



# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

DE NEUMOMADRID

Órgano de Difusión de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica

Volumen 13  
Suplemento 2  
Año 2010

## SUMARIO

### DOCUMENTO DE CONSENSO

- Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento  
(Pág. 105)

Incluida en el  
IME y en el IBECS

ISSN 1576-9895

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

## JUNTA DIRECTIVA DE NEUMOMADRID

### Presidente

José M. Rodríguez González-Moro

### Vicepresidente Neumólogo

Javier Flandes Aldeyturriaga

### Vicepresidente Cirujano

#### Torácico

Prudencio Díaz-Agero Álvarez

### Secretaria

Belén López-Muñiz Ballesteros

### Tesorero

Juan Luis Rodríguez Hermosa

### Vocal Congresos

Sagrario Mayoralas Alises

### Vocal Científico

Dolores Álvaro Álvarez

### Vocal Grupos de Trabajo

Ricardo García Luján

### Vocal Pediatría

M<sup>a</sup> Isabel Barrio Gómez de Agüero

### Vocal M.I.R.

Celia Zamarro García

### Expresidente en ejercicio

Rodolfo Álvarez-Sala Walther

### Secretaría Técnica de NEUMOMADRID

Srta. Sonsoles Hernández Ayuso

C/ Cea Bermúdez, 46 - 1<sup>o</sup> dcha. 28003 Madrid

secretaria@neumomadrid.org

## COMITÉ DE REDACCIÓN

### Director

José Ignacio de Granda Orive

### Codirector

Segismundo Solano Reina

### Redactor Jefe

José Javier Jareño Esteban

### Secretario Comité de Redacción

Victoria Villena Garrido

### Neumomadrid informa

Barbara Steen

## COMITÉ ASESOR

S. Alcolea Batres

C. Almonacid Sánchez

S. Campos Téllez

J. Flores Segovia

B. Jara Chinarro

M. García-Salmones Martín

J. Gaudó Navarro

R. Girón Moreno

A. López Viña

S. Mayoralas Alises

R. Melchor Íñiguez

J.M. Rodríguez González-Moro

J.L. Rodríguez Hermosa

A. Salcedo Posadas

J. Sayas Catalán

A. Sequeiros

## CONSEJO EDITORIAL

A. Agustí García Navarro

S. Álvarez López

J.L. Álvarez-Sala Walther

R. Álvarez-Sala Walther

J. Ancochea Bermúdez

J.L. Bravo Bravo

M. Calle Rubio

L. Callol Sánchez

P. Casan Clará

J. de Miguel Díez

P. de Lucas Ramos

M.J. Díaz de Atauri y Rodríguez

de los Ríos

S. Díaz Lobato

J. Echave-Sustaeta María-Tomé

J. Flandes Aldeyturriaga

J. Gallardo Carrasco

F. García Río

J. Gómez de Terreros Sánchez

F. González Aragonese

N. González Mangado

J. Hernández Hernández

J.L. Izquierdo Alonso

C.A. Jiménez Ruiz

M.A. Juretschke Moragues

N. LLobregat Poyán

A. López Encuentra

M.J. Linares Asensio

E. Mañas Baena

P. Martín Escribano

F. Morell Brotad

N. Moreno Mata

P. Navío Martín

R. Moreno Balsalobre

G. Peces-Barba Romero

E. Pérez Rodríguez

L. Puente Maestu

Y. Pun Tam

F. Rodríguez de Castro

A. Salvatierra Velázquez

L. Sánchez Agudo

V. Sobradillo Peña

A. Varela de Ugarte

H. Vereza Hernando

J.L. Viejo Bañuelos

J. Villamor León

J. Zapatero Gaviria

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

P. Barnes, London, Reino Unido

J. Deslauriers, Canadá

J. Gibson, Newcastle, Reino Unido

S. Holgate, Southampton, Reino Unido

R.W. Light, Tennessee, EE.UU.

K.O. Fagerström, Helsingborg, Suecia

P.D. Stein, Detroit, EE.UU.

R. Yusef, St Louis, EE.UU.

© NEUMOMADRID

Soporte Válido: 279-R-CM

ISSN 1576-9895

Depósito Legal M-43136-2000

Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

### Periodicidad

6 números al año

### Suscripción anual

Profesionales: 53,86 €; Instituciones: 84,15 €; Extranjero (sin IVA): 90,75 €

### Suscripciones

NEUMOMADRID. Tel. 91 564 35 25. secretaria@neumomadrid.org

### Edición

ERGON. Revista de Patología Respiratoria.

C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

http://www.ergon.es



# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

VOLUMEN 13 SUPLEMENTO 2 • MAYO 2010

## SUMARIO

---

### **Documento de Consenso**

Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento

105

*J. de Miguel Díez, J.I. Alós Cortés, C.J. Álvarez Martínez, J. Gallardo Carrasco, J. Jareño Esteban, B. Orden Martínez, O. Rajas Naranjo, R. Cantón Moreno, por la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) y la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC)*

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

VOLUME 13 SUPPLEMENT 2 • MAY 2010

## SUMMARY

---

### **Document of consensus**

Community-acquired pneumonia in adults: diagnostic, evaluation and treatment

*J. de Miguel Díez, J.I. Alós Cortés, C.J. Álvarez Martínez, J. Gallardo Carrasco, J. Jareño Esteban, B. Orden Martínez, O. Rajas Naranjo, R. Cantón Moreno, por la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) y la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC)*

105

## Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento

J. de Miguel Díez<sup>1</sup>, J.I. Alós Cortés<sup>2</sup>, C.J. Álvarez Martínez<sup>3</sup>, J. Gallardo Carrasco<sup>4</sup>, J. Jareño Esteban<sup>5</sup>, B. Orden Martínez<sup>6</sup>, O. Rajas Naranjo<sup>7</sup>, R. Cantón Moreno<sup>8</sup>, por la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) y la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC)

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. <sup>5</sup>Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. <sup>7</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. <sup>8</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

### 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los progresos alcanzados en los últimos años en el manejo de las infecciones respiratorias, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo hoy en día una causa importante de hospitalización y fallecimiento<sup>1</sup>. Estos hechos han motivado la elaboración de numerosas guías de práctica clínica, con el objetivo de aproximar la mejor evidencia científica a la decisión clínica. A pesar de ello, en diversos estudios se ha objetivado una alta variabilidad en el manejo “real” de los pacientes con NAC, algo que puede tener consecuencias en su evolución<sup>2</sup>. Así, se ha comprobado que el cumplimiento de las recomendaciones establecidas en dichas guías se asocia con una disminución de la mortalidad<sup>3</sup>.

En los últimos años se han producido avances importantes relacionados con la NAC, entre los que se incluyen nuevos datos epidemiológicos, cambios en los patrones de resistencia de los patógenos responsables e incorporación a su arsenal terapéutico de nuevos agentes antimicrobianos que no existían en el momento de redactar las normativas de referencia previas<sup>4</sup>. Como consecuencia de ello, se ha planteado la necesidad de actualizar los conocimientos en esta patología. Fruto de ello, ha surgido la iniciativa de crear un documento que unifique los criterios de 2 sociedades vinculadas en el manejo de esta enfermedad, la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) y la Sociedad Madrileña de Microbiología Clínica (SMMC). Para ello se ha contado con la colaboración de miembros de ambas sociedades con reconocida experiencia en el terreno de las infecciones respiratorias.

La realización de un nuevo documento sobre la neumonía adquirida en la comunidad va a permitir que los profesionales implicados en el manejo de esta enfermedad puedan disponer de una herramienta indispensable para asegurar que sus pacientes reciban unos cuidados basados en los conocimientos científicos más actuales. Además de ello, puede contribuir a estimular la investigación en algunos aspectos que no están suficientemente aclarados y puede servir de base para el desarrollo de futuras guías clínicas y de protocolos de actuación adaptados a cada centro de atención u hospital.

### 2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa importante de hospitalización y muerte. La incidencia en España está entre 2 y 10 casos por 1.000 habitantes/año<sup>5</sup>. Hasta el 80% de los pacientes con NAC se tratan ambulatoriamente y en estos casos la mortalidad es generalmente menor del 1%. El resto de los pacientes requieren hospitalización y la mortalidad en ellos oscila entre el 12 y el 36%, siendo esta última cifra para los que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Asimismo, la población es cada vez más anciana, siendo mayor el número de personas con comorbilidades y el de enfermos inmunodeprimidos. Como consecuencia de ello, es de prever que el número de casos de NAC aumente en el futuro.

La mayoría de estudios de etiología de la NAC se han realizado en pacientes hospitalizados. Sin embargo, la población hospitalaria difiere de la atendida en el ámbito extrahospitalario, tanto por corresponder en gran medida a individuos mayores de 65 años como por presentar enfermedades concomitantes y/o tratamientos crónicos<sup>6</sup>. La comparación de las frecuencias relativas de implicación de los distintos microorganismos no es fácil, ya que ha de valorarse el tipo de muestra utilizada para el diagnóstico, la sensibilidad y especificidad de las pruebas microbiológicas usadas en cada caso, así como los criterios con que se interpretaron. Esto hace que en los diferentes estudios existan algunos agentes etiológicos que estén subestimados o sobreestimados.

Aunque el neumococo es el principal agente causal en casi todos los casos, en las NAC que no requieren hospitalización la proporción de microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* [antes *Chlamydia pneumoniae*], entre otros), es claramente mayor que en las que precisan ingreso hospitalario<sup>7,8</sup>. El conocimiento de los agentes que causan NAC con más probabilidad en cada caso es importante a la hora de instaurar un tratamiento antibiótico empírico racional.

La proporción de casos con un diagnóstico etiológico no suele pasar del 50-60% en la mayoría de los estudios prospectivos. Esto es en el mejor de los casos ya que, cuando se analiza la situación de cada día, fuera del contexto de estudios, este porcentaje es considerablemente menor, oscilando entre el 6 y el 25%<sup>9</sup>.

**TABLA I.** Frecuencia relativa de los microorganismos más importantes causantes de NAC según el lugar de tratamiento.

	Ambulatorio	Hospital
<b>Bacterias</b>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++++	++++
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	++
Especies de <i>Legionella</i>	+	+
Bacilos gramnegativos*	-/+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-/+	+
<b>Microorganismos "atípicos"</b>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+++	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	++	+
<b>Virus**</b>	++	+

\*Incluyen enterobacterias (principalmente, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) y *Pseudomonas aeruginosa*. \*\*Los más frecuentes son: *virus influenza A* y *virus influenza B*.

Aunque muchos microorganismos se han asociado con NAC, sólo unos pocos causan la mayor parte de los casos. Existen diferencias en la frecuencia de los distintos patógenos según la NAC se trate en el medio extrahospitalario (NAC leve) o en el hospital (Tabla I)<sup>9-11</sup>. En la tabla II se muestran las variables que pueden influir en el espectro etiológico de la NAC.

## 2.1. Neumonías bacterianas

### *Neumococo*

En casi todos los casos el patógeno predominante es *Streptococcus pneumoniae*, aunque su porcentaje de implicación varía ampliamente (10% a 50% de los estudios positivos), lo que probablemente refleja diferencias metodológicas. Asimismo, el neumococo es la causa de dos de cada tres NAC con bacteriemia<sup>5,9</sup>.

La implicación del neumococo puede estar infravalorada ya que un alto porcentaje de pacientes ha recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso. En un estudio realizado en España se constató que muchos pacientes hospitalizados con NAC sin diagnóstico etiológico por las técnicas habituales tenían en realidad neumonía neumocócica<sup>12</sup>. Para demostrarlo se emplearon técnicas de detección más sensibles (PCR para diversos patógenos) y muestras conseguidas por procedimientos poco habituales (parénquima pulmonar obtenido por aspiración transtorácica). Hay que resaltar que en esta serie el neumococo representaba un tercio de los casos no diagnosticados por métodos convencionales y que, tras aplicar métodos moleculares, pasó de ser la tercera causa en frecuencia de NAC (17% de los casos) a la primera (30% de los casos).

Como factores de riesgo significativos de neumonía neumocócica se han identificado los siguientes: edad avanzada, malnutrición, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad crónica renal o hepática, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular<sup>6,9</sup>.

### *Legionella*

La importancia de *Legionella* como causa de NAC, fuera de brotes epidémicos, varía ampliamente entre diferentes áreas geográficas y oscila entre el 2% y el 30%, aunque en la mayoría de las series se sitúa entre el 2% y el 6%<sup>5,11</sup>. Los porcentajes más elevados se aprecian en algunas zonas determinadas o en aquellos

**TABLA II.** Variables que pueden influir en el espectro etiológico de la NAC.

- Población
- Edad
- Inmunodepresión:
- Corticoterapia prolongada
- Trasplante
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Neutropenia
- Comorbilidades
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Neoplasia
- Cardiopatía
- Diabetes mellitus
- Otras
- Alcoholismo
- Alteración del nivel de conciencia
- Lugar geográfico
- Gravedad (lugar de tratamiento)
- Leve (ambulatorio)
- Moderada (hospitalización)
- Grave (unidad de cuidados intensivos)
- Métodos microbiológicos
- Interpretación de resultados microbiológicos

estudios en los que se han empleado técnicas microbiológicas más sensibles. Es posible, incluso, que en una misma área la incidencia de patógenos relacionados con el medio ambiente varíe por cambios relevantes en las condiciones ambientales. Por otra parte, hay que tener en cuenta que *Legionella* es una de las tres causas más frecuentes de NAC que requiere ingreso en una UCI.

Aunque existen muchas especies de *Legionella*, más del 90% de los casos están causados por *Legionella pneumophila*, con un 80% a 90% de éstos debidos al serogrupo 1. Entre los factores de riesgo de neumonía por *Legionella* se encuentran el tabaquismo, las enfermedades crónicas pulmonares y la inmunodepresión.

### *Haemophilus influenzae*

Se estima que es causa del 3 al 15% de los casos de NAC. La mayoría de los aislados no son tipificables<sup>11</sup>. La incidencia verdadera puede ser algo mayor, por las dificultades que tiene visualizar este microorganismo en la tinción de Gram del esputo y aislarlo en el contexto de microbiota mixta de colonización.

### Bacilos gramnegativos (BGN) entéricos y *Pseudomonas aeruginosa*

En pacientes hospitalizados con NAC hasta el 11% (2 al 11%) tienen como agente causal bacilos gramnegativos (BGN) entéricos o *Pseudomonas aeruginosa*<sup>6,7</sup>. Este último microorganismo supone dos tercios de estos casos. Hay que tener en cuenta que, cuanto mayor sea la gravedad de la NAC, mayor es la frecuencia de BGN (incluyendo *P. aeruginosa*). Así, en pacientes con neumonía leve, la implicación de estos microorganismos es rara.

