueva vacuna conjugada frente a *S. pneumoniae* -mucho más inmunógena- actualmente sólo registrada para su empleo en niños, resuelva las controversias y pueda constituir, en el futuro, una sólida estrategia para la prevención de la NAC. De hecho, datos muy recientes sugieren que el empleo de la vacuna conjugada en la población infantil reduce indirectamente la incidencia de enfermedad invasora por neumococo en los adultos, efec-

to que podría deberse a la reducción de niños portadores de neumococo³⁵².

RELACIÓN DE MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI de la SEMICYUC)

- *Víctor González Sanz*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- *Bernabé Álvarez Sánchez*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General. Alicante.
- *Ricard Jordá Marcos*. Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Rotger. Palma de Mallorca. Mallorca.
- *María Bodí*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Juan XXIII. Tarragona.
- *Mercedes Palomar Martínez*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.
- *Eduard Mesalles Sanjuán*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.
- *Pedro Olaechea*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao. Vizcaya.
- *Luis Álvarez Rocha*. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.

Grupo de Estudio de la Infección en Atención Primaria. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIAP de la SEIMC)

- *Alberto Delgado-Iribarren*. Microbiología. Fundación Hospital de Alcorcón. Alcorcón. Madrid.
- *Javier Garau*. Servicio de Medicina Interna. Hospital Mútua de Terrasa. Terrasa. Barcelona.
- *Antonio Guerrero*. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia.
- *Javier Cobo*. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- *Jordi Carratalà*. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
- *Juan Ignacio Alós*. Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles. Móstoles. Madrid.

Área de Tuberculosis e Infección Respiratoria. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Área TIR de la SEPAR)

- *Rosario Menéndez*. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- *Felipe Rodríguez de Castro*. Servicio de Neumología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.
- *Javier Aspa*. Servicio de Neumología. Hospital de La Princesa. Madrid.

- *Miquel Gallego Díaz*. Servicio de Neumología. Hospital Parc Taulí. Sabadell.
- *José Blanquer*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clinic Universitari. Valencia.
- *Antoni Torres Martí*. Servicio de Neumología. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.
- *Rafael Zalacain Jorge*. Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.
- *Salvador Bello Dronda*. Servicio de Neumología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- *Rosa de Celis*. Servicio de Neumología. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

Grupo de Estudio de la Infección en el Paciente Crítico. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIPC de la SEIMC)

- *Estrella Martín*. Servicio de Microbiología. Hospital de Valme. Sevilla.
- *Francisco Álvarez Lerma*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona.
- *Miguel Sánchez*. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
- *Miquel Pujol Rojo*. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Este documento se ha realizado con el soporte técnico de Laboratorios PFIZER.

BIBLIOGRAFÍA

1. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton 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.
2. Graves EJ. Detailed diagnoses and procedures, national hospital discharge survey, 1990. *Vital Health Stat* 13 1992;1-225.
3. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Jr., Hackman BA, Salsstrom SJ, Lipman HB, et al. 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.
4. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
5. Monge V, San Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health* 2001;11:362-4.
6. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Calle ME, Otero AA. Mortality pattern in Spain, 1998. *Med Clin (Barc.)* 2002;118:13-5.
7. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-83: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;65:195-220.
8. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
9. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereshsky A, Epton MJ, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010-6.
10. Dorca J, Bello S, Blanquer J, de Celis R, Molinos L, Torres A, et al. The diagnosis and treatment of community-acquired

pneumonia. SEPAR. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol* 1997;33:240-6.

11. Álvarez LF, Cisneros JM, Fernández-Viladrich P, León C, Miro JM, Pachón J, et al. Indications for admission to the intensive care service of adult patients with severe infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:423-30.

12. Niederman MS, Bass JB, Jr., Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.

13. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1102-8.

14. Gordon GS, Throop D, Berberian L. Validation of the American Thoracic Society (ATS) guidelines for community-acquired pneumonia in hospitalized patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A257.

15. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.

16. Murrie M, Huetto J. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad el Área de Salud I de Navarra. *Med Clin (Bar)* 1991;97:50-2.

17. Fekerty FR, Caldwell J, Gump D, Johnson JE, Maxson W, Mukholland J. Bacteria, Viruses and Mycoplasma in acute pneumoniae in adults. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:499-507.

18. Orqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985;17:377-86.

19. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BD. The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990;84:13-6.

20. 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.

21. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.

22. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313-20.

23. British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992;86:7-13.

24. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995;107:511-6.

25. Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community acquired pneumonia. *Thorax* 1997;52:17-21.

26. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.

27. Rello J, Rodríguez R, Jubert P, Álvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 1996;23:723-8.

28. Roson B, Carratala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Guadiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.

29. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 312-8.

30. Almirall J, González CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116:375-9.

31. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121:932-41.

