

# NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Raquel Martínez Tomás, José Manuel Vallés Tarazona, Soledad Reyes Calzada, Rosario Menéndez Villanueva

## RESUMEN

La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en España es de 2 a 10 casos por 1.000 habitantes y año con una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes que requieren ingreso hospitalario, entre un 8 a un 25 % de los casos. La mortalidad es menor de un 1 % en las NAC extrahospitalarias, entre un 5-15 % en las hospitalarias y mayor de un 25 % aquellas que requieren ingreso en UCI.

El agente etiológico más frecuente y que causa más mortalidad en la NAC es el *S. pneumoniae*. Sin embargo la etiología de la NAC depende del ámbito de adquisición, gravedad y de factores del huésped, como la edad y, sobre todo, la enfermedad subyacente.

La mortalidad en la NAC depende del organismo causal, del ámbito de adquisición y otros factores del huésped.

Las escalas pronósticas disponibles en la actualidad sirven para predecir la mortalidad por neumonía a partir de variables clínicas, analíticas y radiológicas (escala Fine y CURB). Estudios más recientes han investigado también factores relacionados con el fracaso terapéutico y la estabilidad clínica de la NAC grave.

La calidad en el manejo del paciente con NAC se asocia con un mejor pronóstico por lo que algunas recomendaciones aparecen ya publicadas en las normativas más recientes.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Incidencia

Las infecciones del tracto respiratorio son una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, entre

ellas, la neumonía es una infección frecuente cuya incidencia es difícil de calcular por varias razones: no es una enfermedad de declaración obligatoria, en la mayoría de estudios no se incluyen pacientes diagnosticados y tratados de forma ambulatoria que representan cerca del 80 % de las neumonías adquiridas en la comunidad y, en ocasiones, los criterios diagnósticos no son uniformes<sup>(1)</sup>, e incluyen casos de neumonías nosocomiales, de inmunodeprimidos o incluso neumonías no confirmadas o errores diagnósticos; otras veces, el episodio es leve y se cataloga como infección respiratoria simple. No obstante, la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad se estima que oscila entre 2 y 12 casos por 1.000 habitantes y año, variando ampliamente con la edad siendo más frecuente por debajo de los 5 años de edad y en los mayores de 65 años en los que la incidencia se sitúa en 25-35 casos por 1.000 habitantes y año, siendo discretamente superior en los varones<sup>(2)</sup>.

La incidencia de la NAC en España varía de unas comunidades autónomas a otras, así por ejemplo, en la zona del Maresme en Cataluña, la incidencia era de 2,6 casos por 1.000 habitantes y año<sup>(3)</sup>, mientras que en el País Vasco era de 8,8 casos por 1.000 habitantes y año<sup>(4)</sup>; esta diferencia podría explicarse por los diferentes criterios diagnósticos o por la existencia de variaciones en la incidencia de los distintos gérmenes responsables.

Existe también una variación estacional de la incidencia de la NAC, así, en los países de clima templado como el nuestro, son más frecuentes en los meses de invierno.

La NAC representa el 5-12% de las infecciones respiratorias y es la primera causa infecciosa que justifica el ingreso hospitalario. Monge et al.<sup>(5)</sup> en un estudio realizado sobre neumonías ingresadas, muestra una variabilidad significativa en la incidencia de hospitalizaciones por neumonía en las distintas comunidades autónomas que varía desde 2,38 casos por 1.000 habitantes y año en Cataluña a 0,8 casos por 1.000 habitantes y año en las Islas Canarias. Esta diferencia puede explicarse por la distinta tasa de incidencia de la NAC, por la diferente distribución etaria de la población, por distintos criterios de hospitalización o, incluso, al tratarse de un estudio basado en las neumonías hospitalizadas, la facilidad de acceso a los hospitales o la disponibilidad de camas. Este autor obtiene una incidencia anual media de hospitalización entre las distintas comunidades autónomas de 1,6 casos por 1.000 habitantes y año, incidencia que se triplica en mayores de 65 años, situándose en 5,23 casos por 1.000 habitantes y año.

La tasa de ingreso sobre el total de las neumonías varía de unas series a otras. Así, Aguirre et al.<sup>(4)</sup> obtienen una tasa del 12,4% mientras que Almirall et al.<sup>(3)</sup> observan una frecuencia de ingreso del 26%.

La tasa de ingreso entre las neumonías que acuden al servicio de urgencias es superior al 50%, como se observa en las series de Almirall<sup>(2,3)</sup> y de España et al.<sup>(6)</sup>.

La proporción de pacientes que requieren ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) varía desde el 5% en un estudio multicéntrico de la *British Thoracic Society*<sup>(7)</sup> al 10% de la serie de Torres et al. en España<sup>(8)</sup>.

La NAC constituye una entidad de gran relevancia debido al consumo de recursos sanitarios y al coste económico que genera, tanto directo (gasto farmacéutico, consultas médicas e ingresos hospitalarios), como indirecto (bajas escolares y laborales). En Estados Unidos se estima un coste anual de 34.4 billones de dólares<sup>(9)</sup>. En este sentido, los costes de la NAC que se trata en el hospital son 15 veces superiores a los de la NAC tratada en el domicilio, por lo que

el total de los costes directos del tratamiento de la neumonía son, sobre todo, a expensas de los costes de la hospitalización<sup>(10)</sup>.