Los factores predictores independientes de NAC por BGN incluyen los siguientes: probable aspiración, ingreso previo en hospital, tratamiento antibiótico previo y comorbilidad pulmonar. Entre los factores predictores independientes de NAC por *P. aeruginosa* se encuentran el ingreso previo en hospital y la comorbilidad pulmonar.

### *Staphylococcus aureus*

Causa el 2 al 5% de los casos de NAC que ingresan en el hospital, en general graves, sobre todo en ancianos y en pacientes con gripe<sup>11</sup>. Cuanto mayor es la gravedad de la NAC, más frecuente es la presencia de *S. aureus*. Además de la infección vírica, en particular por el virus de la gripe, se han descrito otros factores de riesgo para la infección de este microorganismo, como la diabetes, la cardiopatía o el fallo renal.

### *Moraxella catarrhalis*

Se ha identificado como causa de NAC, con una incidencia baja, pero puede ser importante en ancianos con EPOC y en algunos inmunodeprimidos<sup>11</sup>.

## 2.2. Neumonías atípicas

La frecuencia global de los microorganismos llamados atípicos varía según los métodos diagnósticos y las interpretaciones de los resultados de éstos. En muchos casos de infección por clamidias o *M. pneumoniae* se observa, además, la presencia de un patógeno bacteriano típico (neumococo u otro), lo que ha llevado a plantear cuál es el verdadero papel de los microorganismos atípicos<sup>13</sup>.

### *Mycoplasma pneumoniae*

Datos recientes sugieren que es un agente etiológico de NAC en adultos que requiere ingreso hospitalario (1 al 5%) y no sólo en niños y adultos jóvenes<sup>11</sup>. Pero, sobre todo, tiene un papel (entre el 3 y el 30%) en paciente ambulatorios menores de 45 años. Por razones no bien establecidas, causa brotes epidémicos cada 3 a 6 años.

### *Chlamydomphila pneumoniae*

Se ha reconocido desde los años 80 como una causa importante de NAC (5 al 20% de los casos), aunque muchas veces asociada a otro patógeno, principalmente neumococo. La mayoría de los casos son leves y la mortalidad baja. La reinfección es común<sup>11,13</sup>.

### *Coxiella burnetti*

En general es causa poco frecuente de NAC. En algunas zonas del norte de España, esencialmente en el País Vasco, era responsable de cerca del 20% de los casos de NAC, aunque con una variación estacional muy importante (el 90% de los casos ocurrían de enero a junio)<sup>14</sup>. Se presenta sobre todo en varones de 20 a 40 años de edad.

### *Chlamydomphila psittaci*

Es una causa poco frecuente de NAC. Tradicionalmente se ha relacionado con la exposición a aves, exóticas y de corral, o a otros animales. Sin embargo, alrededor del 25% de los pacientes no tiene antecedentes de exposición a animales<sup>15</sup>.

## 2.3. Neumonías víricas

El porcentaje de virus oscila entre el 5% y el 20% de los casos en la mayoría de las series<sup>16</sup>. Los virus influenza A e influenza B son los más frecuentes e importantes en términos de morbilidad y mortalidad. Otros virus causantes de NAC son el parainfluenza y, más raramente, adenovirus y virus respiratorio sincitial. En un estudio reciente de NAC en adultos inmunocompetentes ingresados en un hospital español se identificó un virus en el 18% de los casos, aunque sólo en el 9% era el único agente causal. En dos tercios de los casos se trataba de virus influenza (A o B).

**TABLA III.** Criterios diagnósticos de la neumonía neumocócica\*.

- Fiebre de comienzo súbito con escalofríos
- Dolor torácico de características pleuríticas (dolor en punta de costado)
- Semiología de condensación (auscultación de un soplo tubárico)
- Expectoración purulenta o herrumbrosa
- Presencia de herpes labial
- Radiografía de tórax con condensación lobar y broncograma aéreo
- Recuento de leucocitos mayor de 10.000 o menor de 4.000/ml

\*La presencia de 3 o más criterios indica una alta probabilidad de padecer una neumonía neumocócica.

## 2.4. Neumonías por aspiración

En muchas series la neumonía por aspiración supone entre el 5% y el 10% de las NAC. La neumonía por aspiración puede producirse en ancianos, personas en residencias para crónicos (sobre todo aquellos con problemas neurológicos), pacientes durante la fase aguda del accidente cerebrovascular y enfermos con demencia<sup>17</sup>.

Los microorganismos implicados están principalmente entre los que colonizan la cavidad orofaríngea, como anaerobios (especies de *Bacteroides*, especies de *Porphyromonas*, *Prevotella melaninogenica*, especies de *Fusobacterium* y cocos grampositivos anaerobios) y facultativos (especies de *Streptococcus* distintas de neumococo).

## 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

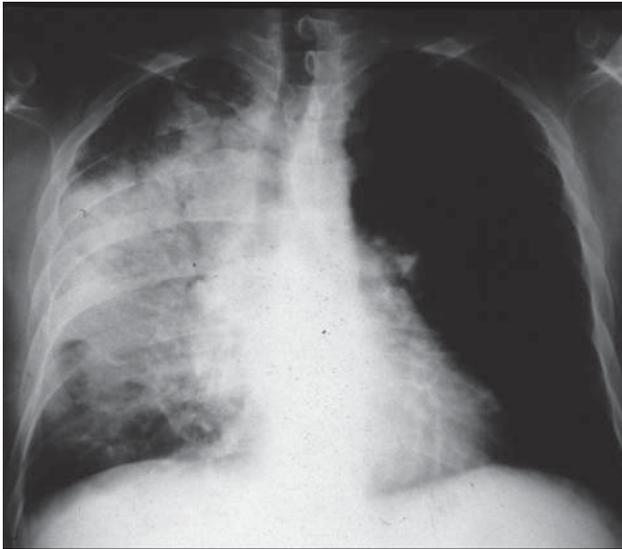
### 3.1. Manifestaciones clínicas

Es difícil establecer el diagnóstico de neumonía si no existe una combinación de datos en la anamnesis o hallazgos semiológicos en la exploración que permitan detectar su presencia con fiabilidad. No obstante, hay que tener en cuenta que la radiografía de tórax es el procedimiento de referencia para establecer el diagnóstico de esta enfermedad.

Clínicamente, la neumonía se caracteriza por la presencia de fiebre, afectación del estado general y un conjunto de síntomas diversos, entre los que se incluyen la tos, la expectoración, la disnea y el dolor torácico. La presentación clínica varía considerablemente de unos pacientes a otros. Así, por ejemplo, los jóvenes suelen presentar cuadros agudos y floridos. Los ancianos, en contraposición, pueden tener cuadros más insidiosos, con alteración del nivel de conciencia y síntomas diversos (incontinencia urinaria, caídas, desconexión del medio, etc.).

La diferenciación de la NAC en típica o atípica según su curso clínico puede ayudar en el diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas. El comienzo brusco, con fiebre elevada y escalofríos, la presencia de herpes labial (30%), la tos productiva con disnea y dolor pleurítico y determinados hallazgos exploratorios (matidez a la percusión, crepitantes, soplo bronquial, etc.) son datos característicos de la NAC típica (Tabla III). Por el contrario, la NAC atípica se presenta con un curso más insidioso, con febrícula sin escalofríos, disnea, tos con expectoración escasa sin dolor pleurítico y diversas alteraciones extrapulmonares (de origen digestivo, neurológico, etc.). Estos síntomas suelen coexistir con una exploración física más anodina, predominando en la NAC atípica la disociación clínico-radiológica.

En la exploración física pueden apreciarse signos de hipertermia, taquicardia y taquipnea. En la auscultación pulmonar pre-



**Figura 1.** Radiografía de tórax postero-anterior con presencia de una condensación alveolar en el hemitórax derecho, afectación multilobar y broncograma aéreo.

dominan los signos de consolidación pulmonar, estertores crepitantes húmedos, matidez a la percusión, egofonía, soplo tubárico, aumento de las vibraciones vocales, etc. En los casos en los que existe derrame pleural puede apreciarse en la exploración una disminución del murmullo vesicular, matidez a la percusión o roce pleural. Sin embargo, todos estos hallazgos pueden estar ausentes en dos tercios de los casos de NAC, no sólo en los cuadros más leves, sino también en los que precisan ingreso hospitalario<sup>4,18,19</sup>.

### 3.2. Manifestaciones radiológicas

La mayoría de los autores aceptan que para el diagnóstico de neumonía es imprescindible la realización de una radiografía de tórax posteroanterior y lateral. Esta exploración permite, además de establecer el diagnóstico, valorar la localización y el grado de extensión de la neumonía. También ayuda a detectar posibles complicaciones (derrame pleural, cavitación, etc.), o la existencia de otras patologías asociadas (insuficiencia cardíaca, EPOC, neoplasias pulmonares, etc.). Por otra parte, la realización secuencial de radiografías de tórax permite conocer la evolución y comprobar la resolución definitiva del proceso. Las principales limitaciones son su escasa especificidad para diferenciar neumonías de otras patologías (insuficiencia cardíaca, TEP, etc.) y su reducida sensibilidad ante infiltrados pulmonares de pequeño tamaño, sólo visibles en la tomografía computarizada (TC) torácica.

Los patrones radiológicos en la radiografía de tórax ayudan poco en el diagnóstico etiológico de la neumonía. Este hecho se ha puesto en particular de manifiesto con la reciente pandemia del virus influenza (H1N1) 2009. En los pacientes graves, la presentación radiológica pulmonar era similar a la de una neumonía bacteriana. Entre las manifestaciones radiológicas que pueden observarse se encuentran la consolidación alveolar (broncograma y alveolograma aéreo), el patrón intersticial (característico de virus, microorganismos atípicos, etc.) y formas mixtas (Fig. 1). El derrame pleural puede observarse en más de un tercio de los casos. La afectación de más de dos lóbulos o la afectación bilateral, la presencia de derrame pleural o la cavitación son signos indicativos de gravedad y de ingreso hospitalario.

La resolución radiológica es posterior a la curación clínica. Incluso pueden observarse resoluciones más tarde de la 8 semana del diagnóstico. En cualquier caso, siempre es aconsejable confirmar la curación radiológica de una NAC. Hay que tener en cuenta que las neumonías producidas por patógenos atípicos (*Mycoplasma*, *Coxiella*, etc.) tienen una resolución radiológica más rápida que las de curso típico. Sin embargo, es más lenta en pacientes ancianos o cuando la afectación es multilobar y extensa. En pacientes con NAC por *Legionella* o en casos de neumonía bacteriémica por neumococo, la resolución radiológica es muy tardía en relación con la curación clínica.

La NAC precisa, por lo tanto, de un seguimiento evolutivo y de la realización de controles radiológicos si existe empeoramiento o complicaciones. En la práctica clínica suele realizarse un control radiológico en el momento del alta hospitalaria y entre las 4 a 6 semanas del diagnóstico. En pacientes fumadores, la NAC obliga a realizar un seguimiento evolutivo al coexistir con otras patologías respiratorias, como el cáncer de pulmón, hasta en un 17% de los casos<sup>4,18,19</sup>.

## 4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El número de microorganismos patógenos implicados en la etiología de la NAC y sus diferentes sensibilidades a los antimicrobianos supone un enorme reto para el diagnóstico microbiológico. *S. pneumoniae* es el principal causante de NAC, tanto por el número elevado de casos que origina, como por su gravedad; también es el causante de la mayoría de muertes<sup>2,11</sup>. La diferenciación de la neumonía por *S. pneumoniae* y la producida por bacterias atípicas es esencial para la correcta toma de decisiones con respecto al tratamiento antimicrobiano.

Los estudios microbiológicos para establecer la etiología de la neumonía tienen importancia, no sólo por sus implicaciones terapéuticas, sino también por la información epidemiológica que aportan, fundamental para el diseño de estrategias preventivas. Su realización depende en gran medida de la gravedad estimada y, por lo tanto, de si el manejo del paciente va a ser ambulatorio u hospitalario. Asimismo, tiene relación con la dificultad para orientar el caso y la presencia o ausencia de complicaciones. Sin embargo, la práctica de estos estudios tiene muchas limitaciones, por lo que no suelen realizarse habitualmente. Con frecuencia presentan falsos negativos y en numerosas ocasiones no son lo suficientemente específicos.

### 4.1. ¿Qué técnicas utilizar?

Las exploraciones a solicitar dependerán de la gravedad del paciente y los factores de riesgo (Tabla IV):

- Hemocultivos (pretratamiento con antimicrobianos).
- Exámenes de esputo para tinción y cultivo (pretratamiento), si el paciente expectora.
- Antigenurias para *S. pneumoniae* y/o *L. pneumophila*.
- Otros cultivos.
- Detección de antígenos víricos.
- Serología (suero en fase aguda y en fase de convalecencia).
- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAANs).

#### *Hemocultivos pretratamiento*

Tienen una baja sensibilidad pero una elevada especificidad, de manera que un resultado positivo (excluyendo los posibles contaminantes, generalmente durante la toma de muestra) permite establecer el diagnóstico definitivo<sup>20</sup>. Los resultados positivos para

**TABLA IV.** Indicaciones de los estudios diagnósticos en pacientes con neumonías e ingreso hospitalario.

	Hemocultivo	Cultivo de esputo	AU <i>Legionella</i>	AU Neumococo	Otros
Ingreso en UCI	X	X	X	X	X <sup>a</sup>
Fallo del tratamiento empírico en pacientes no ingresados		X	X	X	
Infiltrados cavitarios	X	X			X <sup>b</sup>
Leucopenia	X			X	
Alcoholismo	X	X	X	X	
Cirrosis hepática	X			X	
EPOC		X			
Asplenia (anatómica o funcional)	X			X	
Viaje reciente (2 semanas)			X		X <sup>c</sup>
AU <i>Legionella</i> positivo		X <sup>d</sup>	-----		
AU Neumococo positivo	X	X		-----	
Derrame pleural	X	X	X	X	X <sup>e</sup>

AU: antígeno urinario.  
<sup>a</sup>Aspirado endotraqueal si está intubado; lavado broncoalveolar (LBA); <sup>b</sup>Cultivo de hongos y cultivo para micobacterias; <sup>c</sup>Antecedentes del viaje, de exposición a animales, tabaquismo, otros; <sup>d</sup>Medio selectivo para *Legionella*; <sup>e</sup>Cultivo de líquido pleural.

un probable patógeno se sitúan entre el 5% y el 14% de los casos en distintas series de pacientes no seleccionados hospitalizados con NAC. La bacteria aislada con mayor frecuencia es *S. pneumoniae*<sup>21</sup>.

