

Factores pronósticos en la neumonía comunitaria grave

M.C. GILAVERT CUEVAS Y M. BODÍ SAERA

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. España.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se mantiene elevada en la actualidad. Según las diferentes series la mortalidad varía entre un 21% y un 54%¹⁻¹². Se han realizado un gran número de estudios clínicos destinados a valorar los diferentes factores asociados con la mortalidad de la NAC, tanto en la población general de pacientes ingresados en el hospital como en aquellos que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Los factores pronósticos incluyen factores relacionados con la historia previa del paciente, factores relacionados con el estado del mismo al ingreso y factores relacionados con la evolución de la enfermedad, especialmente durante las primeras 48 horas. Los dos primeros grupos de factores (historia y estado al ingreso) son los más importantes para el clínico, por cuanto permiten tomar decisiones de entrada respecto al tratamiento y conducta a seguir con cada paciente.

La tabla 1 muestra los factores pronósticos objetivos en los estudios de la pasada década.

El impacto que cada factor tiene de forma independiente es más difícil de determinar. Además, no todos los estudios multivariados analizan el mismo grupo de variables^{1,3,4,6-8,13-15}. Por ello, a continuación se detalla cada factor pronóstico en particular, teniendo en cuenta la población que se ha estudiado en cada serie.

Efecto de la edad

La edad junto a las enfermedades de base son los factores pronósticos que más se han evaluado en la

literatura. Este factor ha sido considerado durante mucho tiempo un factor de riesgo para desarrollar la NAC y un factor asociado con una mala evolución.

La neumonía es más frecuente en las personas de edad avanzada y conlleva una mayor morbilidad y mortalidad que en la población joven, siendo la incidencia global de neumonía de menos del 5 por 1.000 en la población; en los individuos de más de 75 años puede llegar a ser superior al 30 por 1.000¹⁶⁻¹⁸. Además, es importante señalar que más del 90% de las muertes causadas por neumonía acontecen en la población anciana¹⁹, siendo la mortalidad cruda en los ancianos hospitalizados por neumonía del 20%²⁰. De todos modos, en los pacientes ancianos, la neumonía puede formar parte de la fase terminal de un proceso crónico. Diferentes factores asociados al envejecimiento favorecen la infección pulmonar debido a un deterioro de los mecanismos defensivos. Entre estos mecanismos se incluyen el filtrado aerodinámico de las fosas nasales, el reflejo de la tos, el sistema mucociliar, las células fagocíticas (macrófagos alveolares y leucocitos polimorfonucleares), la respuesta inmune humoral y celular y las propias secreciones bronquiales (surfactante y lisozima). Este problema se acentúa en los ancianos con bronquitis crónica por la colonización crónica de las secreciones bronquiales²¹.

Se ha observado que la edad es un factor ligado a una mayor mortalidad en la NAC^{4,6-7,9,22,23}, una mayor estancia hospitalaria y un mayor tiempo de recuperación⁹, y en algunos estudios se ha demostrado que es un factor pronóstico independiente asociado con la mortalidad en la NAC grave^{3,11}. Sin embargo, otros estudios no comprueban esta asociación entre la edad y el pronóstico^{1,15}.

La población mayor de 65 años es muy variada, donde unos individuos están sanos y otros padecen una o más enfermedades de base, con diferentes grados de gravedad; dos tercios de la población anciana presenta una o más comorbilidades¹³. Por ello, si bien la neumonía es más frecuente en la población anciana, probablemente no sea debido únicamente a

Correspondencia: M. Bodí Saera.
Departamento de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Joan XXIII.
Mallafre Guasch, s/n. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: mbodi@comt.es

Manuscrito aceptado el 10-V-2004.