Monge et al.<sup>(5)</sup> han analizado el coste de la atención de la NAC hospitalizada en España, que alcanza los 115 millones de euros y que corresponden a los más de 51.000 pacientes ingresados por año. Más recientemente, Bartolomé et al.<sup>(11)</sup> calcularon los costes directos de la NAC ingresada, que fueron de 1.553 euros (el 85% debido a la estancia hospitalaria), mientras que el coste medio de la neumonía que no ingresa se situó en 196 euros.

### Mortalidad

La neumonía es una de las causas más importantes de mortalidad dentro de la patología infecciosa y el principal motivo de fallecimiento en pacientes hospitalizados.

En 1999 fallecieron en España 4.254 hombres y 3.998 mujeres por neumonía, lo que supone una tasa de mortalidad de 14,1 fallecimientos por 100.000 habitantes y en el año 2002, según datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística y publicados en diciembre de 2004, fue del 19,5 por 100.000 habitantes, situándose en la novena causa de muerte en España, con una variabilidad entre comunidades autónomas entre el 11,05 de Cataluña y el 34,22 por 100.000 habitantes en Aragón.

La relevancia de la neumonía como causa de muerte a nivel mundial la podemos observar en la tabla 1; en ella se incluyen países con diferente grado de desarrollo industrial y de diferente distribución por edad, lo que influye de forma importante a la hora de comparar las cifras entre distintos países<sup>(12)</sup>.

La mortalidad viene determinada en función de la forma de presentación, la etiología y las características del paciente, oscilando entre menos del 1% en la NAC que no requiere ingreso, 5-15% en los pacientes que precisan hospitalización y es superior al 25% cuando se requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>(13)</sup>, sobre todo si requiere ventilación mecánica, superando entonces el 50%.

**TABLA 1. Tasas de mortalidad en diferentes países. Se muestran las tasas crudas por 100.000 habitantes**

(Extraídas de: *World Health Statistics Annual 1996*. OMS 1998, Categoría diagnóstica 321, Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión)

Países	Tasas de mortalidad	
	Hombres	Mujeres
Brasil (1990)	32,4	23,9
Canadá (1995)	23,2	25,4
Argentina (1992)	21,0	16,5
Cuba (1995)	37,7	28,7
Costa Rica (1994)	16,2	11,2
Méjico (1995)	23,2	19,7
Chile (1994)	41,9	39,1
Inglaterra y Gales (1995)	85,2	127,2
Noruega (1994)	54,7	75,8
Francia (1994)	24,9	26,7
Alemania (1995)	19,0	24,0
Italia (1993)	10,5	11,0
Polonia (1995)	14,5	13,8
Rumanía (1995)	45,3	28,1
España (1994)	18,1	15,9
Suecia (1995)	46,0	47,8
Finlandia (1995)	44,4	51,6
Australia (1994)	9,4	10,2
Singapur (1995)	67,0	68,0

Considerando la mortalidad según la etiología, ésta varía entre un 61 % para las NAC por *Pseudomonas* a menos del 10 % en las NAC por virus y gérmenes atípicos, pasando por el 35 % en las producidas por enterobacterias,

*Staphylococcus aureus* y las mixtas y el 15 % para las producidas por *Legionella pneumophila* o *Streptococcus pneumoniae*<sup>(13)</sup>.

En EE.UU. representa la sexta causa de muerte y la primera entre las enfermedades infecciosas. Se estima una mortalidad asociada a la NAC en aquel país de 16 fallecidos por 100.000 habitantes y año.

### Etiología

Aunque un rápido diagnóstico etiológico sería óptimo en el manejo de la NAC, entre un 30 y un 50 % de los casos no se encuentra el patógeno responsable.

Diversas variables pueden influir en la etiología de la NAC (Tabla 2): el área geográfica estudiada y la época del año, la edad, la comorbilidad y gravedad de presentación de la neumonía y, por lo tanto, del lugar de tratamiento, del estado de inmunidad del paciente, la exposición a diversos factores ambientales, la actividad laboral, e incluso de los métodos y criterios de diagnóstico microbiológico utilizados para el diagnóstico.

### Influencia del lugar geográfico de adquisición de la NAC en la etiología

Con respecto al lugar geográfico de adquisición de la neumonía, la *Legionella* es más frecuente en países mediterráneos (Comunidad Valenciana), Nueva Zelanda y en pacientes con enfermedad severa, teniendo un carácter epidémico; la fiebre-Q (*Coxiella burnetii*) es más frecuente en comunidades con ganado lanar como el noroeste de España (País Vasco, cornisa Cantábrica, Norte de Castilla-León y Norte de Aragón) y Nueva Escocia; la neumonía por *Klebsiella pneumoniae* es más frecuente en Sudáfrica y el *Mycobacterium tuberculosis*, en Hong-Kong y países no industrializados.