32. 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.
33. Rosa H, Silverio AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1290-3.
34. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:923-9.
35. Agusti C, Rano A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest* 2003;123:488-98.
36. Marik PE. Aspiration pneumonia and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.
37. Black ER, Mushlin AI, Griner PF, Suchman AL, James RL, Jr., Schoch DR. Predicting the need for hospitalization of ambulatory patients with pneumonia. *J Gen Intern Med* 1991;6:394-400.
38. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990;89:713-21.
39. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
40. 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.
41. Álvarez B, Álvarez-Lerma F, Jordá R, Serra J, López-Cambra MJ, Sandar MD. Etiología y factores pronósticos de pacientes ingresados con neumonía comunitaria grave en España. Grupo de estudio de la neumonía comunitaria grave en España. *Med Clin (Barc)* 1998;111:650-4.
42. Ewig S, Schafer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2000;16:1193-201.
43. Ewig S. Community-acquired pneumonia: epidemiology, risk, and prognosis. *Eur Respir Mon* 1997;3:13-35.
44. Georges H, Leroy O, Vandenbussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:198-206.
45. Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985;10:204-10.
46. Riquelme R, Torres A, El Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450-5.
47. Fernández-Sola J, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Marquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1649-54.
48. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
49. Yee AM, Phan HM, Zuniga R, Salmon JE, Musher DM. Association between FcgammaRIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;30:25-8.
50. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1599-604.
51. El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:645-51.
52. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumococcal pneumonia what might be done better. *Intensive Care Med* 1999;25:143-5.
53. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
54. Nelson S, Mason CM, Kolls J, Sumner WR. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:1-12.
55. Ewig S, Bauer T, Hasper E, Pizzulli L, Kubini R, Luderitz B. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1995;8:392-7.
56. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
57. Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonias. Epidemic respiratory viruses. *Postgrad Med* 2000;107:41-2, 45-7, 51-2.
58. Orqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3:1105-13.
59. Leroy O, Devos P, Guery B, Georges H, Vandenbussche C, Coffinier C, et al. Simplified prediction rule for prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia in ICUs. *Chest* 1999;116:157-65.
60. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, Chang HY, Chen CW. Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics. *Chest* 1995;107:214-7.
61. Woodhead MA, Radvan J, Macfarlane JT. Adult community-acquired staphylococcal pneumonia in the antibiotic era: a review of 61 cases. *Q J Med* 1987;64:783-90.
62. El Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, Nogue S, Mesalles E, Bodi M, et al. Prognostic factors of severe *Legionella pneumoniae* requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1467-72.
63. Leroy O, Georges H, Beuscart C, Guery B, Coffinier C, Vandenbussche C, et al. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996;22:1307-14.
64. Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maravi E, Álvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996;22:1294-300.
65. Potgieter PD, Hammond JM. The intensive care management, mortality and prognostic indicators in severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1996;22:1301-6.
66. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
67. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schafer H, Goke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999;14:370-5.
68. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang Y, Burnham DC, Metlay JP, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1350-6.
69. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000;283:749-55.
70. Mylotte JM, Naughton B, Saludades C, Maszarovics Z. Validation and application of the pneumonia prognosis index to nursing home residents with pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1538-44.
71. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
72. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000;55:219-23.
73. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
74. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:717-23.

75. Pascual FE, Matthay MA, Bacchetti P, Wachter RM. Assessment of prognosis in patients with community-acquired pneumonia who require mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:503-12.
76. Mehta R, Groth M. Clinical application of a prognostic model for severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119:312-3.
77. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, et al. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991;46:508-11.
78. Bohte R, van Furth R, van den Broek PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-7.
79. Castro-Guardiola A, Armengou A, García D, Viejo A, Obon M, García-Bragado F. Prospective study of 198 community acquired pneumonias in a general hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:213-8.
80. Celis MR, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Blanquer J, Blanquer R, et al. Diagnostic methods and treatment of community-acquired pneumonia in Spain: NACE study. *Med Clin (Barc)* 2002;119:321-6.
81. Fernández-Sabe N, Carratala J, Rosón B, Dorca J, Verdagué R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:159-69.
82. Gómez J, Banos V, Ruiz GJ, Soto MC, Muñoz L, Núñez ML, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:556-60.
83. Menéndez R, Córdoba J, de La CP, Cremades MJ, López-Hontagas JL, Salavert M, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1868-73.
84. Rello J, Bodí M, Mariscal D, Navarro M, Díaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;123:174-80.
85. Ruiz-González A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106:385-90.
86. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;36 Suppl:20s-7.
87. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
88. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103:232-5.
89. Akbar DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol* 2001;38:77-82.
90. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1849-58.
91. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21:24-31.
92. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994;105:1487-95.
93. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-8.
94. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21:294-302.
95. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999;20:563-73.
96. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
97. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
98. LaForce FM, Mullane JF, Boehme RF, Kelly WJ, Huber GL. The effect of pulmonary edema on antibacterial defenses of the lung. *J Lab Clin Med* 1973;82:634-48.
99. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
100. Llorente JL, Zalacain R, Gaztelurrutia L, Talayero N, Antonana JM, Sobradillo V. Pneumonia in alcoholic patients: the clinical and etiological characteristics. *Arch Bronconeumol* 1994;30:136-40.
101. Leroy O, Vandebussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1922-9.
102. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Pacifico AD, Rubinfeld GD, Polissar NL, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis* 2001;184:268-77.
103. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, Jernigan JA, Kaplan J, Erdman D, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002;16:85-95.
104. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk factors of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
105. Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sánchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997;24:1052-9.
106. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835-42.
107. Castillo EM, Rickman LS, Brodine SK, Ledbetter EK, Kelly C. *Streptococcus pneumoniae*: bacteremia in an era of penicillin resistance. *Am J Infect Control* 2000;28:239-43.
108. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994;884-90.
109. Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
110. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999;29:321-7.
111. Aspa J, Rajas O, Rodríguez DC, Blanquer J, Zalacain R, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004;38:787-98.
112. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000;31:1008-11.
113. Lynch III JP, Martínez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 1:S27-46.
114. Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;32:701-7.
115. Marston BJ. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2417-22.
116. Plouffe JF. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 2:S35-39.

117. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Respirology* 2001;6:259-64.
118. Hatchette TF, Gupta R, Marrie T. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31:1349-56.
119. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
120. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003;138:109-18.
121. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-9.
122. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. *Chest* 1996;110:343-50.
123. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001;18:196-208.
124. Gharib AM, Stern EJ. Radiology of Pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1461-91.
125. Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:549-62.
126. Shah RM, Gupta S, Angeid-Backman E, O'Donnell J. Pneumococcal pneumonia in patients requiring hospitalization: effects of bacteremia and HIV seropositivity on radiographic appearance. *Am J Roentgenol* 2000;175:1533-6.
127. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM, Jr., Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000;117:398-403.
128. Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 1994;154:2729-32.
129. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Sem Respir Infect* 2003;18(2):103-11.
130. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1511-30.
131. Syrjala H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lahde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998;27:358-63.
132. Kuru T, Lynch JP, III. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:623-51.
133. Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR* 2000;174:1745-50.
134. Gowardman J, Trent L. Severe community acquired pneumonia: a one-year analysis in a tertiary referral intensive care unit. *N Z Med J* 2000;113:161-4.
135. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
136. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:453-60.
137. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
138. Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR, Obrosky DS, Schulz R, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997;278:32-9.
139. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:531-48.
140. Gupta SK, Sarosi GA. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1349-65.
141. Juven T, Mertsola J, Toikka P, Virkki R, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical profile of serologically diagnosed pneumococcal pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1028-33.
142. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001;56 Suppl 4:1-64.
143. Johanson WG, Seidenfeld JJ, Gomez P, De los Santos R, Coalson J. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:259-64.
144. Carroll KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol* 2002;40:3115-20.
145. Cordero E, Pachón J, Rivero A, Girón-González JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:362-7.
146. Ewig S, Schlotzmeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002;121:1486-92.
147. Bartlett RC. A plea for clinical relevance in medical microbiology. *Am J Clin Pathol* 1974;61:867-72.
148. Heineman HS, Chawla JK, Lofton WM. Misinformation from sputum cultures without microscopic examination. *J Clin Microbiol* 1977;6:518-27.
149. Bandyopadhyay T, Gerardi DA, Metersky ML. A comparison of induced and expectorated sputum for the microbiological diagnosis of community acquired pneumonia. *Respiration* 2000;67:173-6.
150. Monro R, Neville S, Daley D, Mercer J. Microbiological aspects of an outbreak of Legionnaires' disease in south western Sydney. *Pathology* 1994;26:48-51.
151. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:342-7.
152. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001;95:78-82.
153. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:181-6.
154. Michelow IC, Lozano J, Olsen K, Goto C, Rollins NK, Ghaffar F, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection. *Clin Infect Dis* 2002;34:1-11.
155. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Andreu F, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243-9.
156. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, González J, Martínez E, García E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003;21:209-14.
157. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3495-8.
158. Domínguez J, Galí N, Matas L, Pedrosa P, Hernández A, Padilla E, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of *Legionella* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:896-8.
159. Formica N, Yates M, Beers M, Carnie J, Hogg G, Ryan N, et al. The impact of diagnosis by legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect.* 2001;127:275-80.
160. Wever PC, Yzerman EP, Kuijper EJ, Speelman P, Dankert J. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000;38:2738-9.
161. Domínguez JA, Gali N, Pedrosa P, Fargas A, Padilla E, Manterola JM, et al. Comparison of the Binax *Legionella* urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest urine antigen EIA for detection of *Legionella* antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J Clin Microbiol* 1998;36:2718-22.

162. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. *J Clin Microbiol* 1997; 35:954-6.
163. Kohler RB, Winn WC, Wheat LJ. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 1984;20:605-7.
164. Saranglao A, Smith PR. Diagnostic tests for CAP: current approaches and future perspectives. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2: 329-36.
165. Smith PR. What diagnostic tests are needed for community-acquired pneumonia? *Med Clin North Am* 2001;85:1381-96.
166. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998;114:1588-93.
167. Ruf B, Schurmann D, Horbach I, Fehrenbach FJ, Pohle H. Prevalence and diagnosis of *Legionella pneumoniae*: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis* 1990;162:1341-8.
168. Hindiyeh M, Hillyard DR, Carroll KC. Evaluation of the Prodesse Hexaplex Multiplex PCR assay for direct detection of seven respiratory viruses in clinical specimens. *Am J Clin Pathol* 2001;116:218-24.
169. McAvin JC, Reilly PA, Roudabush RM, Barnes WJ, Salmen A, Jackson GW, et al. Sensitive and specific method for rapid identification of *Streptococcus pneumoniae* using real-time fluorescence PCR. *J Clin Microbiol* 2001;39:3446-51.
170. Kauppinen M, Saikku P. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*: prevalence, clinical features diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;21:S244-52.
171. Lorente ML, Falguera M, Noguez A, González AR, Merino MT, Caballero MR. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by polymerase chain reaction (PCR) in whole blood: a prospective clinical study. *Thorax* 2000;55:133-7.
172. Cloud JL, Carroll KC, Pixton P, Erali M, Hillyard DR. Detection of *Legionella* species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. *J Clin Microbiol* 2000;5: 1709-12.
173. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
174. Socan M, Kese D, Marinc-Fiser N. Polymerase chain reaction for detection of Legionellae DNA in urine samples from patients with community-acquired pneumonia. *Folia Microbiol (Praha)* 2000;45:469-72.
175. Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture, or serology. *Chest* 1993;104:1400-7.
176. Dorca J, Manresa F, Esteban L, Barreiro B, Prats E, Ariza J, et al. Efficacy, safety and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1491-6.
177. García A, Roson B, Pérez JL, Verdaguer R, Dorca J, Carratala J, et al. Usefulness of PCR and antigen latex agglutination test with samples obtained by transthoracic needle aspiration for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol* 1999; 37:709-14.
178. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Osawa M, Tachibana H, Nishioka M, et al. Efficacy of transthoracic needle aspiration in community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2001;40:873-7.
179. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H, Hedman K, Hyytiä T, Lahdenpera R, et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002;34:583-90.
180. Zalacain R, Llorente JI, Gaztelurrutia L, Pijoan JI, Sobradillo V. Influence of three factors on the diagnostic effectiveness of transthoracic needle aspiration in pneumonia. *Chest* 1995;107: 96-100.
181. Hayes DA, McCarthy LC, Friedman M. Evaluation of two bronchofiberscopic methods of culturing the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:319-23.
182. Jordan GW, Wong GA, Hoepflich PD. Bacteriology of the lower respiratory tract as determined by fiber-optic bronchoscopy and transtracheal aspiration. *J Infect Dis* 1976;134:428-35.
183. Glaville AR, Marlin GE, Hartnett BJS, Yap JM, Bradbury R. The use of fiberoptic bronchoscopy with sterile catheter in the diagnosis of pneumonia. *Aust N Z J Med* 1985;15:309-19.
184. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, Sparkman T, Bass JB Jr. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol* 1983;17:255-9.
185. Potgieter PD, Hammond MJ. Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission. *Chest* 1992;101:199-203.
186. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledo R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:119-25.
187. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, Crawford SW, Kovacs JA, Masur H, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med* 1996;124:585-99.
188. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Fagenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990;98:1322-6.
189. Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 1994;106:23-7.
190. Dantzker DR. Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982;3:57-67.
191. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
192. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333: 817-22.
193. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto MG. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
194. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:807-13.
195. Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44.
196. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
197. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
198. Remolina C, Khan AU, Santiago TV, Edelman NH. Positional hypoxemia in unilateral lung disease. *N Engl J Med* 1981; 304:523-5.
199. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:184-93.
200. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
201. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
202. Slutsky AS. The acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and the prone position. *N Engl J Med* 2001; 345:610-2.
203. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S80-92.
204. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
205. Patel GP, Gurka DP, Balk RA. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:390-6.
206. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.

207. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970;41:989-1001.
208. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51.
209. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
210. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
211. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
212. Burry LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother* 2004;38:464-72.
213. Katus HA, Dalhoff K. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax* 2001;56:121-5.
214. Maus U, Rosseau S, Knies U, Seeger W, Lohmeyer J. Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted alveolar macrophages in severe pneumonia. *Eur Respir J* 1998;11:534-41.
215. de Gans J, van de BD. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
216. Monton C, Torres A, El Ebiary M, Filella X, Xaubert A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999;27:1745-53.
217. Moore TA, Standiford TJ. Cytokine immunotherapy during bacterial pneumonia: from benchtop to bedside. *Semin Respir Infect* 2001;16:27-37.
218. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001;119:419S-25.
219. Nelson S, Bagby GJ, Dale D. Cytokine treatment of bacterial pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001;16:38-46.
220. Restrepo MI, Jorgensen JH, Mortensen EM, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia: current outcomes, epidemiology, etiology, and therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:703-9.
221. Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001;16:76-84.
222. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990;323:1451-7.
223. MacFadden DK, Edelson JD, Hyland RH, Rodríguez CH, Inouye T, Rebeck AS. Corticosteroids as adjunctive therapy in treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1987;1:1477-9.
224. Radisic M, Torn A, Gutierrez P, Defranchi HA, Pardo P. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis* 2000;31:1507-11.
225. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. *JAMA* 2002;288:886-7.
226. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest* 1993;104:389-92.
227. Yan SB, Helderbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120:915-22.
228. Matthay MA. Severe sepsis--a new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med* 2001;344:759-62.
229. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
230. Ely EW, Bernard GR, Vincent JL. Activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1035-6.
231. Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:966-7.
232. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.
233. Rello J, Catalán M, Díaz E, Bodí M, Álvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002;28:1030-5.
234. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002;162:682-8.
235. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Basen R, et al. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002;28:686-91.
236. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of *Legionella pneumonia* associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:286-90.
237. Doern GV. The *in vitro* activity of cefotaxime versus bacteria involved in selected infections of hospitalized patients outside of the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:13-17.
238. Parrish AG. Cost-effectiveness of ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia in adult hospital patients. *S Afr Med J* 1998;88:1046-8;author reply 1050-1.
239. Wessels F, Anderson AN, Ebrahim O. Cost-effectiveness of ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia in adult hospital patients. A pharmaco-economic study based on a meta-analysis. *S Afr Med J* 1998;88:251-5.
240. Fitzgeorge RB, Lever S, Baskerville A. A comparison of the efficacy of azithromycin and clarithromycin in oral therapy of experimental airborne Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl E:171-6.
241. Stamler DA, Edelstein MA, Edelstein PH. Azithromycin pharmacokinetics and intracellular concentrations in *Legionella pneumophila*-infected and uninfected guinea pigs and their alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:217-22.
242. Edelstein PH. Review of azithromycin activity against *Legionella* spp. *Pathol Biol (Paris)* 1995;43:569-72.
243. Talan DA. Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 1:S64-S71.
244. Edelstein PH, Edelstein MA, Ren J, Polzer R, Gladue RP. Activity of trovafloxacin (CP-99,219) against *Legionella* isolates: in vitro activity, intracellular accumulation and killing in macrophages, and pharmacokinetics and treatment of guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:314-9.
245. Edelstein PH, Higa F, Edelstein MA. In vitro activity of ABT-773 against *Legionella pneumophila*, its pharmacokinetics in guinea pigs, and its use to treat guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2685-90.
246. Edelstein PH, Shinzato T, Doyle E, Edelstein MA. In vitro activity of gemifloxacin (SB-265805, LB20304a) against *Legionella pneumophila* and its pharmacokinetics in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2204-9.
247. Dubois J, St Pierre C. Comparative in vitro activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against *Legionella* spp. *J Antimicrob Chemother* 2000;45 Suppl 1:41-6.
248. Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. *Drugs* 1997;53:349-57.
249. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-87.
250. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001;61:443-98.
251. Zhanel GG. Influence of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles on Antibiotic Selection. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:29-34.
252. Goldstein EJ, Garabedian-Ruffalo SM. Widespread use of fluoroquinolones versus emerging resistance in pneumococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:1505-11.
253. Williams JH, Jr. Fluoroquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse. *Chest* 2001;120:1771-5.