TABLA 1. Factores pronósticos en la neumonía comunitaria grave

Estudio/autor/año	N.º pacientes	Edad media	Factores pronósticos	Mortalidad (%)
Feldman 1989 ^{15*}	73	44,6	Bacteriemia	53%
Pachon 1990 ^{7*}	67	56,8	Edad, enfermedad crónica, shock séptico	20, 8%
Torres 1991 ¹	92	53	Aumento infiltrado pulmonar, shock séptico	22%
Moine 1994 ⁴	132	58	Shock séptico, SAPS, <i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias	24%
Leroy 1995 ⁶	299	63,9	Esperanza de vida < 5 años, shock, bacteriemia, complicaciones no relacionadas con la neumonía, tratamiento inicial inefectivo	28,5%
Almirall 1995 ³	127	58	Edad, SAPS, shock séptico, VM, neumonía bilateral, <i>P. aeruginosa</i>	42,5%
Rello 1996 ¹³	95	72	Extensión rápida infiltrado radiológico, shock, esteroides o inmunosupresión previa, fallo renal agudo, APACHE	
Georges 1999 ^{14**}	505	63	Leucopenia, edad, shock séptico, complicaciones relacionadas con la sepsis, complicaciones en UCI, antibiótico inadecuado	

*No realizan estudio multivariado; **neumonía neumocócica. VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

la influencia de la edad, sino a la enfermedad o enfermedades de base (hecho frecuente). En general, en el anciano, el estado inmunológico es menos importante que las enfermedades concomitantes y el impacto del tratamiento médico. Normalmente, la etiología de la neumonía en el anciano, particularmente en el individuo sano que vive en la comunidad, es similar a la de los adultos²⁴⁻²⁶. En la mayoría de estudios la etiología más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*. En algunos estudios el *H. influenzae* se ha identificado como un microorganismo común en esta población, a menudo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Determinados microorganismos se han asociado a la edad. Así, por ejemplo, es frecuente la asociación población anciana y neumonía grave por bacilos gramnegativos y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵⁻²⁷, aunque otros autores han objetivado esta asociación únicamente en la población anciana con alguna enfermedad de base, pero no simplemente por edad¹⁵. Estudios realizados en la pasada década confirmaban la baja incidencia de neumonía por *Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en la población anciana^{25,28}. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que existe una incidencia elevada de infección por *C. pneumoniae* en los pacientes ancianos^{25,29}. Los virus también forman parte de los agentes causales de neumonía en el anciano. Han et al describen incidencias de hasta un 2%-9% de neumonías por virus respiratorio sincitial como causa de infección³⁰.

Efecto de la enfermedad de base

La mayoría de pacientes con NAC grave tienen enfermedades crónicas de base. El espectro de comorbilidades es similar en los diferentes estudios prospectivos realizados en Europa, incluidos aquellos que estudian la población anciana. La enfermedad de base más común es la EPOC, presente en un tercio a la mitad de los pacientes, seguida del alcoholismo, la cardiopatía crónica y la diabetes mellitus. Aproximadamente un tercio de los pacientes con NAC grave estaban previamente sanos^{1,4,12,13}.

La presencia de ciertas enfermedades de base es un factor de mal pronóstico en la evolución de la neumonía, tanto en lo que se refiere a mortalidad

como al tiempo de estancia hospitalaria, como se ha podido objetivar en diversos estudios^{6-7,9}. En cuanto a los pacientes alcohólicos, tanto en la era pre-antibiótica como en la era antibiótica, se ha descrito un aumento de incidencia en las infecciones pulmonares, así como un peor pronóstico³¹⁻³⁴.