En Europa, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, gérmenes anaerobios, *Legionella pneumophila*, bacilos Gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* son los microorganismos más frecuentes y en España, son: *Streptococcus pneumoniae* (res-

TABLA 2. Etiología de la NAC según factores del huésped

Factores del huésped		Microorganismo
Edad	Anciano	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias
Lugar de residencia	Asilo	<i>S. aureus</i> , enterobacterias, <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>
	Campamentos militares	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Guarderías y epidemias intrafamiliares (cada 4 años)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Exposición ambiental	Aves y animales de granja	<i>Chlamydia psittaci</i>
	Reses, ovejas, cabras, gatos (parto)	<i>Coxiella burnetii</i>
	Acequias o campos de arroz	<i>Leptospira</i>
	Agricultores	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	Exposición a ratones	<i>Hantavirus</i>
	Exposición a cuevas con murciélagos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	Aire acondicionado	<i>Legionella</i> spp
Hábitos tóxicos	Adictos a drogas vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
	Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i> (incluido neumococo resistente), anaerobios, enterobacterias (incluye <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) <i>M. tuberculosis</i>
Comorbilidad	EPOC	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias, fibrosis quística)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
	Obstrucción endobronquial (Ej: neoplasia)	Anaerobios
	Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i>
	Enf. células falciformes, esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
	Malnutrición	<i>P. aeruginosa</i>
	Enfermedad periodontal	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)
	Alteración del nivel de conciencia	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios) .../...

TABLA 2. **Etiología de la NAC según factores del huésped** (continuación)

	Aspiración de gran volumen tras vómitos intensos	Anaerobios, neumonitis química
Factores de riesgo	Tratamiento antibiótico previo	<i>S. pneumoniae</i> resistente, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>
	Tratamiento prolongado con esteroides	<i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Area geográfica	País Vasco, Cornisa Cantábrica, Norte de Castilla-León, Norte de Aragón	<i>Coxiella burnetii</i> , (Fiebre Q)
	Comunidad Valenciana, Costa Mediterránea (brotes epidémicos)	<i>Legionella pneumophila</i>
	Viajes al sudeste asiático	<i>Pseudomonas pseudomallei</i> , SARS (coronavirus), virus de la gripe aviar

ponsable de más del 75% de las NAC), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, y *Haemophilus influenzae*; y, en menor grado, los gérmenes Gram negativos y la *Coxiella burnetii*, esta última sobre todo en el País Vasco. Cuando la neumonía es grave y requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el *Streptococcus pneumoniae* y la *Legionella pneumophila* son los gérmenes más frecuentemente implicados<sup>(14)</sup>.

### **Influencia de la gravedad de la presentación en la etiología**

Existen pocos estudios sobre la etiología de la NAC tratada de forma ambulatoria por la dificultad que supone la realización de estudios microbiológicos fuera del hospital. Algunos estudios, además, establecen el diagnóstico apoyándose únicamente en criterios clínicos, sin confirmación radiológica. No obstante, y a pesar de que un alto porcentaje de las neumonías tratadas de forma ambulatoria no se obtiene el germen responsable, se puede afirmar que el neumococo es el principal responsable de las neumonías que se tratan de forma ambulatoria.

Diversos estudios publicados muestran que el *S. pneumoniae* es el responsable del 30 al 40% de los episodios de neumonía que se tratan en el hospital, situándose también en el principal germen productor de las mismas.

Entre las neumonías que requieren ingreso en la UCI, también es el neumococo el principal responsable con el 10-36% de ellas, destacando también las producidas por *Legionella*, *Staphylococcus aureus*, bacterias entéricas Gram negativas y *Haemophilus influenzae*.

Woodhead<sup>(15)</sup>, estudiando 41 trabajos realizados sobre la etiología de la NAC en Europa, 13 de ellos realizados en España, nos muestra la frecuencia de los distintos patógenos causantes de neumonía según el lugar de tratamiento de la misma (Tabla 3).

### **Influencia de la edad en la etiología**

En relación al huésped, en los ancianos, el espectro etiológico no difiere del de otros grupos aunque, en los ancianos institucionalizados y muy dependientes, las bacterias entéricas Gram negativas pueden ser más frecuentes. En un estudio multicéntrico reciente, la etiología de la NAC hospitalizada en mayores de 65 años fue *Streptococcus pneumoniae* (49%),

**TABLA 3. Frecuencia de los patógenos responsables de neumonía en función del lugar donde se maneja el paciente, mostrada como promedio del porcentaje extraído de los 41 estudios evaluados por Woodhead<sup>(15)</sup>**

Organismo	Ambulatoria	Hospital	UCI
Nº de estudios	9	23	13
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,3	4	5,1
<i>Legionella</i> spp	1,9	4,9	7,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	2,5	
Bacterias entéricas Gram negativas	0,4	2,7	7,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11,1	7,5	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8	7	
<i>Chlamydia psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>Coxiella burnetii</i>	0,9	0,8	0,2
Virus	11,7	10,9	5,1
Otros organismos	1,6	2,2	7,4
Sin identificar	49,8	43,8	41,5

*Haemophilus influenzae* (14%), *Legionella pneumophila* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%) y enterobacterias (6%)<sup>(16)</sup>. La frecuencia de microorganismos intracelulares varía entre 15-32%, aunque *Mycoplasma pneumoniae* es 5,4 veces más frecuente en menores de 60 años<sup>(17)</sup>.