Las indicaciones de realización de hemocultivos son<sup>21</sup>:

- NAC grave. Estos pacientes tienen una mayor posibilidad de estar infectados por *S. aureus*, *P. aeruginosa* y otros BGN.
- Presencia de algunos factores del paciente, tales como asplenia, déficit de uno o varios factores del complemento, leucopenia o hepatopatía crónica.

Entre las ventajas e inconvenientes de esta prueba se encuentran las siguientes:

- Ventajas: buena especificidad.
- Inconvenientes: baja sensibilidad, resultado disponible en 24 horas, como mínimo.

#### Estudios de esputo para tinción de Gram y cultivo, pretratamiento

No todos los pacientes con NAC son capaces de expectorar. El esputo obtenido por expectoración espontánea debe ser el resultado de un golpe de tos profunda y contener secreciones purulentas representativas del tracto respiratorio inferior. Deben desecharse los esputos compuestos por saliva o secreciones nasofaríngeas.

La tinción de Gram se utiliza para establecer los criterios de calidad del esputo (un esputo purulento tendrá menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos polimorfonucleares, x100 aumentos), y para determinar (x1.000 aumentos), si es posible, el morfotipo bacteriano causante de NAC. La correlación, en un esputo purulento, entre la presencia de cocos Gram positivos o BGN en la tinción de Gram con el cultivo de esputo no tiene una buena sensibilidad; sin embargo, presenta una buena especificidad para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. En un estudio reciente, en el que se evaluaron pacientes con NAC que recogieron muestras de esputo de buena calidad y que no habían recibido tratamiento antibiótico previo, la tinción de Gram se correlacionó con el cultivo en el 23% de los casos<sup>22</sup>.

Entre las ventajas e inconvenientes de la tinción de Gram se encuentran las siguientes:

- Ventajas: es una técnica rápida y específica en el caso de disponer de muestras de esputo de buena calidad.

- Inconvenientes: muchos pacientes tienen dificultad para expectorar, la interpretación es subjetiva y existe variabilidad intra e interobservador.

Con respecto al cultivo del esputo, hay que precisar que sólo se deben sembrar aquellos esputos purulentos que cumplen criterios de buena calidad. A diferencia de los cultivos de muestras obtenidas mediante broncoscopia, no existen criterios claros y aceptados de la utilidad de precisar el recuento de microorganismos en el esputo. Como regla general, y con muchos interrogantes, sólo se tendrán en consideración, como posibles/probables patógenos, aquellos cuyo recuento bacteriano sea  $\geq 10^5$  ufc/ml<sup>20</sup>, aunque hay autores que proponen recuentos más elevados ( $10^6$  o  $10^7$  ufc/ml)<sup>22</sup>. Hay que evaluar con precaución la presencia de BGN ya que, con frecuencia, colonizan el tracto respiratorio de ancianos o pacientes con tratamiento antibiótico<sup>20</sup>.

El cultivo de esputo es importante ante la sospecha de una neumonía necrotizante causada por *S. aureus*, ya que presenta una elevada mortalidad. Un esputo de calidad sin crecimiento de este patógeno constituye una evidencia importante contra esta etiología<sup>21</sup>. Por otra parte, cuando exista sospecha de neumonía por *Legionella* spp, deben incluirse medios de cultivo específicos para este patógenos (agar BCYE). El crecimiento de *Legionella* spp. proporciona un diagnóstico definitivo, ya que este microorganismo no coloniza el tracto respiratorio inferior<sup>23</sup>.

Entre las ventajas e inconvenientes del cultivo de esputo se encuentran las siguientes:

- Ventajas: permite obtener el aislamiento y disponer de la sensibilidad antibiótica del probable patógeno causante de NAC.
- Inconvenientes: existen pacientes con dificultad para expectorar, la calidad del esputo puede no ser adecuada, el tiempo hasta que se obtienen los resultados es de, al menos, 48 horas desde que se inicia la siembra.

El esputo inducido, obtenido por la inhalación de CINA al 3% mediante un nebulizador ultrasónico, tiene su principal indicación para la detección de *Pneumocystis jirovecii* y *Mycobacterium tuberculosis*. Para el resto de los microorganismos, su utilidad es dudosa<sup>24</sup>.

#### Antigenuria de *Streptococcus pneumoniae*

Es una técnica inmunocromatográfica que detecta el polisacárido C de *S. pneumoniae*, común a todos los serotipos de este

microorganismo. También está presente en *Streptococcus mitis* y *Streptococcus oralis*. La sensibilidad en pacientes adultos sin bacteriemia oscila entre el 50% y el 80% de los casos (entre el 75% y el 85% cuando existe bacteriemia); la especificidad es superior al 95%<sup>20,25</sup>. En adultos sin síntomas respiratorios, los falsos positivos son del 0,6% y del 8% en individuos adultos colonizados por *S. pneumoniae* en la nasofaringe<sup>20</sup>. En sujetos adultos no se recomienda la utilización de esta prueba en los 5 días siguientes a la vacunación neumocócica, por la posibilidad de obtener resultados erróneos<sup>25</sup>. Al contrario que el cultivo, el resultado de esta prueba pueden permanecer positivo, al menos, 7 días durante el tratamiento antibiótico.

Entre las ventajas e inconvenientes de esta determinación se encuentran las siguientes:

- Ventajas: rapidez, buena especificidad, resultado positivo a pesar del tratamiento antibiótico previo.
- Inconvenientes: no puede ser utilizado para excluir una neumonía neumocócica por su variable/escasa sensibilidad.

### Antigenuria de *Legionella pneumophila*

La detección del antígeno soluble de *L. pneumophila* serogrupo 1 en orina puede realizarse por ELISA y por inmunocromatografía, ambas con similares sensibilidad y especificidad<sup>23</sup>. La inmunocromatografía es muy sencilla y el resultado se obtiene en 20 minutos. La detección del antígeno urinario tiene una sensibilidad, dependiendo del equipo comercial, de entre el 70% y el 100% y la especificidad es  $\geq 95\%$ . La sensibilidad puede incrementarse concentrando la muestra de orina antes del test<sup>26</sup>.

La antigenuria de *Legionella* es positiva desde el primer día después del comienzo de los síntomas y persiste durante días a semanas. Entre las ventajas e inconvenientes de esta prueba se encuentran las siguientes:

- Ventajas: rapidez, especificidad, resultado positivo después del tratamiento.
- Inconvenientes: sólo detecta *L. pneumophila* serogrupo 1.

### Otros cultivos

A los pacientes con derrame pleural se les debe practicar, siempre que sea posible, una toracocentesis para extraer líquido y realizar tinción de Gram y cultivo de bacterias aerobias y anaerobias. Un cultivo positivo proporciona un diagnóstico definitivo de la NAC<sup>20,27</sup>.

El cultivo de muestras obtenidas por broncoscopia (lavado broncoalveolar –BAL– y catéter protegido –PSB–) presenta un buen rendimiento, así como unas buenas sensibilidad y especificidad. Sin embargo, por la posibilidad de obtener falsos positivos, está indicado realizar en estos casos cultivos cuantitativos. Se consideran positivos los aislamientos  $\geq 10^4$  ufc/ml en BAL y  $\geq 10^3$  en PSB. Ambos parámetros están influenciados por el tratamiento antibiótico previo, que puede disminuir e incluso negativizar la presencia de microorganismos patógenos. Estas técnicas están indicadas en pacientes inmunocomprometidos, enfermos con neumonías graves/muy graves y aquellos que no responden al tratamiento<sup>4,20,21</sup>.

### Detección de antígenos víricos

En los últimos años, los virus respiratorios se han revelado como agentes potenciales de NAC en adultos. El virus influenza A y el virus respiratorio sincitial (VRS) son los agentes causales más frecuentes de neumonía vírica, seguidos por el adenovirus,

los virus parainfluenza tipos 1, 2 y 3 y el virus influenza B. Su incidencia suele estar influenciada por la edad del paciente<sup>28</sup>.

Los antígenos víricos pueden ser detectados en secreciones respiratorias por inmunofluorescencia o enzimoimmunoanálisis (EIA). Desafortunadamente, en muchas de estas pruebas se precisa una carga vírica relativamente elevada para generar resultados positivos. Además, estas técnicas son menos sensibles en los adultos. Últimamente se han desarrollado métodos inmunocromatográficos para detectar VRS, adenovirus y virus influenza. Son métodos rápidos y sencillos, pero tienen una baja sensibilidad en los adultos<sup>28</sup>. En caso de que sea preciso, deben confirmarse por técnicas de microbiología molecular, basadas en la implicación del material genético del virus.

Para el virus de la gripe se utilizan técnicas basadas en inmunofluorescencia o inmunocromatografía. La inmunocromatografía, en general, tiene una sensibilidad del 50 al 70% y una especificidad cercana al 100%. Existen pruebas que diferencian entre los virus de influenza A y B. La inmunofluorescencia directa (IFD) tiene mejor sensibilidad (entre el 85% y el 95% de los casos) y puede detectar subtipos animales (H5N1)<sup>20,21</sup>.

### Serología

Es la técnica estándar para el diagnóstico de neumonías atípicas, incluyendo *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *Legionella* spp. (no en *L. pneumophila* serogrupo 1); además de otras menos frecuentes, como *C. psittaci* y *C. burnetti*, esta última más prevalente en el norte de España. Para su realización se utilizan 2 muestras de suero, una en la fase aguda y otra en la fase de convalecencia, 2 ó 3 semanas después.

En el caso de *L. pneumophila*, los anticuerpos producidos en respuesta a la infección son una mezcla de IgA, IgM e IgG y las pruebas deben detectar todos los tipos para mantener una sensibilidad aceptable. La titulación de IgM no sirve como marcador de infección aguda ya que puede persistir durante un periodo largo de tiempo. La seroconversión puede tardar varias semanas. El método de referencia es la inmunofluorescencia indirecta (IFI)<sup>23</sup>.

En la infección por *M. pneumoniae*, un título elevado de IgM por EIA o fijación de complemento puede establecer un diagnóstico probable de etiología por micoplasma. Los niveles de IgM  $\geq 1/16$  para *C. pneumoniae* o *C. psittaci* detectados por inmunofluorescencia (MIF) pueden usarse para establecer un diagnóstico probable de infección por *Chlamydomphila*<sup>20,29</sup>. En el caso de *C. pneumoniae* existen problemas de falsos positivos y falsos negativos con la MIF, atribuidos a la cinética de aparición de IgM e IgG, según sea una infección primaria o una reinfección<sup>27</sup>, y a la ausencia de métodos estandarizados<sup>29</sup>.

### Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) o técnicas moleculares

Se trata de técnicas en desarrollo durante los últimos años para detectar patógenos respiratorios. Demuestran la presencia de microorganismos patógenos por medio de la identificación de fragmentos de ADN específicos que se encuentran en muestras clínicas (esputo, sangre, líquido pleural y orina). Se han desarrollado diferentes TAAN, como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), con varias modificaciones: desde la PCR convencional, la PCR anidada, o la PCR multiplex para la detección conjunta de varios patógenos, a la más reciente PCR-RT (PCR en tiempo real). La PCR-RT aporta varias ventajas: la posibilidad de cuantificar la carga bacteriana, junto a una mayor rapidez, sensibilidad y menor

riesgo de contaminaciones. Puede llegar a tener una sensibilidad del 98% siempre que la toma de muestra sea adecuada<sup>30</sup>.

En el diagnóstico de las NAC neumocócicas, los métodos moleculares siguen estando esencialmente en el campo de la investigación. Su valoración es difícil debido a la falta de un método de referencia diagnóstica. Los mejores resultados se han obtenido a partir de muestras estériles. Aunque los resultados preliminares indican que la PCR-RT tiene potencial para diferenciar entre colonización e infección neumocócica en muestras respiratorias, faltan estudios para establecer su verdadera utilidad clínica<sup>30</sup>.

En las infecciones por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, la principal ventaja de los métodos de amplificación es que permiten demostrar su presencia en la fase aguda, cuando la respuesta serológica es mínima, en pacientes de cualquier edad y condición, con primoinfección o reinfección. Sin embargo, estos microorganismos pueden colonizar el tracto respiratorio de personas sanas y persisten en el tracto respiratorio de forma prolongada después de una infección aguda<sup>20</sup>.

No se han desarrollado todavía métodos moleculares de rendimiento satisfactorio para detectar *C. burnetti* durante la infección aguda. Los métodos moleculares utilizados para el diagnóstico de la legionelosis han demostrado unas elevadas sensibilidad y especificidad<sup>30</sup>. Sin embargo, el valor del diagnóstico de legionelosis por TAAAN todavía tiene que establecerse, lo que cobra más importancia si cabe, dado que ya se están comercializando numerosas técnicas. ¿Qué aportarán las TAAAN en relación con el antígeno urinario? Debido a su mayor coste económico, el empleo de métodos moleculares debe quedar limitado en la actualidad a pacientes con neumonías graves.

#### 4.2. ¿Cuándo y a quién se aconseja investigar la etiología de NAC?

Existen diferentes circunstancias en las que está indicado realizar un estudio etiológico de la NAC. Entre las más importantes, destacan:

- Cuando se sospecha un agente patógeno, en base a datos clínicos y epidemiológicos, cuya sensibilidad antibiótica no está incluida en el tratamiento empírico estándar.
- Ante repercusiones epidemiológicas, como ha sucedido con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), la gripe pandémica por (H1N1) 2009, la gripe aviar, posibles brotes por *Legionella* o agentes asociados a bioterrorismo.
- En casos de sospecha de tuberculosis.
- Cuando la historia previa del paciente (viajes, exposición a animales, alcoholismo, adicción a drogas por vía parenteral –ADVP–, comorbilidad, etc.), haga sospechar la existencia de un agente etiológico no habitual.
- Si existe una epidemia de neumonía causada por agentes patógenos que no son endémicos en el área.
- En estudios diseñados para conocer la sensibilidad antibiótica de las bacterias implicadas en la etiología.
- En presencia de criterios de ingreso hospitalario<sup>21</sup>.

#### 4.3. ¿Qué estudios deben realizarse para investigar la etiología de la NAC?

- NAC de tratamiento ambulatorio.** La realización de pruebas de diagnóstico es opcional en estos pacientes y es poco frecuente. En general, no se recomiendan<sup>4,21,31</sup>. En estos casos se debería iniciar el tratamiento antibiótico sin más preámbulos. Sin embargo, hay autores que recomiendan obtener una

muestra de esputo para realizar una tinción de Gram, que puede ser útil en la orientación diagnóstica inicial<sup>23,24</sup>.