Aunque estudios realizados en las dos últimas décadas no han demostrado un aumento de mortalidad en los pacientes alcohólicos con neumonía comunitaria, incluso en el contexto de bacteriemia neumocócica^{35,36}, sí se ha asociado a un aumento de mortalidad el alcoholismo acompañado de leucopenia^{37,38}. De hecho, se ha sugerido que este síndrome: ALPS (alcoholismo, leucopenia, sepsis neumocócica) tiene entidad propia, se da en pacientes jóvenes y conlleva una elevada mortalidad. La asociación alcohol, leucopenia y síndrome de distrés respiratorio del adulto, fue descrita en 10 pacientes, secundaria a sepsis neumocócica, alcanzando una mortalidad del 50%. El alcohol en el paciente con neumonía neumocócica también puede predisponer a una resolución más lenta de la clínica, la radiología, y una mayor incidencia de neumonía crónica y recurrente^{39,41}. En cuanto a los bacilos gramnegativos son más frecuentes en la población de pacientes alcohólicos, particularmente la neumonía producida por *Klebsiella pneumoniae*^{32,38}. En una serie de Marik⁴², en la que se analizaban 148 pacientes con neumonía comunitaria que se presentaban en shock séptico, la infección por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* sp. se asociaba con el consumo de alcohol (antecedente de alcohol en el 45% de pacientes con neumonías por *P. aeruginosa*/*Acinetobacter* sp. y en el 13% del resto; p = 0,01).

La cardiopatía previa se ha asociado a una mayor mortalidad en algunos estudios⁴². En la serie de Luna et al¹⁰ de 343 pacientes con NAC (39 de ellos ingresados en UCI), la neoplasia maligna era una de las variables asociadas con una mala evolución en el estudio multivariado. Algunos trabajos han relacionado determinadas comorbilidades con etiologías concretas⁴³.

Neumonía comunitaria grave y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es la enfermedad de base más frecuente en los pacientes ingresados por NAC. Entre un

30%-50% de los pacientes ingresados por NAC presentan como enfermedad de base la EPOC^{1,4,8,44}. Teóricamente este tipo de pacientes tienen un riesgo más elevado de adquirir una neumonía por la colonización de la vía respiratoria. Zalacaín et al⁴⁵ objetivaron que los individuos con EPOC tienen una mayor prevalencia de colonización bacteriana de la vía respiratoria inferior que el resto de la población, y esto está relacionado de forma significativa con el grado de obstrucción de la vía aérea y el consumo de tabaco. Los microorganismos que colonizaban con más frecuencia la vía aérea en esta serie (en cultivo de muestras obtenidas por catéter telescópico mediante broncoscopio), coincidiendo con otras series anteriores⁴⁶, eran: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Es importante señalar que no todas las reagudizaciones graves de EPOC son debidas a infección pulmonar, y por lo tanto no precisarán tratamiento antibiótico⁴⁷; una buena ayuda inicial en caso de duda es el examen de esputo mediante tinción de Gram. Un predominio de eosinófilos en lugar de neutrófilos puede orientar a una reagudización no infecciosa. Por otra parte, la prevalencia de colonización bacteriana sin infección activa es frecuente en el paciente con EPOC, siendo incluso del 25% en la población EPOC estable⁴⁶.

Los microorganismos causales de neumonía en la EPOC en un estudio multicéntrico realizado en España⁴⁸ fueron *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Legionella* sp. La neumonía por *Pseudomonas* sp. es poco frecuente en esta población, a no ser que se encuentren otros factores de riesgo subyacentes como neutropenia o bronquiectasias^{1,10,49}. En un porcentaje muy bajo, pero no despreciable, y que además puede suponer causa de fracaso terapéutico, se encuentran otros microorganismos poco frecuentes y en ocasiones oportunistas como *Nocardia asteroides complex*, *Aspergillus* sp. y micobacterias. La NAC por *Aspergillus* sp. debe sospecharse en casos de tratamiento crónico con corticoides a dosis elevadas. Se han encontrado cifras elevadas de mortalidad en la aspergilosis pulmonar, cercanas al 100%⁵⁰.

Como factor pronóstico la EPOC, cuando se emplean análisis estadísticos multivariados para eliminar variables de confusión, no es una variable independiente predictora de muerte^{1,3-4,6-10}. No obstante, el pronóstico de la NAC en la EPOC puede empeorar cuando se produce por algunos microorganismos menos frecuentes en el resto de la población como por *Pseudomonas* sp. y *Aspergillus* sp.^{1,50}.