La etiología en los ancianos difiere según resida en domicilio o institución cerrada. Así, El-Sohl et al.<sup>(18)</sup>, en una población de edad superior a 75 años con neumonía grave encuentran que los microorganismos más frecuentes en los que viven en domicilio fueron *S. pneumoniae* (14%), bacilos Gramnegativos (BGN) (14%), *Legionella* (9%), *H. influenzae* (7%) y *Staphylococcus aureus* (7%) y en los pacientes procedentes de residencias, los más frecuentes fueron *S. aureus* (29%), BGN (14%), *S. pneumoniae* (9%) y *P. aeruginosa* (4%).

La incidencia de virus es menos conocida, aunque se han descrito epidemias de infec-

ciones graves por virus influenza y virus respiratorio sincitial<sup>(19)</sup>.

### **Etiología y comorbilidad**

En relación a la NAC en pacientes con EPOC, un estudio multicéntrico español realizado en pacientes con EPOC hospitalizados por NAC, demostró que la mayoría de los microorganismos aislados no diferían de los del resto de NAC. Los microorganismos causales más frecuentes fueron: *S. pneumoniae* (43%), *Chlamydia pneumoniae* (12%), *H. influenzae* (9%), estreptococos del grupo viridans (4%) y *Legionella* (9%)<sup>(20)</sup>; Ruiz et al.<sup>(17)</sup> encuentran además de los anteriores, enterobacterias, *Pseudomonas* e infecciones mixtas. La etiología por *C. pneumoniae* fue más frecuente en EPOC de grado severo.

En pacientes con bronquiectasias o fibrosis quística, y en EPOC de grado severo<sup>(21-23)</sup>,

otros microorganismos menos frecuentes, como *P. aeruginosa* y las enterobacterias, pueden ser causa de NAC. En un trabajo realizado en nuestro país sobre la incidencia y factores de riesgo de *Pseudomonas* y BGN, se concluye que los factores asociados más relevantes para padecer una neumonía comunitaria debida a BGN son: aspiración, hospitalización previa o tratamiento previo antimicrobiano, y presencia de bronquiectasias y EPOC grave<sup>(22)</sup>.

Los pacientes alcohólicos tienen una incidencia mayor de neumonías por aspiración y abscesos pulmonares cuyos microorganismos causales más frecuentes son *S. pneumoniae* y BGN (especialmente *Klebsiella pneumoniae*)<sup>(24,25)</sup>, debiendo tener en cuenta también el *M. tuberculosis*<sup>(26)</sup> y los anaerobios por los episodios de disminución del nivel de conciencia que presentan.

En enfermos diabéticos, el riesgo de neumonías no parece mayor que en la población general<sup>(27)</sup>. No obstante, tienen mayor riesgo para presentar infecciones por Gramnegativos además de que la colonización por *S. aureus* es mayor que en individuos sanos<sup>(28)</sup>. Así, Ruiz et al.<sup>(17)</sup> han encontrado con mayor frecuencia NAC por *S. aureus* y *Legionella* (odds ratio 1,89) en los diabéticos.

### Otros gérmenes menos frecuentes

La identificación de más de un patógeno es inusual, ocurriendo en menos del 10 % de los casos, siendo la EPOC la enfermedad con más riesgo de etiología mixta (odds ratio 1,8) como señalan Ruiz et al.<sup>(17)</sup>.

En pacientes con alteración del nivel de conciencia puede producirse una aspiración y en esta circunstancia la etiología suele ser poli-microbiana, con predominio de microorganismos anaerobios<sup>(17)</sup>. Los factores de riesgo para la aspiración son múltiples: accidente cerebrovascular, intoxicación farmacológica, enfermedades neurológicas degenerativas, neoplasias orofaríngeas o esofágicas y procedencia de asilos.

Otros patógenos implicados más recientemente en la patogenia de la NAC son *Chlamy-*

*dia pneumoniae* y *Hantavirus*, estos últimos producen esporádicas zoonosis procedentes de los roedores en Norte y Sudamérica, pero no son causas frecuentes de NAC.

La frecuencia de microorganismos anaerobios como causantes de NAC es desconocida, estimándose en un 10 %, siendo los factores predisponentes la aspiración de secreciones orofaríngeas en el contexto de una disminución del nivel de conciencia, la disfagia en las enfermedades neurológicas, las enfermedades dentales o periodontales y la obstrucción intestinal.

En cuanto a los virus, un estudio español, de De Roux et al.<sup>(29)</sup>, sobre las neumonías de origen vírico, se observó que el 18 % de las NAC a las que se les realizó un estudio serológico de virus respiratorios completo, presentaba algún tipo de virus como causa de la neumonía, y de ellos, el 50 % el único patógeno responsable era un virus y el otro 50 % presentaban una causa mixta: vírica y bacteriana; éstas cifras son muy similares a las encontradas por Nauffal et al.<sup>(30)</sup> en un estudio multicéntrico realizado en Valencia. En la serie de De Roux et al.<sup>(29)</sup> los virus más frecuentemente encontrados fueron los virus de la gripe A y B, seguidos del parainfluenza, y menos frecuentemente del virus respiratorio sincitial y los adenovirus.