254. Rebuck JA, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2002;22:1216-25.
255. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-60.
256. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998;26:1346-54.
257. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885-90.
258. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
259. Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, Jorgensen JH, et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001;33:797-805.
260. Roson B, Carratala J, Tubau F, Dorca J, Linares J, Pallares R, et al. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Resist* 2001;7:85-96.
261. Tan TQ, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Systemic infections due to *Streptococcus pneumoniae* relatively resistant to penicillin in a children's hospital: clinical management and outcome. *Pediatrics* 1992;90:928-33.
262. Watanabe H, Sato S, Kawakami K, Watanabe K, Oishi K, Rikitomi N, et al. A comparative clinical study of pneumonia by penicillin-resistant and -sensitive *Streptococcus pneumoniae* in a community hospital. *Respirology* 2000;5:59-64.
263. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;30:520-8.
264. Barcenilla F, Gasco E, Rello J, Álvarez-Rocha L. Antibacterial treatment of invasive mechanical ventilation-associated pneumonia. *Drugs Aging* 2001;18:189-200.
265. Metha RM, Niederman MS. Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit: Controversies and Dilemmas. *J Intensive Care Med* 2003;18:175-88.
266. Roson B, Carratala J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-74.
267. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
268. Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:747-52.
269. Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
270. Edelstein PH. Legionnaires' disease. *N Engl J Med* 1998;338:200-1.
271. Baltch AL, Smith RP, Ritz W. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin, ofloxacin, erythromycin, and rifampin used singly and in combination against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1661-6.
272. Schulin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1520-3.
273. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995;21 Suppl 3:S265-76.
274. Bebear C, Bouanchaud DH. A review of the *in-vitro* activity of quinupristin/dalfopristin against intracellular pathogens and mycoplasmas. *J Antimicrob Chemother* 1997;39 Suppl A:59-62.
275. Edelstein PH, Edelstein MA. *In vitro* activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:90-5.
276. Baltch AL, Smith RP, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effects of levofloxacin, erythromycin, and rifampin in a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3153-6.
277. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1119-29.
278. Sabria M, Campins M. Legionnaires' disease: update on epidemiology and management options. *Am J Respir Med* 2003;2:235-43.
279. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-9.
280. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García-de-Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3334-40.
281. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.
282. File TM Jr. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 1:S17-S26.
283. Bryan CS. Treatment of pneumococcal pneumonia: the case for penicillin G. *Am J Med* 1999;107:63S-8.
284. Lonks JR, Garau J, Gómez L, Xercavins M, Ochoa DE, Gareen IF, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556-64.
285. Fogarty CM, Greenberg RN, Dunbar L, Player R, Marrie TJ, Kojak CM, et al. Effectiveness of levofloxacin for adult community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: integrated results from four open-label, multicenter, phase III clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:425-39.
286. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000;118:1839-40.
287. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azevedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
288. Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:65-7.
289. Zhanel GG, Hoban DJ, Chan CK. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:65-7.
290. Chen DK, McGeer A, de Azevedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
291. Jones RN, Mutnick AH, Varnam DJ. Impact of modified nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* interpretive criteria (NCCLS M100-S12) on the susceptibility patterns of five parenteral cephalosporins: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997 to 2001). *J Clin Microbiol* 2002;40:4332-3.
292. Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002;34:1613-20.
293. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2002;2:404-15.
294. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
295. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837-42.
296. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired

- pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003;123:1503-11.
- 297.** Sánchez F, Mensa J, Martínez JA, García E, Marco F, González J, et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003;36:1239-45.
- 298.** Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998;92:1032-9.
- 299.** Ramírez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1273-6.
- 300.** Ramírez JA. Switch therapy with beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 1998;32:S22-6.
- 301.** Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449-54.
- 302.** Ramírez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:848-50.
- 303.** Rhew DC, Hackner D, Henderson L, Ellrodt AG, Weingarten SR. The clinical benefit of in-hospital observation in "low-risk" pneumonia patients after conversion from parenteral to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1998;113:142-6.
- 304.** Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996;110:965-71.
- 305.** Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P, Noah MS, Johnson B, Giugliano G, et al. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1110-5.
- 306.** Ramírez JA. Switch therapy in adult patients with pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995;2:327-33.
- 307.** Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001;161:722-7.
- 308.** Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993;14:555-69.
- 309.** Daifuku R, Movahhed H, Fotheringham N, Bear MB, Nelson S. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1996;90:587-92.
- 310.** Orqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;97:576-82.
- 311.** Menéndez R, Torres A, Neumofail G. Predictor factors of empirical antimicrobial treatment failure in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002;20:357S.
- 312.** Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000;28:N3-12.
- 313.** Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:476-80.
- 314.** El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1038-43.
- 315.** Jacobs JA, De Brauwier EI, Ramsay G, Cobben NA, Wagenaar SS, van der Ven AJ, et al. Detection of non-infectious conditions mimicking pneumonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology. *Respir Med* 1999;93:571-8.
- 316.** Feldman C, Viljoen E, Morar R, Richards G, Sawyer L, Goolam MA. Prognostic factors in severe community-acquired pneumonia in patients without co-morbid illness. *Respirology* 2001;6:323-30.
- 317.** de la Pena L, Izaguirre D, Aguirrebengoa K, Grande C, Montejo M. *Varicella pneumonia* in the adult: study of 22 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:493-5.
- 318.** Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Momirova V, Landon MB, et al. Risk factors and outcome of *Varicella-Zoster* virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002;185:422-7.
- 319.** Fernández JA, López P, Orozco D, Merino J. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:729-35.
- 320.** Larkin M. Physicians urged to help patients quit smoking. *Lancet* 2002;359:1041.
- 321.** Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
- 322.** Poland GA. If you could halve the mortality rate, would you do it? *Clin Infect Dis* 2002;35:378-80.
- 323.** Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;15:1831-6.
- 324.** Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-7.
- 325.** Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102:55-60.
- 326.** Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 Suppl B:23-9.
- 327.** Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000;355:1845-50.
- 328.** Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-43.
- 329.** Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Jr., Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
- 330.** Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
- 331.** Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-31.
- 332.** Gravenstein S, Davidson HE. Current strategies for management of influenza in the elderly population. *Clin Infect Dis* 2002;35:729-37.
- 333.** Fedson DS. Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996. *Clin Infect Dis* 1998;26:1117-23.
- 334.** Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetzee AM, Koornhof HJ, Hayden-Smith S, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976;89:184-94.
- 335.** Riley ID, Tarr PI, Andrews M, Pfeiffer M, Howard R, Challands P, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1977;1:1338-41.
- 336.** Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238:2613-6.
- 337.** Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17:2493-500.

338. Koivu I, Sten M, Leinonen M, Makela PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997;103:281-90.

339. Ortvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. 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.

340. Simberkoff MS, Cross AP, Al Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;315:1318-27.

341. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.

342. Gable CB, Holzer SS, Engelhart L, Friedman RB, Smeltz F, Schroeder D, et al. Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings. *JAMA* 1990;264:2910-5.

343. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155:2336-40.

344. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcellis V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.

345. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.

346. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000;1:1.

347. Puig-Barbera J, Belenguer VA, Gotteris PM, Brines Benlliure MJ. Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis. *Aten Primaria* 2002;30: 269-81.

348. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.

349. Outbreak of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents of a nursing home--New Jersey, April 2001. *MMWR* 2001;50:707-10.

350. Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, Bremer JC, Mastro TD, Hendricks KA, et al. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med* 1994;331:643-8.

351. Hedlund JU, Kalin ME, Ortvist AB, Henrichsen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med* 1994;154:1961-5.

352. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.

353. Bello S, Chacón E, Omeñaca M, Gascón M, Esteban A, Senar A, et al. Diagnóstico precoz de la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* mediante la detección de IgM: estudio de dos técnicas serológicas. *Arch Bronconeumol* 1993;29:373-8.

354. Edelstein PH. Laboratory diagnosis of infections caused by legionellae. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:4-10.

355. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella* and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001;110:41-8.

elaborated by members from the following Scientific Societies: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), and Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

They are focused on its application on CAP in immunocompetent population, 18 or more years old, requiring hospitalisation. Therefore, they will not be applicable for those pneumonias not requiring hospitalisation, neither for non pneumonic infections of the lower respiratory tract. They are neither applicable for children, cancer or immunocompromised patients, which we consider to have particular well defined characteristics which place them out of the scope of this document.

Recommendations on this document have been classified in three levels of evidence, according to the Guidelines of the American Thoracic Society *Level I* (prospective controlled trials, randomised, well designed studies and studies with a correct methodology), *Level II* (prospective trials, controlled, well designed, not randomised studies, including cohort studies, case-control studies, and patient series), *Level III* (studies with historical control and expert opinion).

Definition

It is difficult to define CAP requiring hospitalisation on the basis of univocal criteria. A number of national and international societies tried to identify the different factors that permit us to identify patients with this type of infections. (see tables I, II and III).

Epidemiology

- The incidence of CAP in Spain is 162 cases per 100.000 inhabitants, which determines a total of 53.000 hospitalisations per year, and an estimated cost of 115 million euros.
- The global rate of hospital admission of patients with CAP, reported in published series in Spain, is 22% and 8,7% were admitted to Intensive Care Units (ICU).
- The main risk factors of CAP requiring hospitalisation are the old age and the presence of several comorbidities (alcoholism, COPD, chronic cardiovascular disease, diabetes and smoking) (see tables IV and V).
- Several prognostic index exist which can be applied in the decision making concerning the hospitalisation of CAP. Fine's Prognostic Severity Index is the most used of them (see table VI).

Etiology

- The knowing of the agents responsible for CAP requiring hospitalisation is important for establishing appropriate empiric treatments. Most of CAP episodes are caused by a small number of pathogens

APPENDIX

Introduction

The present Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia (CAP) have been

(see table VII). Both in general wards and in ICU, *Streptococcus pneumoniae* is the main responsible agent (Level I). *Legionella* spp. is usually the second or third microorganism identified.