Neumonía comunitaria grave e inmunodepresión

Estudios diseñados para valorar los factores pronóstico excluyen los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{6,9,51}, o en general todos aquellos pacientes que presenten alguna causa de inmunodepresión^{1,4,7-8,10,43}. En aquellos que valoran la inmunodepresión como posible factor de mal pronóstico de la NAC grave, ésta está asociada a un mal pronóstico⁶, incluso como factor independiente de mortalidad¹¹.

Únicamente los estudios más recientes reflejan el rol de los "nuevos" microorganismos y la influencia de la infección por VIH. La inmunodepresión *per se* favorece la infección por ciertos microorganismos poco frecuentes en la población general, como virus, hongos, etc.

Existen pocos estudios que analicen los factores asociados con la mortalidad en los pacientes VIH con neumonía bacteriana. En general, los microorganismos causales más frecuentes son *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*^{52,53} y los CD4 < 100/μl son la variable que más se relaciona con un mal pronóstico.

El paciente neutropénico es más vulnerable a la infección bacteriana en la fase precoz de la neutropenia, sobre todo por bacilos gramnegativos. Si la neutropenia persiste son más frecuentes las infecciones por hongos filamentosos oportunistas (*Aspergillus* sp.); sin embargo, hongos tipo *Candida* sp. son poco frecuentes en este grupo de pacientes. En los pacientes trasplantados⁵⁴, si reciben tratamiento que les provoca neutropenia, la etiología de la neumonía es semejante a la de los pacientes neutropénicos. Tras la fase inicial postrasplante, a partir del segundo mes, en que se ha establecido la alteración de la inmunidad celular, la neumonía puede ser producida por microorganismos como: *Nocardia asteroides complex*, *Toxoplasma* sp. y *Pneumocystis carinii* (menos frecuente actualmente por la profilaxis antibiótica con trimetoprim-sulfametoxazol).

Otra causa de inmunodepresión es el tratamiento crónico con corticoides, hecho frecuente en el paciente con EPOC. En los pacientes con EPOC y tratamiento corticoideo crónico que presentan una NAC que no responde al tratamiento antibiótico habitual se debe sospechar la presencia de microorganismos oportunistas.

Parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio

Ciertos síntomas y signos de la enfermedad se han relacionado con el pronóstico. El nivel de conciencia bajo (relacionado o no con la hipoxia)^{4,51} o un *Glasgow Coma Score* < 15¹⁰ se han asociado a una mayor mortalidad en algunos estudios. La medición al ingreso de la frecuencia respiratoria y de la presión arterial son variables relacionadas con la mortalidad^{9,55}. La frecuencia respiratoria es una variable clínica frecuentemente olvidada y que determina la gravedad del proceso en base a ser un marcador bastante fiel de insuficiencia respiratoria hipoxémica. La importancia de esta variable se ha constatado en diferentes estudios^{9,55,56}. Se han relacionado con la mortalidad algunos parámetros bioquímicos y sanguíneos. El estudio de Feldman et al en 1989¹⁵, hace un análisis del valor pronóstico de diferentes parámetros analíticos de ingreso; objetiva como variables de mal pronóstico la leucopenia, la trombocitopenia, la hipoproteínea, la hipoalbuminemia y la elevación de creatinina y de fosfatos. Estos datos se comprueban en estudios posteriores^{1,6,9,51}. Un valor bajo de leucocitos es un indicador de mal pronóstico, tanto en la era preanti-

biótica⁵⁷ como en la antibiótica^{1,15,23,58,59}. Otros parámetros descritos, con valor predictivo independiente, son la elevación de lactodeshidrogenasa y la disminución del pH⁵¹. Desde los años sesenta, los niveles de albúmina sérica se han utilizado como indicadores del estado nutricional de los pacientes⁶⁰⁻⁶². En los pacientes malnutridos puede descender la resistencia a la infección⁶³. En estudios posteriores al de Feldman et al se confirma la importancia de la hipoalbuminemia como factor de mal pronóstico de la NAC y su valor como predictor de la necesidad de ingresar al paciente en UCI⁹.