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para adquirir o padecer una NAC son múltiples y se han identificado en varios estudios, pudiéndose agrupar en: edad, hábitos tóxicos, comorbilidad (Diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, neoplasias, enfermedades hepáticas crónicas, insuficiencia renal crónica y enfermedades neurológicas), y otros: epidemia por virus influenza A, características medioambientales, malnutrición, inmunodeficiencia y terapias inmunosupresoras, esplenectomía, uso de drogas por vía parenteral, antibioterapia inadecuada y residencia en instituciones cerradas.

Koivula's<sup>(31)</sup> en un estudio realizado en Finlandia encuentra como factores de ries-



go independientes, en personas mayores de 60 años, el alcoholismo con un riesgo relativo (RR) de 9, el asma (RR 4,2), la inmunosupresión (RR 1,9), la institucionalización (RR 1,8) y la edad mayor de 70 años, comparada con el grupo de 60 a 69 años (RR 1,5).

### Edad

La neumonía es más frecuente en las edades extremas, constituyendo un factor de riesgo independiente; sin embargo, no está totalmente aclarado el motivo exacto de la influencia de la edad sobre la etiología y el pronóstico. Así, en un metaanálisis realizado por Fine et al.<sup>(13)</sup>, la edad no aparece como factor asociado significativamente con la mortalidad; no obstante, es uno de los parámetros con mayor peso en la escala de pronóstico publicada posteriormente en 1997<sup>(32)</sup>. De esta forma es posible que la influencia de la edad se deba a la interacción de otros factores no bien definidos, como enfermedades crónicas concomitantes, malnutrición, capacidad inmunitaria, un reflejo de deglución menos eficaz o una función mucociliar menos eficiente.

El incremento de la población adulta hace prever, por tanto, un incremento tanto de la incidencia como de la mortalidad por neumonía.

### Tabaquismo

El tabaco genera cambios estructurales y funcionales de los bronquios y bronquiólos que facilitan la penetración de los gérmenes en el parénquima pulmonar.

En la población general se estima que el riesgo atribuible porcentual al tabaco es del orden del 23 %, situándose en el 32 % cuando se asocia EPOC<sup>(33)</sup>. Examinando el riesgo individual, se ha comunicado hasta 1,8 veces más riesgo de padecer neumonía en los fumadores habituales cuando se comparan con la población no fumadora<sup>(12)</sup>. Este riesgo está en relación directa a la duración del hábito tabáquico, disminuyendo a la mitad a los 5 años de haber dejado de fumar.

### Alcoholismo

Ruiz et al.<sup>(25)</sup> encontraron que el alcoholismo, definido como la ingesta superior a 80 g/día, era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAC grave, sobre todo por los efectos agudos del consumo de alcohol. El consumo de alcohol deteriora los sistemas inmunitarios tanto locales como sistémicos, especialmente la función de los neutrófilos y de los linfocitos, además de disminuir el nivel de conciencia del paciente lo que favorece las aspiraciones.

### Epidemia por virus influenza A

La gripe es una infección vírica aguda, generalmente autolimitada. Constituye un factor asociado temporalmente a mayor riesgo de NAC, tanto como productor directo de neumonía como generador de condiciones que facilitan la penetración de otros gérmenes al dañar los epitelios de las vías respiratorias, produciendo infecciones respiratorias, como otitis media en niños, bronquitis o incluso neumonía bacteriana sobre todo por *S. aureus*. La neumonía por virus de la gripe es rara pero cuando ocurre conlleva una alta mortalidad.

La mayor mortalidad en las epidemias de gripe se produce en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes como EPOC avanzada, insuficiencia cardíaca o renal y diabetes<sup>(34)</sup>, sobre todo en personas mayores de 65 años y es debida sobre todo a la neumonía bacteriana secundaria o a la agudización de la insuficiencia cardíaca más que a la infección vírica inicial.

Todo esto justifica plenamente la vacunación antigripal en la población susceptible<sup>(12)</sup>.

### Comorbilidad

La incidencia de la NAC y su gravedad son mayores entre pacientes con enfermedad crónica, sea o no de origen respiratorio, por la disminución de la capacidad de respuesta frente a agresiones externas<sup>(12)</sup>.

En la diabetes mellitus se produce una disminución de la respuesta inflamatoria e inmunológica que favorece las infecciones.



Los pacientes con EPOC tienen un riesgo más elevado de adquirir una neumonía por la colonización de la vía respiratoria por gérmenes patógenos. Zalacaín et al.<sup>(35)</sup> objetivaron que los individuos con EPOC tienen una mayor prevalencia de colonización bacteriana de la vía respiratoria inferior que el resto de la población, y que esto se relaciona con el grado de obstrucción de la vía aérea y el consumo de tabaco.

Las enfermedades del SNC cursan con frecuencia con el reflejo de la tos disminuido, con afectación de la deglución y microaspiraciones de repetición que favorecen en estos pacientes, generalmente encamados, la aparición de neumonías.

La hepatopatía crónica puede causar una deficiencia de la fagocitosis. Asimismo, en los pacientes alcohólicos hay un deterioro de los mecanismos inmunes tanto locales como sistémicos, sobre todo de las funciones de los linfocitos<sup>(36)</sup>.