- NAC con criterios de ingreso hospitalario en planta.** Entre las pruebas que pueden solicitarse se encuentran las siguientes: hemocultivos pretratamiento; esputos (si el paciente expectora) para proceder a una tinción de Gram para su valoración y posterior cultivo (también tinción de Ziehl-Nielsen bajo sospecha razonada de tuberculosis); antigenuria de neumococo y/o *Legionella*, después de iniciado el tratamiento, si las tinciones no han sido demostrativas; toracocentesis, siempre que exista derrame pleural significativo, con tinción de Gram y cultivo de bacterias aerobias y anaerobios; virus influenza, parainfluenza y VRS en muestras respiratorias<sup>4,21,31</sup>.
- NAC grave con criterios de ingreso en UCI.** Entre las pruebas que pueden solicitarse se encuentran las siguientes: hemocultivos; tinción de Gram y cultivo de esputo (si el paciente expectora); antigenuria de neumococo y *Legionella*. Cuando el paciente necesite ser intubado, se procederá a realizar un examen directo de las secreciones, así como cultivos cuantitativos de la muestra extraída, ya sea broncoaspirado, cepillado bronquial o lavado broncoalveolar. Ulteriormente podrán solicitarse aquellos estudios serológicos u otras determinaciones que se estimen pertinentes. En casos seleccionados, puede plantearse la realización de una punción transtorácica aspirativa<sup>4,21</sup>.

## 5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y SITIO INICIAL DE ATENCIÓN EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

### 5.1. Introducción

Uno de los elementos esenciales en la valoración y tratamiento de la neumonía es su correcta clasificación, no sólo en función del tipo de huésped, inmunocompetente o inmunocomprometido, o del ámbito de adquisición, nosocomial o comunitaria (NAC), sino, dentro de estas últimas, su clasificación en función de la gravedad y el lugar de atención.

Esta clasificación pronóstica se basa en factores de riesgo y de gravedad (Tabla V), y de ella va a depender el espectro etiológico probable, el pronóstico y la actuación diagnóstica y terapéutica que incluye, como elemento crítico de la valoración, el sitio inicial de atención: la indicación o no de ingreso<sup>4,21,32</sup>. Esta decisión de ingreso es responsable de la mayor parte de los costes atribuibles a la NAC<sup>21</sup>.

### 5.2. Estratificación del riesgo: reglas de predicción de mortalidad

Con los factores de riesgo y de gravedad asociados a mortalidad se han desarrollado reglas clínicas de predicción de mortalidad, estratificando el riesgo en función de los distintos factores pronósticos. Los dos modelos más utilizados son el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>33</sup> y el CURB65<sup>34</sup>. Estas reglas de clasificación pronósticas han demostrado consistencia y reproductibilidad –estimaciones de mortalidad validadas en distintas poblaciones– y mejoran claramente la estimación clínica basal hecha por los médicos.

La clasificación pronóstica de Fine o PSI, elaborada sobre una cohorte grande de pacientes y validada en otra cohorte, asigna una puntuación en función de 20 parámetros. Con esa puntuación se clasifica en uno de cinco estratos, diferenciados por su mortalidad (Tabla VI). Diferentes trabajos posteriores han confirmado la fiabilidad de las predicciones y su valor pronóstico<sup>35,36</sup>. Es especial-

**TABLA V.** Factores de riesgo asociados a una mayor morbimortalidad en la neumonía comunitaria.

- Edad avanzada
- Comorbilidad médica, especialmente enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad neurológica, diabetes mellitus, neoplasia, hepatopatía crónica, etilismo, malnutrición, esplenectomía
- Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto
- Frecuencia cardíaca > 125 lpm
- Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o tensión arterial diastólica < 60 mm Hg
- Temperatura < 35 o  $\geq$  40° C
- Confusión y/o disminución del nivel de conciencia
- Insuficiencia respiratoria (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg o PaCO<sub>2</sub> > 0 mmHg respirando aire ambiente)
- Alteración de la función renal (creatinina > 1,2 mg/dL)
- Hematocrito < 30% o hemoglobina < 9 g/L
- Leucopenia < 4.000 o leucocitosis > 30.000 o neutropenia < 1.000
- Necesidad de intubación y ventilación mecánica
- Evidencia de sepsis o disfunción orgánica manifestada como coagulopatía o acidosis metabólica
- Afectación bilateral o la implicación de más de un lóbulo
- Cavitación o derrame pleural
- Bacteriemia manifestada como hemocultivos positivos

mente útil para detectar pacientes con bajo riesgo de mortalidad, incluso en el ámbito extrahospitalario: un paciente menor de 50 años, sin ninguna de las enfermedades enunciadas en la tabla VI, con estado de conciencia normal y sin alteración importante de signos vitales, puede asignarse al grupo I, de bajo riesgo, sin necesidad de determinaciones analíticas. En el resto de casos, se valoran ciertas determinaciones analíticas señaladas en dicha tabla para clasificar al paciente en los grupos II a V. Esta clasificación pronóstica puede ser orientativa en la valoración de la necesidad de ingreso<sup>21</sup>. Pacientes de bajo riesgo podrían tratarse en domicilio, el grupo III podría tratarse en domicilio o requerir ingreso corto, y los grupos IV y V se tratarían ingresados. Sin embargo, no puede usarse de forma estricta como norma para la indicación de ingreso pues puede infravalorar la gravedad en personas jóvenes y no toma en cuenta los factores socio-personales de cada enfermo.

El modelo **CURB65** (Tabla VII) valora 5 aspectos: confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad > 65 años (de aquí el acrónimo CURB65) y permite estratificar a los pacientes en 5 categorías de gravedad, con probabilidades de muerte entre 0,7%, si tiene cero puntos, al 40% si tienen 4 puntos o más. También puede ser útil para valorar la necesidad de ingreso<sup>21,32</sup>, aunque con las mismas limitaciones descritas para el PSI. Así, se aconseja el ingreso con una puntuación de 2 o más puntos, valorando el ingreso en UCI con valores superiores a 3. La gran ventaja de este modelo es su simplicidad. Incluso hay una versión para uso ambulatorio sin la determinación de urea, denominada **CRB65**<sup>37</sup>, en la que se aconseja ingreso a los pacientes con 1 ó más puntos.

En otros estudios se han propuesto otras reglas de clasificación, que también identifican edad y parámetros de gravedad clínica como hipotensión, acidosis e insuficiencia respiratoria como los factores pronósticos más importantes<sup>38</sup>.

Estas reglas de clasificación en función del pronóstico estiman correctamente la probabilidad de muerte pero no tienen en

**TABLA VI.** Escala pronóstica de Fine (Pneumonia Severity Index o PSI).

Características del enfermo	Puntuación		
Edad	Número de años (-10 en mujeres)		
Adquirida en asilo o residencia	+10		
Enfermedades previas:			
- Enfermedad neoplásica	+30		
- Enfermedad hepática	+20		
- Insuficiencia cardíaca congestiva	+10		
- Accidente cerebro-vascular agudo	+10		
- Enfermedad renal	+10		
Datos de la exploración física:			
- Estado mental alterado	+20		
- Frecuencia respiratoria $\geq$ 30/minuto	+20		
- Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg	+20		
- Temperatura < 35°C ó $\geq$ 40°C	+15		
- Frecuencia cardíaca $\geq$ 125/min	+10		
Datos de laboratorio y radiológicos:			
- pH < 7,35	+30		
- BUN > 30 mg/dl	+20		
- Sodio < 130 mEq/L	+20		
- Glucosa > 250 mg/dl	+10		
- Hematocrito < 30%	+10		
- PO <sub>2</sub> < 60 mmHg o saturación O <sub>2</sub> < 90%	+10		
- Derrame pleural	+10		
Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad	Sitio de atención recomendado
Clase I	*	0,1%	Ambulatorio
Clase II	< 70	0,6%	Ambulatorio
Clase III	71-90	2,8%	Ambulatorio o ingreso corto
Clase IV	91-130	8,2%	Ingreso
Clase V	>130	29,2%	Ingreso. Considerar UCI

*\*Pacientes menores de 50 años que no cumplen ninguno de los predictores de mortalidad, de comorbilidades ni de la exploración física.*

cuenta aspectos esenciales del manejo global de la NAC, como la condición general del paciente, sus enfermedades asociadas, el soporte sociosanitario o datos de gravedad clínicos que aconsejan observación estrecha. Así, la cavitación radiológica, el derrame pleural, los infiltrados bilaterales extensos, la insuficiencia respiratoria o la hipotensión, sobre todo en pacientes jóvenes, mantienen al paciente como de bajo riesgo de muerte, que sería mucho mayor si no fuera tratado en el hospital, a veces intensivamente. Estas reglas, diseñadas para un pronóstico en el momento de la primera consulta, no consideran la correcta antibioterapia y su precocidad, la evolución inicial, el tratamiento de las complicaciones o el nivel de cuidados, factores todos que influyen en la mortalidad<sup>21</sup>. Por todo ello, no deben considerarse reglas de indicación de ingreso sino lo que son, reglas pronósticas.

### 5.3. Indicación de ingreso hospitalario

El riesgo de mortalidad es sólo un elemento en la valoración del lugar de atención. En la mayoría de estudios, un 30-40% de

**TABLA VII.** Escalas pronósticas CURB-65 y CRB-65.

Descripción		Puntuación			
<b>C</b>	Confusión. Desorientación témporo-espacial	1			
<b>U</b>	Urea sérica > 7 mmol/L	1			
<b>R</b>	Frecuencia respiratoria (Respiratory Rate) ≥ 30/min	1			
<b>B</b>	Hipotensión arterial (Low Blood Pressure) Presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg o Presión arterial sistólica < 90 mmHg	1			
<b>65</b>	Edad ≥ 65 años	1			
Grupos de riesgo					
Puntuación CURB-65	Mortalidad	Sitio de atención	Puntuación CRB-65	Mortalidad	Trat. recom.
0	0,7%	Ambulatorio	0	1,2%	Ambulatorio
1	2,1%	Ambulatorio	1-2	8,5%	Ingreso
2	9,2%	Considerar ingreso			
3	14,5%	Ingreso			
3-4	31%	Ingreso. Considerar UCI			
4-5	40%	Ingreso Considerar UCI			

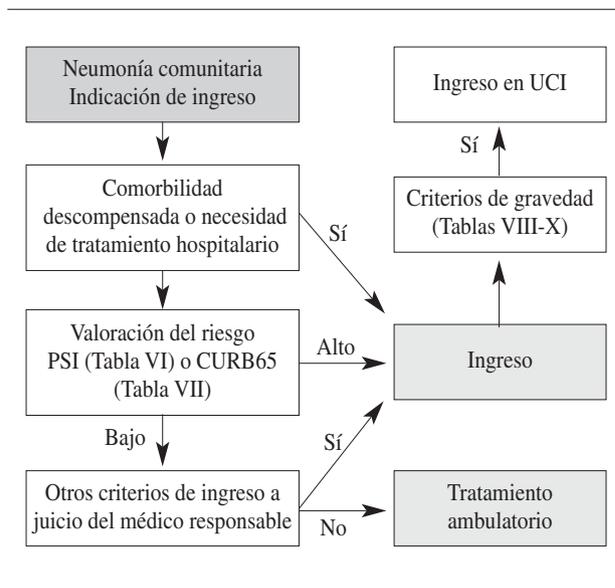
*Trat. recom.: Tratamiento recomendado.*

pacientes con clases de riesgo bajas son ingresados justificadamente<sup>36</sup>. Por tanto, la indicación de ingreso hospitalario se debe hacer en tres pasos (Fig. 2). En primer lugar, hay que considerar si existe alguna condición que comprometa el cuidado en el domicilio, como la insuficiencia respiratoria aguda o crónica, la inestabilidad hemodinámica, la descompensación grave de otra enfermedad, los problemas psiquiátricos o sociales importantes, el etilismo o la incapacidad para la ingesta por vía oral. En segundo lugar, evaluar el pronóstico con una de las escalas, como la de Fine o la CURB65; se tiende a sobreestimar el riesgo y estas reglas ayudan a precisarlo de forma más objetiva. El tercer paso es el juicio clínico del médico responsable sobre las condiciones y salud global del paciente y la idoneidad del tratamiento ambulatorio<sup>21</sup>. La necesidad de ingreso no implica necesariamente la necesidad de tratamiento intravenoso; el tratamiento oral de pacientes ingresados con NAC no grave tiene una eficacia similar, con menor estancia hospitalaria y menor coste<sup>39</sup>.

#### 5.4. Valoración de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

La gravedad de la neumonía también determina el lugar de cuidados dentro del hospital. Hay reglas y recomendaciones para indicar ingreso en UCI, aunque esta indicación depende mucho de la disponibilidad de recursos y de las prácticas locales. Las escalas PSI y CURB65 ya sugerían vigilancia intensiva para las escalas más altas (Tablas VI y VII). En la tabla VIII se muestran los criterios de ingreso en UCI propuestos por el consenso IDSA/ATS de 2007<sup>21</sup>: se considera indicado el ingreso en UCI si existe un criterio mayor o tres menores.

En un estudio realizado en nuestro país<sup>36</sup>, se desarrolla también una regla de clasificación de neumonía grave con 8 variables (Tabla IX), 7 de ellas incluidas en el PSI y que contiene todas las de la escala CURB modificando la edad, mayor de 80 años,



**Figura 2.** Valoración de ingreso hospitalario.

**TABLA VIII.** Escala de gravedad para indicación de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos según las recomendaciones IDSA/ATS\*.

#### Criterios mayores

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva
- Shock que precise fármacos vasopresores

#### Criterios menores

- Frecuencia respiratoria > 30 rpm
- Relación PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 250 mmHg
- Infiltrados multilobares
- Confusión
- Urea (BUN > 20 mg/dl)
- Leucopenia (neutrófilos < 400/μL)
- Trombopenia (plaquetas < 100.000/μL)
- Hipotermia (< 36°C)
- Hipotensión que requiera aporte de líquidos

*Estaría indicado si se cumple un criterio mayor o tres menores.*

y añadiendo acidosis, infiltrados multilobares e insuficiencia respiratoria. Si se cumple un criterio mayor, es decir, hipotensión sostenida o acidosis, o al menos dos de los menores, existe indicación de ingreso en una unidad de alta monitorización o en UCI.

Otro estudio desarrolla una regla predictiva no ya de mortalidad, sino de riesgo de fallo respiratorio subsidiario de ventilación o de uso de fármacos vasopresores, llamada SMART-COP por su acrónimo (Tabla X)<sup>40</sup>. La hipotensión refractaria o *shock*, insuficiencia respiratoria grave, acidosis, infiltrados extensos, confusión, fracaso renal o taquipnea están presentes en la mayoría de estas recomendaciones sobre gravedad de la NAC.