En cuanto a la radiografía inicial su presentación puede ser muy variada. La presentación inicial de la radiografía de tórax ha sido valorada como posible factor pronóstico de la enfermedad, y en la serie de Leroy et al⁶ la presencia de neumonía bilateral al ingreso se asociaba a una mayor mortalidad en el análisis univariado.

Parámetros evolutivos

Bacteriemia

La bacteriemia se define por el aislamiento del microorganismo causante de la neumonía en el hemocultivo.

La importancia de la bacteriemia en la predicción de la evolución en los pacientes con neumonía neumocócica ya era bien conocida en los años treinta^{64,65}, y esto se sigue comprobando en estudios recientes tanto en la neumonía neumocócica como en la NAC grave por otros microorganismos^{4,6,15}.

Shock séptico

La presencia de shock séptico en la evolución de la NAC grave es un factor asociado a mayor mortalidad en diversos estudios realizados la pasada década^{1-4,6,7}.

El shock séptico se ha visto asociado a una mayor mortalidad, tanto en la neumonía comunitaria como en la neumonía nosocomial^{23,66,67}.

Insuficiencia respiratoria

La insuficiencia respiratoria aguda grave o lo que es lo mismo, la hipoxia, se ha asociado a una mayor mortalidad en algunos estudios^{8,10,11,68}. Muchos investigadores^{1,3,4,6,44,69,70} han coincidido en que la necesidad de ventilación mecánica o de PEEP (*positive end expiratory pressure*) elevada en la NAC que precisa ingreso en UCI está asociada a un aumento de la mortalidad, comparado con los pacientes no ventilados.

Evolución radiológica

La mayoría de estudios enfocados a valorar los factores pronósticos de la NAC no refieren esta va-

riable, sino que únicamente aportan como dato radiológico la radiografía al ingreso⁶.

En una serie de Torres¹ el empeoramiento de la radiografía de tórax de la neumonía era la variable que más se asociaba a una mayor mortalidad, tanto en el análisis univariado como en el multivariado. De los 59 pacientes que no presentaban esta variable, no hubo ningún fallecimiento, mientras que de los 33 que sí la presentaban fallecieron el 61%.

La serie de Alvarez-Sánchez y el grupo de trabajo de NAC grave español², confirman el valor pronóstico de la progresión radiológica de la neumonía en el análisis multivariado, definiendo como tal el infiltrado pulmonar que aumenta más del 50% en 48 horas a pesar del tratamiento.

Otras complicaciones

El fallo renal en el contexto de la NAC se ha asociado a una mayor mortalidad¹⁰. Algunos estudios hallan relación entre el nivel de urea⁵⁵ y creatinina^{15,71} y el pronóstico de la NAC. En general, todas las complicaciones de la infección pulmonar y de la sepsis en general: shock séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fracaso multiorgánico (FMO), o metástasis sépticas (por ejemplo, meningitis), son factores pronósticos ligados a una mayor mortalidad^{2,11,14}.

Complicaciones no ligadas a la neumonía

A pesar de los avances en lo que respecta a la prevención y profilaxis en la medicina intensiva, algunas complicaciones (hemorragia digestiva, trombosis venosa profunda) son difíciles de prevenir. Estos eventos pueden representar el mecanismo de una evolución fatal y pueden conllevar una ineficacia del tratamiento. La colonización y la infección secundaria durante el ingreso también han mostrado una mayor mortalidad como factor independiente en el estudio multivariado⁹.