La inmunodepresión favorece *per se* la infección por ciertos microorganismos poco frecuentes en la población general, como virus, hongos, etc. La neutropenia favorece las infecciones bacterianas, sobre todo por bacilos Gramnegativos y en fases avanzadas por hongos filamentosos oportunistas. Una causa de inmunodepresión es el tratamiento crónico con corticoides, hecho muy frecuente en el paciente EPOC, en los que habrá que sospechar la presencia de gérmenes oportunistas ante una neumonía que no responda al tratamiento antibiótico habitual, aunque los inmunodeprimidos se consideran como otro grupo diferente de NAC.

### Características medioambientales

Smith et al.<sup>(37)</sup> encontraron evidencia que sugiere que el uso de combustibles fósiles en el hogar incrementa el riesgo relativo de padecer neumonía, lo que sería importante en países menos desarrollados o en zonas rurales. Esto, añadido a las características de la vivienda y las condiciones de hacinamiento en niveles socioeconómicos bajos justificaría la mayor

incidencia de infecciones respiratorias en estos estratos de la sociedad.

### PRONÓSTICO

En la historia natural del proceso de la NAC, el 90% de los casos de infección cursa con buena evolución, sin embargo un 10% evolucionarán mal. Dado que la mortalidad en la NAC continúa siendo elevada, desde hace años se han realizado estudios con el objetivo de clasificar y estratificar a los pacientes en relación a la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario o en UCI<sup>(32,38,39)</sup>, e identificar aquellos factores que determinan el mal pronóstico. En este sentido, se han realizado estudios para definir factores de muerte y recientemente se están investigando los factores relacionados con la respuesta al tratamiento y la estabilidad clínica, que son también variables pronósticas de importancia en esta enfermedad.

### Factores pronósticos relacionados con la respuesta al tratamiento

#### *Fracaso terapéutico*

En la actualidad, el término más utilizado cuando la neumonía no evoluciona bien y no responde al tratamiento antibiótico empírico es fracaso terapéutico; previamente se usaron términos como *non-responding pneumonia*<sup>(40-43)</sup>. El tiempo aceptado para definir el fracaso terapéutico es a las 72 horas desde el inicio del antibiótico y se basa en estudios microbiológicos de Montravers<sup>(44)</sup> y en estudios de estabilidad clínica<sup>(45)</sup>. Estos autores encuentran que la carga bacteriana se reduce de forma drástica cuando el tratamiento es eficaz a las 72 horas. Curiosamente han sido estudios de investigadores españoles los que más han tratado de profundizar en los aspectos clínicos y en las causas del fracaso terapéutico<sup>(46-48)</sup>.

La incidencia del fracaso terapéutico en la NAC se ha estimado entre un 11-15%. Las causas de fracaso terapéutico en su mayoría corresponden a motivos infecciosos, bien por microorganismos poco habituales o por

**TABLA 4. Factores de riesgo para fracaso terapéutico y mayor nº de días para alcanzar la estabilidad clínica**

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Fracaso terapéutico OD* (95% IC)</i>	<i>Estabilidad clínica HR** (95% IC)</i>
PSI alto	1,3 (1,1-1,5)	0,73 (0,63-0,84)
NAC multilobar	2,1 (1,4-2,9)	0,72 (0,62-0,84)
Derrame pleural	2,7 (1,8-4,2)	0,67 (0,51-0,90)
Cavitación	4,1 (1,3-13,5)	—
Disnea	—	0,76 (0,66-0,87)
Confusión	—	0,66 (0,52-0,83)
Leucopenia	3,7 (1,4-10,2)	—
Enf. hepática	2 (1,1-3,5)	—
Adherencia a SEPAR	—	1,22 (1,04-1,44)

\*OR: Odds ratio; \*\*HR: Hazard ratio

persistencia de la infección o también por motivos no infecciosos. En un estudio nacional multicéntrico, realizado por el área TIR de la SEPAR, publicado recientemente<sup>(46)</sup>, se han investigado tanto los factores de riesgo (Tabla 4) como los protectores que, de forma independiente, se asocian a la respuesta terapéutica antibiótica. Entre los factores de riesgo de fracaso se encuentran: la gravedad inicial medida por el PSI (*odds ratio* = 1,3), neumonía multilobar (OR = 2,1), derrame pleural (OR = 2,7), enfermedad hepática (OR = 2), leucopenia (OR = 3,7) y signos radiológicos de cavitación (OR:4,1). Por el contrario, los factores asociados con un menor fracaso son: la EPOC (OR = 0,6), la vacunación antigripal (OR = 0,3) y el tratamiento inicial con quinolonas (OR = 0,5). La probabilidad de muerte fue significativamente mayor, 11 veces superior, cuando aparece fracaso terapéutico, tras ajustar por clase de riesgo inicial.

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

clases de riesgo alto identifica a pacientes con una probabilidad de muerte de al menos el triple que el resto de la misma categoría. En las clases de riesgo bajo también tiene utilidad para encontrar a pacientes que puedan presentar mala evolución aunque su mortalidad no sea tan alta.