- In patients requiring admission to ICU, CAP by *Staphylococcus aureus* and gram-negative bacillus is more and more frequently found.
- Around 5% of patients have aspiration pneumonia, and in 40%-60% of the cases the etiologic agent is not found.
- There exist several environmental or working host factors which may modify the etiology of CAP (see tables VIII, IX and X).

Clinical-Radiologic diagnosis

- Simple chest X-ray is the customary initial image exploration when suspicion of CAP. The presence of a new infiltrate is the radiological finding of pneumonia.
- Clinical symptoms, laboratory tests and X-ray only allow CAP suspected diagnosis.
- Symptoms or radiological image do allow predict the etiology of the CAP (Level II).
- Thoracic computer tomography has a higher sensitivity than chest X-ray for CAP diagnosis. Nevertheless, its use must be restricted to those situations requiring a specific differential diagnosis, in the case of failure in therapeutic response.

Microbiological diagnosis

- Etiologic diagnosis must be sought in every CAP patient. However, the antibiotic treatment must never be delayed in order to obtain an adequate sample when it is difficult (Level II).
- Accurate diagnosis requires the isolation of the microorganism, the detection of its antigens or its genome in non contaminated samples such as blood, urine, pleural fluid or pulmonary tissue, or the detection of specific antibodies at significant levels. Quantification of isolates in different respiratory samples helps to distinguish colonization from infection.
- Gram's stain and the culture of a good quality sample (< 10 squamous cell/field and > 25 polymorphous-nuclear leukocytes/field) of sputum, or simple bronchial aspirate in the intubated patient, may be useful for the election of an appropriate early empiric treatment (Level III). The presence of pathogens in these samples is diagnostic.
- In all the patients suspect of having CAP, besides the sputum/bronchial aspirate, at least the following samples must be collected before the beginning of the antibiotic treatment (see table XII) (Level III): two blood cultures, urine for *S. pneumoniae* antigen and *Legionella* sp. and, when possible, pleural fluid (Gram, culture, *S. pneumoniae* antigen).
- The techniques recommended for the identification of the different microorganisms are described in table XI.

Treatment

1. General Support Measures for acute CAP patients:
 - Oxygenotherapy: The objective is to maintain an artery oxygen saturation (SatO₂) ≥ 90% (arterial pO₂ ≥ 60 mm Hg), in patients without bronchial disease. (Level II).
 - Non-invasive mechanical ventilation: Its use in selected groups of patients may reduce the number of intubations, complications and mortality (Level I). The clinical-gasometrical response must be assessed in the 1st-2nd hour, and proceed to the patient's intubation if there is no improvement, before he/she becomes exhausted.
 - Invasive mechanical ventilation: FiO₂ < 60% must be maintained, an alveolar overdistension must be avoided keeping a maximum plateau-pressure of 30-35 cmH₂O, and a SatO₂ between 88%-95% must be achieved, by the use of a PEEP level enough to avoid continuous recruitment and derecruitment (Level I).
 - Prone position: It is the most appropriate position treatment for patients who, despite the use of invasive mechanical ventilation, suffer severe hypoxemia. It must be established early, and be maintained while the patient requires PEEP > 10 cmH₂O and FiO₂ > 50% (Level III).
 - Early hemodynamic stabilisation: the goals of early (first 6 hours) resuscitation are the administration of fluids until reaching a central venous pressure of 12-15 cmH₂O, and a mixed venous saturation of O₂ > 65%-70%, adding, if necessary, vasoactive amines (dobutamine hydrochloride, dopamine, noradrenaline). This approach has improved these patients' prognosis (Level II).
 - Suspicion of adrenal insufficiency: Once the intravascular volume is restored, if vasoactive amines support is still necessary for maintaining the arterial pressure, hydrocortisone is recommended (200-300 mg/day, divided in three or four doses) during 7 days, or until the shock is resolved (Level II).
2. Inflammatory response modulation:
 - The use of corticoids is not recommended in the initial management of acute CAP, but in positive HIV patients with pneumonia by *Pneumocystis carinii* (Level III).
 - The use of activated protein C is accepted in adult patients suffering severe sepsis (failure of two or more organs) and a high risk of death (APACHE II ≥ 25). The risk of bleeding complications must be evaluated (Level I).
3. Empiric antibiotic treatment:
 - Before starting antibiotic therapy of CAP three aspects must be considered: the severity of the situation, the most probable etiology and the local prevalence of the antibiotic resistance.
 - The early onset of the empiric treatment (less than eight hours from the pneumonia diagnosis) is crucial to reduce mortality (Level II).

- In our environment, all the patients with CAP admitted to hospital must receive an appropriate attention faced to *S. pneumoniae* and the species of *Legionella* spp.
- In patients admitted to a ward cefotaxime or ceftriaxone and a macrolide is recommended (*Level III*). In vitro studies suggest that azithromycin is better than other macrolides face to *Legionella* spp., thus it could be recommended.
- For patients requiring admission to ICU because their severity, the recommended treatment is cefotaxime or ceftriaxone associated to a fluoroquinolone with high antipneumococcal activity (levofloxacin) or to a macrolide (*Level III*).
- This empiric treatment proposed is valid also in case of suspicion of penicillin-resistant *S. pneumoniae*, at least while the current resistance levels are maintained (*Level III*). But in areas with a high incidence of penicillin-resistant *S. pneumoniae* it is reasonable to choose antibiotics from a family different from the antibiotics previously used.
- If there has been a previous episode of documented anaphylaxis to beta-lactam the treatment could be levofloxacin plus a glycopeptides or linezolid, when the patient has followed a recent course of fluoroquinolones (*Level III*).
- In case of documented aspiration, anaerobe pathogens must be covered, thus it is recommended the use of a beta-lactam with beta-lactamase-inhibitor (*Level III*).
- When the risk of *Pseudomonas aeruginosa* exists, the treatment of *S. pneumoniae* and *Legionella* spp must be maintained. In this case, a combination of a beta-lactam with anti-pseudomonal and anti *S. pneumoniae* activity (cefepime or piperaciline-tazobactam) and ciprofloxacin would be appropriate (*Level III*).
- It is important to adjust the initial empiric treatment, according to the microbiological results available during the days after the admission.