#### 5.5. Papel de los biomarcadores en la estimación del riesgo

En la actualidad se están estudiando determinaciones séricas que miden la magnitud de la respuesta inflamatoria como biomarcadores de enfermedad, de etiología bacteriana y de gravedad. En

**TABLA IX.** Escala de valoración de gravedad de la NAC desarrollada por un grupo español<sup>36</sup>.

Parámetros	Criterio	Puntuación
<b>Mayores:</b>		
- pH arterial	< 7,30	13
- PA sistólica	< 90 mmHg	11
<b>Menores:</b>		
- FR	> 30 rpm	9
- Urea	> 30 mg/dl	5
- Confusión	Sí	5
- pO <sub>2</sub> ó pO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	< 54 mmHg < 250 mmHg	6
- Edad	> 80 años	5
- Afectación multilobar	Sí	5

Según la puntuación se establece el riesgo. Más de 10 puntos recomendaría ingreso y más de 20 (o un criterio mayor o dos menores) ingreso en una unidad de alta monitorización o en UCI.

concreto, algunos de ellos constituyen un buen marcador inicial de gravedad y un buen marcador de evolución de la NAC<sup>41-43</sup>. Los mejores marcadores hasta el momento son la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR). Valores elevados de ambas se asocian a mayor mortalidad. La PCT discrimina mejor que la PCR entre diferentes estratos de gravedad medidos por PSI o CURB65 y, además, reconoce entre los grupos de alto riesgo estimados por dichas escalas pacientes con baja probabilidad de muerte<sup>43,44</sup>.

## 6. MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL ADULTO

### 6.1. Tratamiento antimicrobiano. Fundamentos. Esquemas de tratamiento antibiótico empírico. Tratamiento en situaciones especiales

El tratamiento antimicrobiano del paciente adulto con neumonía adquirida en la comunidad está condicionado por su situación clínica y la sospecha epidemiológica del microorganismo implicado, incluidas las tasas de resistencias. Además, han de tenerse en cuenta otros factores relacionados con la farmacología del antimicrobiano, incluyendo sus características farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD). Los antimicrobianos, no sólo han de alcanzar una concentración eficaz en el lugar de la infección, medida en términos de concentración por encima del valor de su CMI frente al microorganismo infectante, sino también alcanzar el objetivo terapéutico en función de los índices FC/FD<sup>45</sup>. Éstos varían según el grupo de los antimicrobianos a considerar y se utilizan para predecir el éxito o fracaso terapéutico, adecuar el tratamiento antimicrobiano y prevenir el desarrollo de resistencias. Los valores de los diferentes índices FC/FD que deben alcanzarse para obtenerse un éxito terapéutico se definen en modelos animales, a través del análisis matemático, como la modelización de Monte Carlo o CART (*Classification and Regression Tree Analysis*) y los datos de los ensayos clínicos<sup>46</sup>. Los índices FC/FD utilizados son:

- Concentración que se alcanza en el lugar de la infección por encima del valor de la CMI (Cmax > CMI).
- Tiempo por encima del valor de la CMI (T > CMI).
- Área bajo la curva de concentración-tiempo por encima del valor de la CMI (AUC > CMI).

**TABLA X.** Escala para evaluar riesgo de que se precise ventilación mecánica o fármacos vasopresores en la NAC.

	Parámetros	Criterio	Puntuación
<b>S</b>	PAS	< 90 mmHg	2
<b>M</b>	Afectación multilobar	Sí	1
<b>A</b>	Albúmina	< 3,5 g/dl	1
<b>R</b>	< 50 años > 50 años	FR > 25 rpm > 30 rpm	1
<b>T</b>	Taquicardia	> 125 lpm	1
<b>C</b>	Confusión	Sí	1
<b>O</b>	< 50 años > 50 años	PaO <sub>2</sub> SaO <sub>2</sub> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> PaO <sub>2</sub> SaO <sub>2</sub> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	< 70 mmHg < 93% < 333 mmHg < 60 mmHg < 90% < 250 mmHg
<b>P</b>	pH arterial	<7,30	2

**Riesgo según puntuación.** Derecha: estimación sin pH, PaO<sub>2</sub> ni albúmina (si SaO<sub>2</sub>)

<b>0-2 puntos</b>	riesgo bajo	<b>0 puntos</b>	riesgo muy bajo
<b>3-4 puntos</b>	riesgo moderado (1 de 8)	<b>1 punto</b>	riesgo bajo (1 de 20)
<b>5-6 puntos</b>	riesgo alto (1 de 3)	<b>2 puntos</b>	riesgo moderado (1 de 10)
<b>&gt;6 puntos</b>	riesgo muy alto (2 de 3)	<b>&gt;3 puntos</b>	riesgo muy alto (1 de 6)
		<b>&gt;4 puntos</b>	muy alto riesgo (1 de 3)

Los aminoglicósidos y las fluoroquinolonas ejercen una acción bactericida dependiente de la concentración y se ajustan, en general, a un índice Cmax>CMI<sup>47</sup>. En la infección respiratoria, los aminoglicósidos tienen el inconveniente de alcanzar concentraciones bajas en el pulmón y en el líquido de revestimiento epitelial cuando se administran por vía intravenosa o intramuscular, por lo que el valor de este índice es poco favorable, sobre todo cuando se producen aumentos de los valores de CMI del microorganismo implicado. Además, frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, los valores de CMI de los diferentes aminoglicósidos son elevados en ausencia de un mecanismo de resistencia adquirido, por lo que no se consideran opciones terapéuticas adecuadas<sup>48,49</sup>. No obstante, deben tenerse parcialmente en cuenta en esquemas de tratamiento en los que el microorganismo implicado sea *P. aeruginosa* u otro BGN<sup>50</sup>. En estos casos, los aminoglicósidos suelen recomendarse en asociación con otro antimicrobiano, habitualmente un antibiótico beta-lactámico con actividad anti-*Pseudomonas*.

Un caso contrario al de los aminoglicósidos sería el de las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino, el levofloxacino o el moxifloxacino. Aunque existen diferencias entre ellas, presentan en general una biodisponibilidad adecuada con concentraciones en líquido de revestimiento epitelial incluso superiores a las que se obtienen en el compartimento plasmático. Tienen también como ventaja la buena penetración intracelular, incluyendo los macrófagos<sup>51</sup>. No obstante, es preciso recordar el efecto paradójico *in vitro* des-

crito con algunas de ellas (ciprofloxacino) y algunos patógenos (microorganismos Gram-negativos) por el que un aumento de la concentración puede reducir el efecto bactericida deseado<sup>52</sup>. Con independencia de estas consideraciones, su amplio espectro de actividad y buenas características farmacocinéticas hacen que las quinolonas se consideren antibióticos seguros en la infección respiratoria, tanto por vía intravenosa como por vía oral<sup>53</sup>. En modelos animales y ensayos en humanos de infección respiratoria se ha demostrado que, aparte del índice  $C_{max} > CMI$ , el  $AUC > CMI$  es también útil para predecir la eficacia clínica de las fluoroquinolonas. En este caso es importante un bajo valor de CMI y una farmacocinética adecuada. Clásicamente se han definido los valores de  $AUC > CMI$  que deben conseguirse para alcanzar un resultado terapéutico óptimo. Lógicamente, un aumento del valor de la CMI frente a estos patógenos por la presencia de un mecanismo de resistencia, reduciría el valor del índice  $AUC/CMI$  y, por tanto, la posibilidad de alcanzar el objetivo terapéutico.

Con las fluoroquinolonas también se ha utilizado el valor de la concentración que previene la aparición de mutantes resistentes (CPM) para comparar unas con otras<sup>54</sup>. Este valor refleja aquella concentración que impide la selección de mutantes resistentes cuando se parte de una población bacteriana sensible al antimicrobiano expuesto. La CPM refleja el valor de la CMI de la población resistente. Aquellas fluoroquinolonas que superan con holgura la CPM en el líquido de revestimiento epitelial tienen claras ventajas sobre aquellas que no superen esta concentración en la infección respiratoria. En este sentido, levofloxacino y moxifloxacino son claramente superiores a ciprofloxacino frente a *S. pneumoniae*<sup>55</sup>. Frente a *P. aeruginosa*, ciprofloxacino y levofloxacino tendrían valores netos similares y claramente superiores a los de moxifloxacino<sup>56</sup>. El rango entre el valor de la CMI y la CPM también define la denominada ventana de selección en la que es más probable que se seleccionen mutantes resistentes de primer escalón. Es por ello que se prefieren aquellas fluoroquinolonas que no sólo superen el valor de la CMI, sino también el de la CPM, ya que serán las que menos impacto tienen sobre el desarrollo de resistencia.

En modelos de infección respiratoria también se ha demostrado que las fluoroquinolonas se ajustan a un índice FC/FD de  $AUC/CMI$ <sup>45</sup>. En este sentido, moxifloxacino tiene ligeras ventajas sobre levofloxacino, siendo claramente superiores a ciprofloxacino frente a *S. pneumoniae*. Otros antibióticos que se ajustan a valores de  $AUC/CMI$  son las tetraciclinas, los glicopéptidos y la daptomicina. Este último no tiene utilidad en la infección respiratoria debido a su inactivación por el surfactante pulmonar<sup>57</sup>. Aunque la vancomicina está más orientada a infecciones hospitalarias, debe tenerse en cuenta en aquellos casos en los que esté implicado *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM). Últimamente se han incrementado los casos comunicados de neumonías asociadas a SARM en pacientes de la comunidad<sup>58,59</sup>. Estos microorganismos se suelen aislar en pacientes relacionados con las instituciones sociosanitarias y con un claro origen hospitalario. También, de manera creciente, aunque poco habituales por el momento en España, en pacientes con neumonías necrotizantes. En esta situación, las cepas de SARM identificadas suelen presentar la secuencia genética *SSCmec*, que porta el gen *mecA*, responsable de la resistencia a la meticilina, del tipo específico IV y que las diferencia de las que presentan un origen hospitalario, que pertenecen mayoritariamente a otros tipos. También suelen producir la toxina PVL o leucodina de Pantón Valantine. El

papel de la vancomicina en aquellas neumonías que cursan con bacteriemia podría estar limitado en el caso de que los valores de CMI obtenidos en SARM fuesen superiores a 1 mg/L<sup>60</sup>.

Las tetraciclinas son escasamente utilizadas en España en la infección respiratoria. Este hecho se debe principalmente a las elevadas tasas de resistencia a estos compuestos en algunos de los patógenos implicados. El mejor ejemplo es *S. pneumoniae* en el que habitualmente la resistencia a las tetraciclinas se asocia a la de los macrólidos<sup>61,62</sup>. Es posible que el mantenimiento de estas tasas de resistencia, en ausencia de uso de tetraciclinas, se haya producido por un fenómeno de coselección por la amplia utilización de macrólidos. No obstante, pueden considerarse como fármacos alternativos en los casos en los que se sospechen patógenos intracelulares, esencialmente del grupo de *Chlamydophila*.

Por último, los antibióticos beta-lactámicos, los macrólidos, la clindamicina y el linezolid se ajustan a índices de FC/FD de  $T > CMI$ <sup>47</sup>. Su efecto antimicrobiano no es dependiente de la concentración a la que se exponga el microorganismo sino del tiempo que estén expuestos. Las penicilinas logran alcanzar valores óptimos que predicen un mejor éxito terapéutico cuando se administran varias veces al día ya que con ello se prolonga el tiempo de actuación. En el caso de la asociación amoxicilina/clavulánico, se ha conseguido mejorar el  $AUC/CMI$ , aumentando la dosis de amoxicilina en relación al ácido clavulánico (875/125 mg en vez de 500/125 mg) y de forma más eficaz con formulaciones de liberación prolongada (1.000/62,55 mg)<sup>63</sup>. Estas formulaciones logran, además, una mejor cobertura de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina. Con las cefalosporinas orales, se consigue un mejor índice de  $AUC/CMI$  con el cefditoren que con la cefuroxima. Con esta última, los valores que se alcanzan son insuficientes para predecir el éxito terapéutico sobre todo cuando se consideran aislados de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina y, por tanto, también a las cefalosporinas. El cefditoren, cefalosporina oral de tercera generación, con actividad superponible a la de la cefotaxima y ceftriaxona, conseguiría valores más adecuados de  $AUC/CMI$ , incluso en cepas que pierden algo de sensibilidad a las penicilinas<sup>64</sup>.

Las cefalosporinas parenterales quedarían reservadas a pacientes con neumonía grave, siendo cefotaxima o ceftriaxona de elección en el caso de que los patógenos implicados sean *S. pneumoniae* o *H. influenzae*<sup>21</sup>. En pacientes con factores de riesgo para *P. aeruginosa*, debe considerarse la administración de cefalosporinas con actividad frente a este microorganismo, ceftazidima o cefepima<sup>65</sup>. Esta última tiene como ventaja sobre la primera, una mejor farmacocinética y un menor riesgo de selección de mutantes resistentes por hiperproducción de su beta-lactamasa cromosómica AmpC. En casi todos los esquemas en los que es preciso administrarlos en el paciente grave se asocian con un aminoglicósido o con fluoroquinolonas con actividad antipseudomonas (ciprofloxacino o levofloxacino). Los macrólidos también se ajustan a valores de  $T > CMI$  aunque, a diferencia de los antibióticos beta-lactámicos, no ejercen un efecto bactericida. Las tasas de resistencia actuales en *S. pneumoniae* y las CMI poco favorables frente a *H. influenzae* han hecho que hayan perdido interés en la actualidad y en muchos esquemas de tratamiento se administran en asociación con otros antimicrobianos<sup>21</sup>. No obstante, alguno de estos compuestos pueden tener un efecto inmunomodulador, por lo que pueden ejercer un efecto beneficioso<sup>66</sup>. También han de considerarse en aquellos pacientes que presenten alergias a los antibióticos beta-lactámicos. La telitromicina, cetólido

**TABLA XI.** Tratamiento antimicrobiano de pacientes adultos con NAC.

Grupo / Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
<b>Grupo 1. Pacientes con criterios de tratamiento en domicilio</b>		
– Amoxicilina (< 65 años)	– Asociación de amoxicilina con un macrólido	7-10 días
– Amoxicilina/clavulánico (> 65 años)	(claritromicina o azitromicina*)	
– Levofloxacino o moxifloxacino	– Cefditoren	
<b>Grupo 2. Pacientes con criterios de hospitalización en planta</b>		
– Levofloxacino	– Asociación de amoxicilina/clavulánico (o cefditoren	10-14 días
– Asociación de ceftriaxona o cefotaxima con un macrólido (claritromicina o azitromicina*)	en terapia secuencial) con un macrólido (claritromicina o azitromicina*)	
<b>Grupo 3. Pacientes con criterios de hospitalización en UCI</b>		
– Asociación de ceftriaxona, cefotaxima o cefepima con levofloxacino	– Asociación de ceftriaxona, cefotaxima o cefepima con un macrólido (claritromicina o azitromicina*)	10-14 días

\*Azitromicina: de 3 a 5 días.

derivado de la eritromicina con un gran interés microbiológico al no verse sensiblemente afectado por mecanismos habituales (genes *erm* y *mef*) que afectan a los macrólidos, ha caído prácticamente en desuso al haberse comunicado efectos no deseados no detectados durante su desarrollo clínico<sup>67</sup>. No obstante, deberían considerarse como alternativa en pacientes alérgicos a beta-lactámicos en los que los macrólidos no pueden administrarse por resistencia a los mismos.