Diagnóstico etiológico

El empleo de técnicas invasivas en el diagnóstico no se ha comprobado que influya en la mortalidad^{1,7}. Determinados microorganismos se han relacionado con una mayor mortalidad en la NAC^{1,4,1,15}. La mayoría de ellos coinciden en que la neumonía grave se asocia con microorganismos como *S. pneumoniae*, particularmente si se acompaña de bacteriemia y bacilos gramnegativos⁴. Otros autores han objetivado que tienen relevancia en el pronóstico microorganismos como *S. aureus*^{22,72}, *Legionella* sp., *Klebsiella pneumoniae*^{73,74} y *P. aeruginosa*¹.

Tratamiento inicial

El tratamiento antibiótico inicial inefectivo es uno de los factores asociados a una mayor mortali-

dad de la neumonía comunitaria. La rapidez con que se instaure el tratamiento antibiótico tiene una influencia significativa en el pronóstico. Este factor tiene relevancia para instituir lo más rápidamente posible el tratamiento antibiótico apropiado.

Otros

La aspiración ha sido señalada por algunos autores⁶ como factor protector en la evolución de la NAC grave. Otros estudios, especialmente aquellos que se centran en la población anciana²⁶, han demostrado que la broncoaspiración masiva es un factor de riesgo para NAC. Otros han objetivado que se trata de un factor de mal pronóstico de la NAC¹⁰. Algunos estudios sobre NAC excluyen la neumonía secundaria a broncoaspiración⁸.

Ciertos tratamientos empleados en medicina intensiva también se han relacionado con una mayor mortalidad como la corticoterapia, los inotrópicos y la diálisis peritoneal¹⁵.

La aplicación de determinados índices de gravedad como el APACHE-II⁷⁵ o el SAPS⁷⁶ se han relacionado con el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Torres A, Serra-Batllés 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.
- Álvarez-Sánchez B, Álvarez-Lerma F, Jordá R, Serra J, López-Cambra MJ, Sandar MD, y Grupo de Estudio de Neumonía Comunitaria Grave en España. Factores pronósticos y etiología de los pacientes con neumonía grave ingresados en UCI. *Med Clin* 1998;111:650-4.
- 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.
- Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P and the French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and prognosis factors. *Chest* 1994;105:1487-95.
- 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.
- Leroy O, Santré 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.
- Pachón J, Prados MD, Capote JA, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
- 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.
- Örtqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Eur Respir J* 1990;3:1105-13.
- Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000;118:1344-54.
- 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.
- Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:575-87.
- Rello J, Rodríguez R, Jubert P, Álvarez B, and the Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:723-8.
- 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.
- Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" score. *Intensive Care Med* 1989;15:302-7.
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkole 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.
- Marrie TJ. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:192-7.
- Fein AM. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999;28:726-9.
- Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998;352:1295-302.
- Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999;20:563-73.
- Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection. *Arch Intern Med* 1997;157:2190-5.
- Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. A etiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985;10:204-10.
- Hook EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal pneumonia. *JAMA* 1983;249:1055-7.
- Ely EW. Pneumonia in the elderly: Diagnostic and therapeutic challenges. *Infect Med* 1997;14:643-54.
- Lieberman D, Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly. A practical guide to treatment. *Drugs Aging* 2000;17:93-105.
- 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.
- American Thoracic Society. 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.
- Janssens JP, Gauthey L, Herrmann F, Tkatch L, Michel JP. Community-acquired pneumonia in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:539-44.
- Lieberman D, Lieberman D, Schlaeffer F, Porath A. Community-acquired pneumonia in old age: A prospective study of 91 patients admitted from home. *Age Ageing* 1997;26:69-75.
- Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: An assessment of disease burden. *J Infect Dis* 1999;179:25-30.
- Krumpe PE, Cumiskey JM, Lillington GA. Alcohol and the respiratory tract. *Med Clin North Am* 1984;68:201-19.
- Fernández-Solá J, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1649-54.
- Capps JA, Coleman GH. Influence of alcohol on prognosis of pneumonia in Cook County Hospital. *JAMA* 1923;80:750-2.
- Chomet B, Gach BM. Lobar pneumonia and alcoholism: an analysis of thirty-seven cases. *Am J Med Sci* 1967;253:300-4.
- Adams HG, Jordan C. Infections in the alcoholic. *Med Clin North Am* 1984;68:179-200.
- Watanakunakorn C, Greifenstein A, Stroh K, Jarjoura DG, Blend D, Cugino A, et al. Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980 to 1989. *Chest* 1993;103:1152-6.

37. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:757-60.
38. Fruchtmann SM, Gombert ME, Lyons HA. Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. A report of ten cases. *Chest* 1983;83:598-601.
39. Jay SJ, Johanson WG Jr, Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975;293:798-801.
40. Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991;12:303-18.
41. Kirtland SH, Winterbauer RH, Dreis DF, Pardee NE, Springmeyer SC. A clinical profile of chronic bacterial pneumonia. Report of 115 cases. *Chest* 1994;106:15-22.
42. Marik PE. The clinical features of severe community acquired pneumonia presenting as septic shock. *J Crit Care* 2000;15:85-90.
43. 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.
44. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalisation: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
45. Zalacaín R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrou J, Achotegui V, Pijoan JJ, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:343-8.
46. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
47. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD. *Chest* 2000;118:193-203.
48. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebary 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.
49. Hatchette TF, Gupta R, Marrie TJ. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31:1349-56.
50. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Vallés J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998;26:1473-5.
51. Segado Soriano A, López González-Cobos C, Montés Germán I, Pinilla Lorente B, García Castaño J, Muiño Míguez A. Factores pronóstico de mortalidad en la neumonía comunitaria que requiere hospitalización. *Rev Clin Esp* 1994;194:276-81.
52. Cordero L, Pachón J, Rivero A, Giron-González JA, Gómez-Mateos J, Merino MD, et al; Grupo andaluz para el estudio de enfermedades infecciosas. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2063-8.
53. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalised patients with HIV infection. The pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalised patients with HIV (PIP) study. *Chest* 2000;117:1017-22.
54. Collin BA, Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:781-805.
55. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
56. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl IV):1-64.
57. Middleton R, Gibbon JH. The prognostic value of the initial leukocyte and differential count in lobar pneumonia. *Am J Med Sci* 1930;180:31-6.
58. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
59. Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold DS. Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med* 1974;134:106-11.
60. Bistrrian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalised adults. *Am J Clin Nutr* 1975;28:1148-55.
61. Hoffenberg R, Black E, Brock JF. Albumin and γ -globulin tracer studies in protein depletion states. *J Clin Invest* 1966;45:143-52.
62. Kirsch R, Frith L, Black E, Hoffenberg R. Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. *Nature* 1968;21:578-9.
63. Chandra RK. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983;1:688-91.
64. Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 1937;59:602-19.
65. Bullowa JGM, Wilcox C. Incidence of bacteremia in the pneumonias and its relation to mortality. *Arch Intern Med* 1935;55:558-73.
66. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela R, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
67. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
68. MacFarlane JT, Finch RG, Ward MJ, McGrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982;2:255-8.
69. Sorensen J, Cederholm I, Carlsson C. Pneumonia: a deadly disease despite intensive care treatment. *Scand J Infect Dis* 1986;18:329-35.
70. Leroy O, Georges H, Beuscart C, Guery B, Coffinier C, Vandebussche C, et al. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996;22:1307-14.
71. Örqvist 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.
72. Woodhead MA, MacFarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of Legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;81:133-9.
73. Feldman C, Ross S, Mahomed AG, Omar J, Smith C. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. *Respir Med* 1995;89:187-92.
74. 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.
75. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiological based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-7.
76. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiologic score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12:975-7.