### **Estabilidad clínica**

Conocer, como médico, cuándo un paciente con neumonía alcanza la estabilidad clínica 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. La primera descripción ampliamente aceptada de estabilidad clínica en la NAC es la descrita por Halm et al.<sup>(45)</sup> en un estudio multicéntrico y prospectivo. Estos autores utilizan 5 variables clínicas utilizadas habitualmente por los médicos, que son: frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura, más la capacidad para comer y

**TABLA 5. Factores pronósticos de muerte en la NAC. Odds ratio: mayor probabilidad de muerte si > 1 y menor si es < 1**

<i>Factores pronóstico</i>	<i>Odds ratio</i>
Síntomas	
– Escalofríos	0,4
– Alteración estado mental	2,0
– Disnea	2,9
Hallazgos físicos	
– Taquipnea	2,5
– Hipotermia	2,6
– Hipotensión	5,4
Comorbilidad	
– Insuficiencia cardiaca	2,4
– Cardiopatía isquémica	1,5
– Diabetes	1,2
– Neoplasia	2,7
– Enf. neurológica	4,4
Hallazgos analíticos	
– > Urea	2,7
– Leucopenia	5,1
– Leucocitosis	4,1
– Hipoxemia	2,2

el estado mental. Para cada variable describe diferentes puntos de corte en el concepto de estabilidad y distintos grados. En nuestro medio, los puntos de corte empleados para definir estabilidad clínica son el primer día que el paciente presenta: temperatura  $\leq 37,2^{\circ}$  C, tensión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg, saturación de  $O_2 \geq 90\%$ , frecuencia respiratoria  $\leq 24$  rpm, frecuencia cardiaca  $\leq 100$  lpm. Con esta definición, hemos encontrado que la estabilidad clínica se alcanza el día 4 en el 50% de los pacientes hospitalarios. Hay menos estudios de estabilidad clínica en la NAC extrahospitalaria. En un estudio multicéntrico español<sup>(49)</sup> se analizaron aquellos factores (Tabla 4) que se asocian a la necesidad de mayor número de días para alcanzar la estabilidad clínica, éstos factores son: disnea, confusión, derra-

me pleural, neumonía multilobar, PSI alto y falta de adherencia al tratamiento según normativas SEPAR.

## Factores de mortalidad

### *Factores pronósticos de mortalidad*

Los factores pronósticos asociados con mayor morbimortalidad en neumonías son múltiples y se detallaron en un meta-análisis clásico realizado durante los años 90<sup>(13)</sup>, en el que se evaluaron 33.148 pacientes con NAC y se identificaron 11 factores asociados con un aumento de la mortalidad atribuida a la neumonía: sexo masculino, edad avanzada, hipotermia, diabetes mellitus, taquipnea, hipotensión, enfermedad neurológica, neoplasia, leucopenia, bacteriemia y afectación radiológica multilobar. Como puede apreciarse se clasifican en factores dependientes del paciente, como la edad y comorbilidad y factores relacionados con los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos del episodio de NAC (Tabla 5). La mortalidad global fue de 13,7%, siendo más baja en los estudios con enfermos ingresados y ambulatorios y más alta en los trabajos con pacientes en UCI. En dicho meta-análisis también se ofrecen datos de mortalidad en función de la etiología de la neumonía (Tabla 6). Los factores de riesgo de muerte encontrados en diversos estudios univariados son numerosos con la limitación de no medir el efecto independiente de cada uno de ellos como ocurre en los estudios multivariados. Entre ellos, se encuentran igualmente factores asociados a los síntomas de la infección, a los hallazgos analíticos, radiológicos, a la comorbilidad del paciente y al propio microorganismo causal. En las recomendaciones de las sociedades científicas de la década pasada se describían todos ellos para ser empleados en la decisión del ingreso hospitalario<sup>(14,50)</sup>.

### *Escalas pronósticas*

En la última década han aparecido estudios que, mediante análisis estadísticos multivariados, proporcionan escalas capaces de esti-

**TABLA 6. Mortalidad en función de la etiología**

<i>Agente etiológico</i>	<i>Mortalidad (%)</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61,1
<i>Klebsiella</i> spp	35,7
<i>Escherichia coli</i>	35,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	31,8
Infección polibacteriana	23,6
<i>Legionella</i>	14,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12,3
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	9,8
Virus A de la gripe	99,0
<i>Proteus</i> spp	8,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	7,4
Virus parainfluenza	6,7
Virus respiratorio sincitial	5,0
Agente etiológico desconocido	12,8

mar la probabilidad de muerte de un paciente con neumonía. Fine et al.<sup>(52)</sup>, mediante estos modelos que cuantifican el efecto independiente de las variables, obtiene una escala pronóstica que estratifica a los pacientes en 5 clases de riesgo de muerte. Esta escala, más conocida como PSI (*pneumonia severity index*) o clase de riesgo de Fine, se basa en variables como la edad, de mucho peso, enfermedades concomitantes y presencia de signos clínicos, analíticos y radiográficos, de gravedad inicial (Tabla 7). Aplicada a diferentes poblaciones, esta escala clasifica de forma muy precisa la probabilidad de muerte de un paciente con neumonía. El primer escalón estratifica el riesgo en función de la edad, las enfermedades asociadas, el examen físico y los hallazgos de laboratorio. Si estos factores de riesgo están ausentes, el paciente es asignado a la clase I. En el segundo escalón, los pacientes con uno

o más factores de riesgo son clasificados en función de la puntuación obtenida por estos factores de riesgo: II, menos de 70 puntos; III, 71 a 90; IV, 91 a 130; y V, más de 130 puntos. La validación de esta escala de mortalidad para las distintas clases de riesgo muestra que es baja en las clases I-III (0,1-2,8%), intermedia para la clase IV (8,2-9,3%) y alta para la clase V (27-31%).