Por último, el linezolid, oxazolidinona de uso hospitalario, debe tenerse en cuenta en aquellas situaciones en las que se sospeche la presencia de SARM, sobre todo en aquellos casos en los que se demuestre la presencia de aislados con CMI de vancomicina superiores a 1 mg/L<sup>68</sup>. En esta situación, los glucopéptidos pierden efectividad y el linezolid puede constituir una buena alternativa. Este compuesto tiene una buena biodisponibilidad oral y puede paliar la baja efectividad de los glucopéptidos en estos casos.

En la tabla XI se expone el tratamiento antimicrobiano de pacientes adultos con NAC y en la tabla XII se muestra el tratamiento de esta enfermedad en situaciones especiales. El tratamiento empírico de elección en pacientes con edad inferior a 65 años con criterios de tratamiento en su domicilio podría ajustarse a amoxicilina a dosis altas (1 g/8 h). Esta elección se fundamenta en la mayor implicación de *S. pneumoniae* en la NAC en estos pacientes y la frecuencia de cepas de este microorganismo con sensibilidad disminuida a la penicilina en nuestro país<sup>69</sup>. En los pacientes de mayor edad (>65 años), sería preciso utilizar amoxicilina/ácido clavulánico (875 mg/125 mg cada 8 horas o 2.000 mg/125 mg cada 12 horas) debido a la mayor probabilidad de estar implicado *H. influenzae*<sup>70</sup>. En estos pacientes, levofloxacino (500 mg/24 h) o moxifloxacino (400 mg/24 horas) también serían fármacos de elección, sobre todo en el caso de alergia a penicilinas. Por la alta prevalencia de resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae* en nuestro país y la escasa actividad de este grupo de antibióticos frente a *H. influenzae*<sup>49,69</sup>, los macrólidos deben considerarse fármacos alternativos en estos pacientes pero siempre en asociación con amoxicilina para lograr una mejor cobertura de los posibles patógenos implicados. El cefditoren (400 mg/12 horas), cefalosporina oral de tercera generación, sería también alternativa al tratamiento de elección por su buena actividad frente a *S. pneumoniae* comparable a las que presentan las cefalos-

porinas parenterales de tercera generación y no verse afectado en cepas de *H. influenzae* productoras o no de beta-lactamasa o con resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico<sup>64,71-73</sup>. También sería útil en terapia secuencial en aquellos pacientes que previamente hubiesen recibido un tratamiento por vía parenteral y cuya situación clínica permitiese el tratamiento por vía oral<sup>64</sup>.

En los pacientes con criterios de hospitalización en planta (grupos IV y V de Fine) debe considerarse como tratamiento empírico una quinolona de amplio espectro con buena actividad sobre patógenos respiratorios<sup>74</sup>. Levofloxacino responde a esta necesidad, y se recomienda en monoterapia a dosis de 500 mg cada 24 horas (12 horas en pacientes tratados previamente con este fármaco) o la asociación de una cefalosporina de espectro extendido (ceftriaxona, 1-2 g/24 horas o cefotaxima 1-2 g/8 horas) durante diez días o por un período superior hasta que el paciente quede sin fiebre. Como alternativa, amoxicilina/ácido clavulánico en asociación con un macrólido para lograr una mayor cobertura de los patógenos implicados. En terapia secuencial oral podría emplearse cefditoren en los casos en los que previamente se hayan administrado cefalosporinas de amplio espectro por vía parenteral. En el caso de que el paciente ingrese en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el tratamiento es más prolongado (10-14 días) y ha de valorarse los antecedentes del paciente. Se recomienda como tratamiento de elección la asociación de una cefalosporina de amplio espectro (cefotaxima, ceftriaxona o cefepima) con una fluoroquinolona (levofloxacino) y, como alternativa, su asociación con un macrólido. Recientemente se ha demostrado una mayor supervivencia en los pacientes intubados que ingresan en UCI con neumonía adquirida en la comunidad cuando se asocia un macrólido al tratamiento empírico<sup>75</sup>.

Cuando se sospeche *P. aeruginosa*, debe administrarse una cefalosporina con actividad anti-*Pseudomonas* (cefepima, 2 g/12 horas o ceftazidima, 2 g/8 horas) asociada con una fluoroquinolona en dosis altas e igualmente con actividad frente a este patógeno (levofloxacino, 500 mg/12 horas o 750 mg/24 horas o ciprofloxacino, 400 mg/8 horas). Como alternativa, un carbapenem (imipenem, 0,5 g/6 h - 1 g/8 h; meropenem, 1 g/8 h; o doripenem, 500 mg-1 g/8 h, este último en perfusión extendida durante 4 horas) solo o en asociación con una fluoroquinolona con actividad anti-*Pseudomonas* en dosis elevadas<sup>76</sup>.

**TABLA XII.** Tratamiento antimicrobiano de pacientes adultos con NAC en situaciones especiales.

Grupo de pacientes / Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
<i>Pacientes con riesgo o sospecha de infección por Pseudomonas aeruginosa</i>		
– Asociación de una cefalosporina con actividad anti- <i>Pseudomonas</i> [cefepima (preferentemente) o ceftazidima] con una fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) o un aminoglicósido (tobramicina o amikacina)	– Asociación de un carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem), piperacilina/tazobactam o aztreonam (en caso de alergias a beta-lactámicos) con una fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) o un aminoglicósido (tobramicina o amikacina)	14 días
<i>Pacientes con riesgo o sospecha de infección por SARM</i>		
– Linezolid	– Vancomicina	10 días
<i>Pacientes con neumonía por aspiración</i>		
– Amoxicilina/clavulánico	– Ertapenem – Clindamicina (monoterapia o asociada con cefotaxima o ceftriaxona)	10-14 días
<i>Pacientes con riesgo o alta sospecha de infección por Legionella pneumophila**</i>		
– Macrólido (azitromicina* o claritromicina) – Levofloxacino	– Doxiciclina	10 días
<i>Pacientes con riesgo o alta sospecha de infección por Coxiella burnetii</i>		
– Doxiciclina	– Levofloxacino – Claritromicina o azitromicina*	7-14 días

\*3-5 días; \*\*con antígeno en orina positivo.

El tratamiento en pacientes con sospecha de neumonía por SARM se recoge, asimismo, en la tabla XII. Se recomienda linezolid por su buena actividad frente a este microorganismo y los buenos resultados publicados en los pacientes con neumonía nosocomial por este patógeno<sup>77</sup>. En el caso de la neumonía aspirativa con una etiología polimicrobiana con implicación de anaerobios, el tratamiento de elección sería amoxicilina/ácido clavulánico y como alternativa ertapenem o clindamicina en monoterapia (600 mg/8 h) o asociada a una cefalosporina de amplio espectro<sup>21,78</sup>. Los macrólidos podrían ser de elección junto a las quinolonas en el tratamiento de pacientes con sospecha de legionelosis, preferentemente azitromicina o claritromicina, y las tetraciclinas en pacientes de riesgo o alta sospecha de infección por *C. burnetti*<sup>21,79</sup>.

## 7. TRATAMIENTO NO ANTIMICROBIANO DE LA NAC

Aunque el tratamiento antibiótico es la parte fundamental y la medida más eficaz en el manejo de la NAC, no hay que olvidar el tratamiento no antibiótico de esta patología, de indudable importancia para la recuperación total de este proceso. Este tratamiento puede dividirse en dos grupos: a) medidas generales y b) otras terapéuticas no antimicrobianas.

### 7.1. Medidas generales

Las últimas guías de manejo de la NAC de diferentes sociedades científicas aconsejan una serie de medidas generales necesarias para complementar el tratamiento antibiótico empírico de la NAC<sup>4,32,80</sup>. Entre estas recomendaciones se incluyen:

a) Valorar, desde el inicio del cuadro clínico, la indicación o no de ingreso hospitalario (confusión mental, disnea, insuficiencia respiratoria, etc.). Especial importancia tiene la valoración del tratamiento con oxigenoterapia, que puede realizarse mediante una pulsioximetría, con el objetivo de mantener la saturación de oxígeno (Sat.O<sub>2</sub>) por encima del 90%. Existe evi-

dencia científica de que una Sat.O<sub>2</sub> inferior al 90 % es indicativa de un pronóstico adverso.

- b) En los pacientes con NAC grave y comorbilidad respiratoria (sobre todo con EPOC) que en las 2 primeras horas tras el inicio de la oxigenoterapia, no mantengan una Sat.O<sub>2</sub> por encima del 90%, se ha demostrado que la aplicación de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) produce una mejoría significativa de la insuficiencia respiratoria, un descenso de la tasa de intubación orotraqueal y una reducción del número de días de estancia en la UCI<sup>81</sup>.
- c) Los factores sociales también juegan un papel importante a la hora de decidir el ingreso hospitalario de un paciente.
- d) Debe aconsejarse mantener reposo o, al menos, evitar los esfuerzos físicos durante el periodo agudo del proceso y evitar el consumo de tabaco.
- e) Ya que el cuadro clínico de presentación de la NAC puede incluir fiebre y dolor pleurítico, debe recomendarse a los pacientes una buena hidratación con abundantes líquidos y alivio del dolor, prescribiendo analgésicos tipo paracetamol y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINES). No existe evidencia actual de que la utilización de fisioterapia respiratoria obtenga algún beneficio en estos pacientes.
- f) Si el cuadro clínico se prolongase por cualquier motivo, se debe considerar la indicación de suplementos nutricionales, sobre todo en pacientes ancianos.
- g) Otro aspecto a tener en cuenta, en los pacientes con otras comorbilidades, es la posibilidad de que la NAC induzca la descompensación de la enfermedad de base. El tratamiento o, más bien, el ajuste del tratamiento de esta enfermedad es un objetivo importante en la evolución de la neumonía.
- h) Por último, la aparición de un derrame pleural como complicación de la infección pulmonar, ha de ser tratado mediante la colocación de un drenaje pleural si la toracocentesis diagnóstica así lo aconseja (empiema).

## 7.2. Otras terapéuticas no antimicrobianas

Además del tratamiento antimicrobiano empírico y de las medidas generales que se acaban de exponer, existen otros fármacos que se han utilizado como coadyuvantes en la terapéutica de la neumonía de la comunidad, algunos de los cuales suscitan controversias y otros no han demostrado, en diferentes ensayos, su utilidad en el manejo de la infección respiratoria, sobre todo en la NAC grave. De forma resumida, son los siguientes:

- **Papel de los corticoides en la NAC.** Es conocido que la llegada de los microorganismos patógenos al tejido pulmonar ocasiona una respuesta inflamatoria que tiene como objetivo limitar la progresión de la infección y destruir al microorganismo. Esta respuesta es útil siempre y cuando se limite a controlar la infección local. Sin embargo, cuando esta respuesta es excesiva, se generaliza y provoca una reacción sistémica que influye decisivamente en la evolución de la infección (aparición de sepsis). Este hecho es el que ha planteado, desde hace años, la pregunta de si los corticoides sistémicos podrían representar una opción a considerar como potencialmente útil en el manejo de la NAC grave u otra infecciones graves. En la actualidad su indicación sigue siendo controvertida. Diversos ensayos y estudios clínicos aleatorizados y controlados parecen demostrar que en la NAC grave estos fármacos no aportan resultados positivos; sin embargo, sí parecen ser de utilidad en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y en la meningitis bacteriana. Parece demostrado que los corticoides afectan de forma general y poco selectiva en la cascada inflamatoria. Actualmente no existe ningún tratamiento modificador de la respuesta inflamatoria que pueda recomendarse de forma sistémica en la infección pulmonar<sup>82,83</sup>. Sin embargo, otros estudios concluyen, en base a la evidencia disponible, que la administración de corticoides en la NAC grave podría tener un efecto beneficioso en términos de supervivencia<sup>84</sup>. Recientemente Confalonieri et al<sup>81</sup>, en un estudio aleatorizado (interrumpido después de la inclusión de 46 pacientes) demuestra la mejoría significativa de la supervivencia a los 30 días, frente a placebo.
- **Inmunoglobulinas.** En la era pre-antibiótica se utilizaron los anticuerpos basados en inmunoterapia en la NAC grave. Existen estudios justificados en marcha en este sentido. Parecen disminuir la enfermedad neumocócica invasiva. La utilización de anticuerpos anti-exotoxinas de *Pseudomonas* ha alcanzado resultados satisfactorios en animales<sup>85</sup>.
- **Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).** Pueden aumentar la respuesta de los neutrófilos en las infecciones bacterianas. Se ha sugerido como una opción posible en el tratamiento de las infecciones de pacientes neutropénicos<sup>86</sup>.
- **Macrólidos.** Diversos estudios indican el papel beneficioso que pueden jugar los macrólidos, a dosis antiinflamatorias, en la NAC neumocócica bacteriémica grave; algunos autores concluyen que no añadir un macrólido al tratamiento con  $\beta$ -lactámicos es un factor predictor de mortalidad<sup>87</sup>.
- **Drotecogin alfa activado (Xigris®).** Es una forma recombinante de la proteína C reactiva humana y parece tener beneficios, en términos de supervivencia, en la NAC grave de etiología neumocócica, de mala evolución.
- **Inhibidor del factor tisular (TFPI).** La forma recombinante del mismo puede reducir la mortalidad, la inflamación y el daño tisular pulmonar.

TABLA XIII. Causas de falta de respuesta al tratamiento.