4. Microbiologically guided antibiotic treatment:

- *Legionella* spp: at present the antibiotics of election are macrolides (azithromycin: 500 mg/24 h) or fluoroquinolones (levofloxacin: 500-1.000 mg/day), both have bactericidal activity for this microorganism (*Level III*). There are no significant data reporting that the addition of rifampicin improves the bactericidal effect.
- *S. pneumoniae*: the use of macrolides in monotherapy for the treatment of CAP by *S. pneumoniae* must be closely followed up and, it should be even avoided in acute situations (*Level II*). The resistance of this microorganism to macrolides evolves in parallel to penicillin. During its use, clinical failures and resistance development have been described.
- Penicillin-resistant *S. pneumoniae*: if the MIC of the strain is $< 4 \mu\text{g/ml}$, high dose of beta-lactams is an appropriate therapeutic option (see table XIII) (*Level III*). It is not proved that continuous intravenous infusion of beta-lactams is a more efficient

therapy. If MIC is $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ and the evolution is good, monotherapy may be maintained with cefotaxime or ceftriaxone (when MIC to cefotaxime $\leq 1 \mu\text{g/ml}$) or with levofloxacin (*Level III*). If the patient does not improve, the following alternatives exist (*Level III*): a) imipenem, b) cefotaxime or ceftriaxone associated to glycopeptide or levofloxacin, c) linezolid.

- Gram-negative bacilli: in general the use of monotherapy is enough to treat this group of infections. But in CAP caused by *P. aeruginosa* the association of an antibiotic with anti-pseudomonal activity (4th generation cephalosporin, or piperacillin/tazobactam, or carbapenem) and an aminoglycoside or a fluoroquinolone is recommended (*Level III*).

5. Sequential antibiotic treatment:

- Published studies don't specifically analyse acute CAP, but good clinical outcomes have been obtained with Sequential Therapy (maintaining the same plasmatic levels with the oral and intravenous administration of the antibiotic) and with Reduction Therapy (lower plasmatic levels with the oral than with intravenous administration) of the antibiotic (*Level II*).
- This approach is limited to patients with: improvement or normalization of symptoms and signs attributable to CAP, hemodynamic and neurological stability, and no presence of septic metastases, unstable comorbidities or other active infections. It is also necessary an appropriate oral tolerance and gastrointestinal absorption (*Level III*).

6. Duration of the antibiotic treatment:

- Studies focused in the determination of the duration of the antibiotic treatment in acute CAP have not been done until now.
- The severity of comorbidities and/or pneumonia, the presence of bacteremia and the evolution of the process, are the parameters which must help to decide the duration of the treatment. Nevertheless these general recommendations can be followed: a) 7 to 10 days if the initial clinical evolution is favourable; b) 10 to 14 days in CAP caused by *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae*; c) 10 to 14 days in immunocompetent patients with CAP by *Legionella*, which could be reduced to 7-10 days when azithromycin is used (*Level III*).

Non-resolving pneumonia

- In this group both early therapeutical failure and progressive pneumonia or slow-resolution pneumonia are included.
- The absence or slowness in response to antibiotic treatment may be linked to both factors dependent of the patient, or to other circumstances, infectious or not, which could be present (see table XIV).
- It is necessary to repeat the anamnesis, specially looking for risk factors for multiresistant or non usual microorganisms.

- High definition computer tomography plays an important role in the diagnosis re-evaluation of these patients (*Level II*).
- New microbiological samples should be taken, using invasive or non invasive techniques, to evaluate the persistence of the previously isolated pathogen or the apparition of new microorganisms (see table XII).
- Pulmonary biopsy by thoracotomy when other explorations have not been diagnostic (*Level III*).
- The initial clinical improvement of CAP does not usually occur before 48-72 h of antibiotic treatment. Thus, the empiric guideline must not be modified within the first 72 hours unless an important clinical worsening happens or it is suggested by microbiological results (*Level III*).
- It is necessary to optimise the antibiotic treatment (dose, interval, administration way), and to extend its spectrum (including less frequent or resistant microorganisms).
- The new treatment must be a combination of wide spectrum beta-lactam resistant to beta-lactamases

(cefepime, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem) and intravenous fluoroquinolones. When there is risk for *P. aeruginosa*, methicillin-resistant *S. aureus* or *Aspergillus* spp., the appropriate treatment will be added.

CAP prevention

- Smoking: smoking cessation reduces in a half the risk of suffering a CAP in the following five years (*Level I*). The episode of pneumonia must be taken into advantage for persuading the patient about the risks of smoking and provide him with the available resources to help him to stop smoking (*Level III*).
- Anti-flu vaccination: it is efficient to prevent or reduce the infection by the virus of flu (*Level I*). It reduces in a half the incidence of pneumonia and hospitalization, and mortality in 68% (*Level I*).
- Anti-*S. pneumoniae* vaccination: there has not been demonstrated a reduction in the risk of CAP by *S. pneumoniae*, but a reduction of 44% in the incidence of bacteraemia has been found (*Level I*).