### Alteraciones de los mecanismos de defensa:

- Locales
- Inmunodeficiencias sistémicas

### Tratamiento inapropiado/ineficaz:

- Patógenos resistentes/no cubiertos por tratamiento empírico
- Patógenos infrecuentes (hongos, parásitos, micobacterias)
- Posología, duración o vía de administración inadecuadas
- Falta de cumplimentación

### Complicaciones

- Empiema
- Metástasis sépticas
- Flebitis
- Fiebre medicamentosa
- Neumonía nosocomial

### Otros diagnósticos

- Embolia/infarto pulmonar
- Carcinoma broncogénico/metastático
- Edema agudo de pulmón
- Hemorragia pulmonar
- Eosinofilia pulmonar
- Neumonitis intersticial aguda
- Vasculitis
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Neumonía organizativa criptogénica
- Secuestro pulmonar
- Cuerpo extraño

- **Estatinas e IECAS.** No hay evidencia disponible del uso de estos fármacos en la fase aguda de la NAC.
- **Inhibidores de las prostaglandinas, óxido nítrico, vitamina A, vitamina C, heparina.** Aunque existen estudios al respecto con estos fármacos, no hay aún evidencia de su potencial efecto beneficioso en la NAC.

## 8. MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

A mediados del siglo XX, la aparición de antibióticos provocó una disminución en la mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que hizo pronosticar la desaparición de esta enfermedad. No obstante, a pesar del descenso inicial, el análisis de tendencias de la mortalidad de las infecciones durante el siglo pasado<sup>88,89</sup> mostró que las tasas de mortalidad de la neumonía, en casi 60 años de empleo de antibióticos, apenas se han modificado. Esto sugiere que el descenso de la mortalidad provocado por la antibioterapia no puede aumentar mucho más, una vez optimizado el conocimiento de la farmacocinética y mecanismos de acción de los antibióticos, por lo que sigue vigente el análisis de los factores que influyen en la mala evolución y en la mortalidad de la NAC<sup>89</sup>.

### 8.1. Factores pronósticos relacionados con la evolución

Entre un 10% y un 25% de los pacientes con NAC muestra una falta de respuesta al tratamiento (Tabla XIII), y casi un 6% puede manifestar una neumonía de evolución rápida y potencialmente

**TABLA XIV.** Factores de riesgo asociados a fracaso terapéutico.

Factores asociados a:	Odds ratio (OR), [IC95 %]
<i>Mayor riesgo de fracaso</i>	
– Mayor gravedad inicial (PSI elevados)	1,3 [1,1-1,5]
– Neumonía multilobar	2,1 [1,4-2,9]
– Derrame pleural	2,7 [1,8-4,2]
– Enfermedad hepática	2,0 [1,1-3,5]
– Leucopenia	3,7 [1,4-10,2]
– Signos Rx de cavitación	4,1 [1,3-13,5]
<i>Menor riesgo de fracaso:</i>	
– EPOC	0,6 [0,4-0,9]
– Vacunación antigripal	0,3 [0,2-0,6]
– Tratamiento inicial con quinolonas	0,5 [0,3-0,9]

mortal<sup>4</sup>. Se ha demostrado que los fallecimientos por NAC ocurren principalmente en enfermos con fracasos terapéuticos, alcanzando tasas de hasta un 40% en pacientes ingresados<sup>41,90-92</sup>.

Entendemos por fracaso terapéutico la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico empírico, y es sinónimo del conocido previamente como “*non-responding pneumonia*”<sup>93-97</sup>. Podemos clasificar el fracaso en precoz o tardío; en el primer caso, la ausencia de respuesta o empeoramiento del estado clínico (inestabilidad hemodinámica, fracaso respiratorio, necesidad de ventilación mecánica, progresión radiológica o aparición de nuevos focos infecciosos), se produce en las primeras 72 horas tras el inicio del tratamiento, mientras que el fracaso tardío es el que tiene lugar tras ese periodo de tiempo<sup>41,90-92,99</sup>. El tiempo aceptado de 72 horas viene argumentado por los estudios microbiológicos de Montravers et al<sup>100</sup> y los estudios de estabilidad clínica de Halm et al<sup>101</sup>, en los que se observaron cómo la carga bacteriana se reduce de forma drástica cuando el tratamiento es eficaz a las 72 horas. La incidencia del fracaso terapéutico en la NAC oscila entre el 2,4% y el 31% para el precoz, y entre el 3,9% y el 11% para el tardío<sup>41,90-92,98</sup>.

En un estudio nacional multicéntrico llevado a cabo por Menéndez et al<sup>91</sup>, se investigaron los factores, tanto de riesgo como protectores que, de forma independiente, se asociaban con la respuesta terapéutica antibiótica (Tabla XIV). Entre los factores de riesgo de fracaso se encontraron: la gravedad inicial medida por el PSI (odds ratio-OR: 1,3), la neumonía multilobar (OR: 2,1), el derrame pleural (OR: 2,7), la enfermedad hepática (OR: 2), la leucopenia (OR: 3,7) y los signos radiológicos de cavitación (OR: 4,1). Por el contrario, los factores asociados con un menor fracaso fueron: la EPOC (OR: 0,6), la vacunación antigripal (OR: 0,3) y el tratamiento inicial con quinolonas (OR: 0,5), este último posiblemente por su eficacia frente a NAC de etiología mixta o su amplio espectro terapéutico<sup>89,91,93</sup>. El efecto beneficioso de la vacuna antigripal en la respuesta al tratamiento no se había publicado previamente, si bien es conocido que esta vacuna reduce la mortalidad de la neumonía.

El tratamiento inadecuado inicial fue una causa de fracaso temprano en la NAC causada por *Legionella* y BGN según Rosón et al<sup>92</sup>. La probabilidad de muerte fue significativamente mayor, 11 veces superior, cuando aparece fracaso terapéutico tras ajustar por clase de riesgo inicial<sup>91,93</sup>. Para la decisión terapéutica inicial, el cumplimiento de las normativas ha mostrado su utilidad en mejorar el pronóstico de mortalidad<sup>89,102</sup>. Por otro lado, la

importancia de predecir el fracaso terapéutico como información adicional a las escalas pronósticas es verdaderamente útil.

Un número importante de los fracasos terapéuticos se deben a una respuesta inadecuada entre huésped-patógeno, por lo que resulta evidente que el análisis de la respuesta terapéutica requiere una investigación más profunda de la relación entre el huésped y el microorganismo. De hecho, es posible que una NAC evolucione mal a pesar de un tratamiento antibiótico correcto, con espectro adecuado y microorganismo sensible<sup>89</sup>. En la respuesta frente a la infección, se requiere una inflamación suficiente para frenar y contener la proliferación de microorganismos, evitando su diseminación por el resto del organismo<sup>103</sup>, pero no excesiva y lesiva para el huésped. En este sentido, hay trabajos que demuestran que un desequilibrio en la respuesta del huésped con una excesiva respuesta proinflamatoria sistémica y una excesiva producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y determinadas interleukinas (IL), se relacionaría con un peor pronóstico<sup>89,98,104-106</sup>. El resultado de una excesiva producción de TNF- $\alpha$  da lugar a manifestaciones metabólicas y/o fisiológicas como hipotensión, disfunción miocárdica, hipoperfusión de órganos vitales y acidosis láctica<sup>104,105,107</sup>. Además, en la NAC grave se ha encontrado un aumento de IL-6 y TNF- $\alpha$ , además de correlación con la mortalidad<sup>108</sup>.

Los estudios sobre las características de la respuesta de las citocinas proinflamatorias en el pulmón son de utilidad en la práctica médica y, por tanto, el estudio de la cinética de las concentraciones séricas de biomarcadores de la infección está asumiendo importancia para evaluar la respuesta terapéutica<sup>109</sup> y para desarrollar métodos de modulación de la respuesta. De ahí que diversos estudios hayan examinado marcadores séricos biológicos de infección, como la PCR, PCT, sTREM, proadrenomedulina o neopterin, como marcadores de fracaso terapéutico<sup>41,89,98,110-114</sup>. La PCT sérica es un marcador de infección bacteriana más específico que la PCR, y sus títulos aumentan a las 4 horas de una infección y no en la inflamación; además de ser útil para el diagnóstico de infección en la exacerbación infecciosa de la EPOC y en la neumonía asociada al ventilador, se ha encontrado que concentraciones altas el primer día y su persistencia a los 3 y 7 días de tratamiento son factores predictores de fracaso terapéutico<sup>115</sup>.

No se conocen bien los factores relacionados con una falta de respuesta a la antibioterapia empírica, ni tampoco qué determina un exceso en la respuesta inflamatoria con efectos negativos sobre la evolución, aunque es posible la implicación de varios factores: a) el propio microorganismo y la carga bacteriana pueden influir en la mayor producción de citocinas; b) el tratamiento antibiótico, y c) las características y la susceptibilidad del huésped<sup>89</sup>.

Ioanas et al<sup>116</sup> encuentran, en casos de fracaso terapéutico, que las concentraciones elevadas de IL-6 e IL-8 persisten incluso al tercer día de tratamiento. Dado que la producción de citocinas está determinada genéticamente, una línea de investigación en desarrollo se dirige a relacionar los polimorfismos genéticos con la respuesta del huésped frente a la infección y su posterior evolución<sup>89,117</sup>.

Kellum et al<sup>118</sup>, en un estudio multicéntrico de casi 1.900 pacientes procedentes de 28 centros, encontraron que la excesiva inflamación sistémica se asocia con una mayor mortalidad. En este estudio se cuantificaron TNF, IL6 e IL10 de forma diaria en los primeros 7 días y después semanalmente. Estos autores observaron que los niveles más elevados de citocinas se encontraban el primer día y, tras el tratamiento, incluso en pacientes con mala evo-

**TABLA XV** Criterios de estabilidad clínica en la neumonía adquirida en a comunidad.

- Temperatura  $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$
- Tensión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg
- Saturación de oxígeno  $\geq 90\%$
- Frecuencia respiratoria  $\leq 24$  rpm
- Frecuencia cardíaca  $\leq 100$  lpm

lución, los niveles se iban reduciendo, de forma más rápida los 3 primeros días y después más lentamente hasta el día 7<sup>o</sup>. Los niveles más elevados se encontraron en el grupo de NAC con sepsis y en concreto en los que mueren. Cuando se investigaron los distintos patrones de aumento de citocinas, los autores observaron que el peor pronóstico se asociaba a un aumento de IL6 y de IL10. Si bien estudios previos mostraban que el aumento de la IL6 se asociaba a mayor tasa de muerte y fracaso, éste es el primer trabajo que encuentra que el aumento de ambos tiene mayor asociación con muerte que el aumento de una sola citocina. Por otro lado, estos autores también señalan que algunos pacientes, a pesar de tener cifras elevadas de citocinas, evolucionan bien y, curiosamente, otros pacientes apenas desarrollan elevación de la inflamación.

En esta línea, en un estudio prospectivo de Menéndez et al<sup>43</sup>, se evaluaron las concentraciones de citocinas sistémicas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8), PCR y PCT en pacientes con NAC en quienes había fracasado el tratamiento. Los niveles séricos de PCR, IL-6 y PCT en el día 1<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> estaban asociados de forma independiente con un mayor riesgo de cualquier tipo de fracaso terapéutico. Los niveles bajos de PCR y PCT en el día 1<sup>o</sup> tenían un elevado valor predictivo negativo para el fracaso precoz. El fracaso tardío se predijo mejor por niveles elevados de IL-6 y PCR en el día 3<sup>o</sup>. Dichos hallazgos van en la misma línea que otros estudios que han demostrado que un retraso en la normalización de los niveles de PCR se asocia a mayor riesgo de fracaso terapéutico y peor pronóstico y evolución de la NAC<sup>98,111</sup>.

## 8.2. Estabilidad clínica

No existe un consenso sobre la manera de llevar a cabo el seguimiento clínico de la NAC, y menos aún acerca del momento en que el paciente puede recibir el alta hospitalaria. Tampoco existe una definición universalmente aceptada de estabilidad clínica, pero conocer cuándo un paciente con NAC la alcanza, es importante para un buen control de la evolución y de la duración del tratamiento antibiótico. Además, esta información tiene interés para estimar la duración de la estancia hospitalaria, lo que repercute en los costes sanitarios directos. Halm et al<sup>101</sup>, cuya descripción de estabilidad clínica fue la primera ampliamente aceptada en la NAC, estudiaron de forma prospectiva el tiempo transcurrido hasta que se alcanzaba la normalización del estado mental y la mejoría de los signos vitales y se iniciaba la ingesta oral. En nuestro medio, los puntos de corte empleados para definir estabilidad clínica son el primer día que el paciente presenta: temperatura  $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ , tensión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg, saturación de oxígeno  $\geq 90\%$ , frecuencia respiratoria  $\leq 24$  rpm y frecuencia cardíaca  $\leq 100$  lpm (Tabla XV). Con esta definición, Menéndez et al<sup>119</sup> encontraron que la estabilidad clínica se alcanzaba el día 4<sup>o</sup> en el 50% de los pacientes hospitalizados, y los factores asociados a un mayor número de días para alcanzar la estabilidad clínica fueron: disnea, confusión, derrame pleural, neumonía multilobar, clases de ries-

**TABLA XVI.** Criterios para tratamiento secuencial.

- Mejoría de los síntomas respiratorios
- Ausencia de confusión mental
- Ausencia de metástasis sépticas
- Ausencia de comorbilidades inestables
- Temperatura  $< 37,8^{\circ}\text{C}$
- Tolerancia oral
- Estabilidad hemodinámica
- SatO<sub>2</sub>  $> 92\%$ , respirando aire ambiente
- Leucocitos  $< 12.000/\text{mm}^3$
- Ausencia de malaabsorción intestinal

go PSI elevadas y falta de adherencia al tratamiento según las normativas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>4</sup>. En otro estudio, Menéndez et al<sup>120</sup> objetivaron que la presencia de hipoxia y/o derrame pleural en las primeras 24 horas del ingreso eran variables predictoras del incremento de la estancia media hospitalaria en todos los pacientes.

La normalización de las alteraciones analíticas y de la exploración es más tardía. La leucocitosis suele desaparecer a partir del 4-5<sup>o</sup> día, mientras que los estertores crepitantes persisten más allá del 7<sup>o</sup> día en el 20% y el 40% de los pacientes. Puede existir progresión radiológica una vez iniciada la respuesta al tratamiento, y ésta puede tardar semanas en desaparecer; por ello, si la respuesta clínica evoluciona hacia la curación, el control radiológico puede posponerse hasta 4-6 semanas. Los ancianos, alcohólicos y pacientes con enfermedades concomitantes, afectación radiológica bilateral, bacteriemia y mayor índice de gravedad de la neumonía, suelen alcanzar la estabilidad clínica y la resolución radiológica más tarde, persistiendo en ocasiones lesiones fibrocicatriciales pulmonares y/o pleurales permanentes.

Una vez que se ha conseguido la estabilidad clínica, se puede pasar el tratamiento de la vía intravenosa a la oral, y es lo que se conoce como *terapia secuencial*. Debe realizarse, preferiblemente, de forma que la dosis y fármacos utilizados por ambas vías sean los mismos. Para el paso a la administración por vía oral, el paciente debe cumplir todos los criterios expuestos en la tabla XVI. Esta situación se alcanza alrededor del 3<sup>er</sup> día y pueden beneficiarse de ella al menos el 40% de los pacientes que requieren ingreso por NAC.

## 8.3. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad

La información aparecida hasta la década de 1990 respecto a los factores pronósticos de mortalidad se ha basado en estudios univariados, algunos multivariados y metaanálisis que han servido para encontrar los factores relacionados con el microorganismo, el huésped y los hallazgos exploratorios, analíticos y radiográficos más frecuentemente relacionados con la mortalidad<sup>89,121</sup>. En lo referente a los microorganismos, una de las preocupaciones más ampliamente contempladas en los estudios sobre la NAC, es la aparición de resistencias a los antibióticos. Sin embargo, los análisis practicados con estudios estadísticos multivariados, que eliminan factores de confusión, muestra de forma pertinaz que la mortalidad se asocia con factores dependientes del paciente, no con la resistencia del microorganismo<sup>89,122,123</sup>.

El estudio integrado de los factores predictores de la mortalidad ha dado lugar a la aparición de las escalas pronósticas: la escala de riesgo de Fine o PSI<sup>33</sup> y el CURB65<sup>34</sup>. Ambas calculan

una probabilidad de muerte, pero no tienen capacidad de prever la respuesta del paciente tras el inicio del tratamiento, lo que resulta clave en su pronóstico<sup>89</sup>. No profundizaremos más puesto que el tema de las escalas se explica ya en otro apartado.

Son escasos los estudios que examinan los factores de riesgo de mortalidad tardía de la NAC. Mortensen et al<sup>124</sup> estudiaron la mortalidad a los 90 días y demostraron una mayor probabilidad de muerte en los pacientes tras una NAC respecto a los controles pareados por edad. Entre los factores asociados significativamente con mayor mortalidad tardía estaban los siguientes: la edad, estado no reanimable, deficiente estado nutricional, derrame pleural, uso de glucocorticoides, vivir en una residencia de ancianos, nivel de estudios alto o bajo, sexo masculino, existencia de comorbilidad asociada y ausencia de fiebre. Waterer et al<sup>125</sup> estudiaron la supervivencia a los 4 años tras un ingreso hospitalario por NAC. Los factores independientes predictores de muerte fueron: edad, comorbilidades (enfermedad cardiovascular o cerebrovascular), estado mental alterado, hematocrito menor del 35% y aumento del nivel de glucosa en sangre. Por el contrario, la NAC en un adulto joven sin comorbilidad no parece asociarse a un pronóstico adverso sobre la mortalidad. Estos estudios sugieren que, si bien el impacto de la neumonía sobre la mortalidad ocurre predominantemente en el primer año, esta asociación podría persistir hasta 5 años después del episodio inicial<sup>93</sup>.

#### 8.4. Indicadores de calidad relacionados con la mortalidad

Otro punto a considerar son los denominados *indicadores de calidad*, ya que la calidad en la atención a los pacientes con NAC reduce la mortalidad y es por ello que las últimas recomendaciones ya incorporan estos parámetros. La decisión de ingreso hospitalario depende, en última instancia, del juicio clínico del médico responsable del paciente. La urgencia en el inicio del tratamiento antibiótico se encuentra en las recomendaciones de manejo de la neumonía de diversas sociedades científicas. Houck et al<sup>126</sup> encontraron una asociación entre el inicio del tratamiento antibiótico antes de las 4 horas y una mayor supervivencia tras ajustar por clase de riesgo y la presencia de insuficiencia cardíaca<sup>93</sup>. Hoy por hoy, no se dan plazos concretos y se recomienda iniciar el antibiótico inmediatamente tras el diagnóstico de la NAC.

Otro indicador de calidad sería la adecuación de criterios de alta con la ayuda de los parámetros de estabilidad clínica<sup>101,127</sup>.

El empleo de determinados antibióticos y el uso de normativas en la elección terapéutica de la NAC también se ha asociado con una menor mortalidad. Menéndez et al<sup>101</sup> encontraron que en la NAC grave, la mortalidad se duplica cuando el tratamiento no se adhiere a las normativas, tanto a las de la sociedad americana (ATS), como a la española (SEPAR).

Rhew et al<sup>128</sup>, en un metaanálisis, encontraron como indicadores de calidad la realización de drenaje torácico en el empiema, el abandono del hábito tabáquico y medidas preventivas, como la indicación de vacunación antigripal y antineumocócica (Tabla XVII).

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

JMD ha participado como ponente en reuniones científicas organizadas por GSK, Tedec-Meiji y Sanofi Aventis. JAC ha prestado servicios de asesoría para Bayer y ha actuado como ponente en reuniones científicas organizadas por GSK y Bayer. RCM ha participado como ponente en reuniones científicas organizadas por GSK, MSD, y Sanofi Aventis. El resto de los autores

**TABLA XVII.** Indicadores de calidad relacionados con el pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad.

- Decisión de ingreso hospitalario (escalas pronósticas)
- Elección del tratamiento antibiótico empírico-adherencia a normativas
- Inicio del tratamiento antibiótico
- Tratamiento secuencial
- Adecuación de criterios de alta hospitalaria (estabilidad clínica)
- Realización de drenaje torácico en empiemas
- Abandono del hábito tabáquico
- Indicación de vacunación: antigripal y antineumocócica

(CAM, JGC, JJE, BOM y ORN) no tienen ningún conflicto de interés. Los autores o las Sociedades Científicas a las que representan no han recibido remuneración alguna por la realización de este documento.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 63: 1730-54.
2. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero A, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, García-Rey C, et al. Factor impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 322-9.
3. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110: 451-7.
4. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-89.
5. Pachón J, Alcántara Jde D, Cordero E, Lama C, Rivero A Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 350-7.
6. Fernández-Sabé N, Carratalá J, Rosón B, Dorca J, Verdager R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 159-69.
7. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairojn N, Jatakanon A, et al. Community-acquired pneumonia in Southeast Asia. The microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest* 2003; 123: 1512-9.
8. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in the adult population of four municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 15: 1141-54.
9. Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol 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.
10. Beovic B, Bonac B, Kese D, Basic-Zupanc T, Kreft S, Leniscar G, et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 584-91.
11. Garau J, Calbo E. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2008; 371: 455-8.
12. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unk-

- known etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385-90.
13. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peygrany P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086-93.
  14. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque country. *Eur Respir J* 1989; 2: 263-6.
  15. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3): 12-24.
  16. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134: 1141-48.
  17. Johnson JL, Hirsch CS. Aspiration pneumonia. Recognizing and managing a potentially growing disorder. *Postgrad Med*. 2003; 113:99-102, 105-6, 111-2.
  18. Frias J, Gómis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo multidisciplinar de estudio de la neumonía comunitaria. *Revista Española de Quimioterapia* 1998; 11: 255-61.
  19. García Satue JL, Aspa J. Neumonías. *Monografías de Neumomadrid*. Volumen IX. Madrid: Ergon; 2005.
  20. Stralin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 3-11.
  21. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
  22. Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Obase Y, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit* 2008; 14: CR171-6.
  23. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
  24. Falguera M, Gudíol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. *Protocolos Clínicos de la SEIMC*.
  25. Molinos L. Detection of antigens in urine. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 101-3.
  26. De Ory F, Minguito T. Comparación de cinco ensayos comerciales para la detección de antígenos de *Legionella pneumophila* en orina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 81-4.
  27. Kumar S, Hammerschlag MR. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 568-76.
  28. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 143-7.
  29. Bartlett JG. Is Activity against "atypical" pathogens necessary in the treatment protocols for community-acquired pneumonia? Issues with combination therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: S232-6.
  30. Marimón JM, Cilla G, Pérez-Trallero E. Molecular biology in the diagnosis of acute bacterial infection of the respiratory tract. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (Suppl 9): 26-32.
  31. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.
  32. British Thoracic Society, BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1-64.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384-92.
  36. España PP, Capelastegui A, Quintana J, Díez R, Gorordo I, Bilbao A, Zalacaín R, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 135: 1572-79.
  37. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93-101.
  38. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1249-56.
  39. Marras TK, Nopmaneejumrulers C, Chan CK. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116: 385-93.
  40. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375-84.
  41. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-52.
  42. Menendez R, Martínez R, Reyes S. Marcadores ¿Realmente útiles? En: Menendez R, Zalacaín Jorge R, eds. *II Curso Avanzado en Infecciones Respiratorias*, 2008. Madrid: EMISA; 2008. p.75-84.
  43. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 587-91.
  44. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31: 349-55.
  45. Calbo E, Garau J. Antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections. *Respiration* 2005; 72: 561-71.
  46. Ambrose PG. Antimicrobial susceptibility breakpoints: PK-PD and susceptibility breakpoints. *Treat Respir Med*. 2005; 4 Suppl 1: 5-11.
  47. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S233-7.
  48. Mandell GL, Coleman EJ. Activities of antimicrobial agents against intracellular pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2561-3.
  49. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 368-89.
  50. Craig J. WA, Andes D. Aminoglycosides are useful for severe respiratory tract infections. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 271-7.
  51. Decré D, Bergogne-Bérézin E. Pharmacokinetics of quinolones with special reference to the respiratory tree. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 331-43.
  52. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 21-9.
  53. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 2002; 62: 13-59.

54. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *J Chemother* 2004; 16 (Suppl 3): 1-19.
55. Smith HJ, Walters M, Hisanaga T, Zhanel GG, Hoban DJ. Mutant prevention concentrations for single-step fluoroquinolone-resistant mutants of wild-type, efflux-positive, or ParC or GyrA mutation-containing *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3954-8.
56. Sirvent E, Ruiz M, Rodríguez JC, Royo G. Estudio de la actividad comparada de varias fluoroquinolonas frente a *Pseudomonas aeruginosa* mediante la determinación de la concentración preventiva de mutantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 603-7.
57. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52.
58. Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 1470-6.
59. Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1476-85.
60. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 747-63.
61. de la Pedrosa EG, Morosini MI, van der Linden M, Ruiz-Garbajosa P, Galán JC, Baquero F, Reinert RR, Cantón R. Polyclonal population structure of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Spain carrying *mef* and *mef* plus *erm*(B). *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1964-9.
62. Calatayud L, Ardanuy C, Cercenado E, Fenoll A, Bouza E, Pallares R, Martín R, Liñares J. Serotypes, clones, and mechanisms of resistance of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3240-6.
63. White AR, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 1): i3-20.
64. Barberán J, Mensa J. Cefditoren en las infecciones de vías respiratorias bajas adquiridas en la comunidad. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 144-50.
65. Koulenti D, Rello J. Gram-negative bacterial pneumonia: aetiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12: 198-204.
66. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10-21.
67. Bolesta S, Roslund BP. Elevated hepatic transaminases associated with telithromycin therapy: a case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 37-41.
68. Mensa J, Barberán J, Linares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21: 234-58.
69. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1965-72.
70. García-Vidal C, Carratalá J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1033-8.
71. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: a pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28: 2061-9.
72. Fenoll A, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, Torrico M et al. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 75-80.
73. Cafini F, Giménez MJ, Robledo O, Aguilar L, Tarragó D, Granizo JJ, et al. Cidal activity of oral third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae* in relation to cefotaxime intrinsic activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008.
74. Carratalá J, Martín-Herrero JE, Mykietiuik A, García-Rey C. Clinical experience in the management of community-acquired pneumonia: lessons from the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3): 2-11.
75. Martín-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2009 Dec 2. [Epub ahead of print]
76. Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs* 2005; 65: 949-91.
77. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 5: S378-85.
78. Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, Carides A, Woods GL, Friedland I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: Combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004;53: 59-66.
79. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1109-21.
80. Niedeman 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.
81. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe acute community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 106 (5Pt ): 1585-91.
82. Agustí C, Torres A. Respuesta inflamatoria en la neumonía: ¿son útiles los glucocorticoides? *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 143-45.
83. Sibila O, Agustí C, Torres A. Corticosteroids in severe pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 259-64.
84. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P, Falagas M. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 661-8.
85. Moller PC, Evans MJ, Fader RC, Henson LC, Rogers B, Heggers JP. The effect of anti-exotoxin A on the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to hamster tracheal epithelial cells in vitro. *Tissue Cell* 1994; 26: 181-8.
86. Stephens DP, Eisher DA, Currie BJ. An audit of the use of granulocyte colony-stimulating factor in septic shock. *Intern Med J* 2002; 32: 143-8.
87. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empiric antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
88. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281: 61-6.
89. Menéndez R, Torres A. Neumonía: predecir la mala evolución. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 475-7.

90. 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.
91. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-5.
92. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
93. Martínez R, Vallés J, Reyes S, Menendez R. Neumonía adquirida en la comunidad: epidemiología, factores de riesgo y pronóstico. En: García Satue J, Aspa Marco F, eds. *Monografías Neumomadrid: Neumonías*. Madrid; 2006. p. 67-83.
94. Kuru T, Lynch JP 3<sup>rd</sup>. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 623-51.
95. Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12 : 303-18.
96. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1322-6.
97. 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.
98. Garcia-Vidal C, Carratala J. Early and late treatment failure in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 154-60.
99. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007; 132: 1348-55.
100. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 38-44.
101. 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.
102. Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612-7.
103. Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med* 2005; 26: 1-9.
104. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JW, de Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(4 Pt 1): 1105-13.
105. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001; 119 (2 Suppl): S419-25.
106. Fernandez-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratala J, Gudiol F, Manresa F. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 813-20.
107. Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001; 16: 76-84.
108. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999; 27: 1745-53.
109. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber RR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
110. Povoia P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 157-62.
111. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-25.
112. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68-73.
113. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
114. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 792-6.
115. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
116. Ioanas M, Angrill J, Baldo X, Arancibia F, Gonzalez J, Bauer T, et al. Bronchial bacterial colonization in patients with resectable lung carcinoma. *Eur Respir J* 2002; 19: 326-32.
117. 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.
118. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the genetic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655-63.
119. Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1783-90.
120. Menendez R, Cremades MJ, Martínez-Moragón E, Soler JJ, Reyes S, Perpina M. Duration of length of stay in pneumonia: influence of clinical factors and hospital type. *Eur Respir J* 2003; 22: 643-8.
121. 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.
122. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain R, Fenoll, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 787-98.
123. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sanchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1835-42.
124. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1617-24.
125. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 910-4.
126. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.
127. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1278-84.
128. Rhew DC. Quality indicators for the management of pneumonia in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135 (8 Pt 2): 736-43.