La BTS (Sociedad Británica de Neumología) también ha obtenido una escala pronóstica de mortalidad<sup>(61)</sup> y Lim et al.<sup>(62)</sup> la han adaptado a una más sencilla ya que utiliza solamente 4 variables: CURB acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria ( $\geq 30/\text{rpm}$ ) y *blood pressure* (presión diastólica  $\leq 60$  mmHg ó sistólica  $< 90$  mmHg), y también estratifica acertadamente a los pacientes según la probabilidad de muerte (Tabla 7). El cálculo de la puntuación de esta escala se realiza sumando un punto por cada variable presente. La probabilidad de muerte para cada valor es ascendente: puntuación 0: 0,7%, 1: 2,1%, 3: 9,2%, 3: 14,5%,  $\geq 4$ : 40%. Además, en el mismo estudio se valida una simplificación de la escala, excluyendo el valor de la urea para su aplicación en el ámbito de la asistencia primaria. Es el denominado CRB65, con un rango de puntuación entre 0-4, y cuya probabilidad de muerte para cada valor es el siguiente: valor 0 = mortalidad 1,2%, 1-2 = 8,5% y 3-4 = 31%.

La utilidad de estas escalas pronósticas es que determinan la probabilidad de muerte en el momento del diagnóstico de NAC; sin embargo, no tienen capacidad de prever la respuesta del paciente tras el inicio del tratamiento, lo que resulta clave en el pronóstico del paciente.

#### **Factores pronóstico de mortalidad tardía**

A pesar de la alta morbilidad y mortalidad asociada a la NAC hay limitados estudios que examinen el pronóstico a largo plazo, es decir, los factores de riesgo de mortalidad tardía de la NAC. Mortensen et al.<sup>(63)</sup> estudiaron la mortalidad a los 90 días y demostraron mayor pro-

**TABLA 7. Puntuación de las variables para predicción de mortalidad precoz (Escala Fine y CURB)**

Característica		Puntuación
<b>Edad*: Hombres</b>	<b>65</b>	Número de años
<b>Mujeres</b>		Nº de años - 10
Asilo o residencias		+ 10
Enfermedad neoplásica		+ 30
Enfermedad hepática		+ 20
Insuficiencia cardíaca congestiva		+ 10
Enfermedad cerebrovascular		+ 10
Enfermedad renal		+ 10
<b>Estado mental alterado*</b>		+ 20
	<b>C</b>	
<b>Frecuencia respiratoria* ≥ 30/min</b>		+ 20
	<b>R</b>	
<b>TA sistólica* &lt; 90</b>		+ 20
	<b>B</b>	
t <sup>a</sup> < 35° C ó ≥ 40° C		+ 15
Pulso ≥ 125/min		+ 10
pH arterial < 7,35		+ 30
<b>BUN* ≥ 30 mg/dl</b>	<b>U</b>	+ 20
Na < 130 nmol/L		+ 20
Glucosa ≥ 250 mg/dl		+ 10
Hto < 30%		+ 10
Pa O <sub>2</sub> < 60 mmHg		+ 10
Derrame pleural		+ 10

Riesgo de Fine: I (< 50 ptos), II (51-70), III (71-91), IV (91-130), V (> 130). Mortalidad clases I-III (0,1-2,8%), IV (8,2-9,3%), V (27-31%). \*En **negrita** se destacan los componenetes del Fine y CURB (véase texto): puntuación 0: mortalidad 0,7%, 1: 2,1%, 2: 9,2%, 3: 14,5% ≥ 4: 40%.

babilidad de muerte en los pacientes tras una NAC respecto a los controles pareados por edad. Entre los factores asociados significativamente con mayor mortalidad tardía encontraron: la edad (estratificada por décadas), estado no

reanimable, deficiente estado nutricional, derrame pleural, uso de glucocorticoides, residencia de ancianos, nivel de estudios alto o bajo, sexo masculino, existencia de comorbilidad asociada y ausencia de fiebre. Otra publicación recien-

TABLA 8. **Indicadores de calidad con impacto en el pronóstico** (Modificado de 59)

<i>Indicador de calidad</i>	<i>Resultado</i>
Decisión de ingreso por escalas pronósticas	Se reduce ingreso pacientes bajo riesgo
Inicio tratamiento antibiótico	Administración precoz mayor supervivencia
Elección tratamiento antibiótico	Adherencia a normativas menor mortalidad
Tratamiento secuencial	Asociado con menor estancia hospitalaria
Criterios de alta	Menos readmisión y mortalidad

te estudia la supervivencia a los 4 años tras un ingreso hospitalario por NAC<sup>(54)</sup>. Los factores independientes predictores de muerte encontrados fueron: la edad, comorbilidad enfermedad cerebrovascular o cardiovascular, estado mental alterado, hematócrito menor de 35 % y aumento del nivel de glucosa en sangre. Por el contrario, la NAC en un adulto joven sin comorbilidad no parece asociar 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, ésta asociación podría persistir hasta 5 años después del episodio inicial.

#### **Indicadores de calidad relacionados con la mortalidad**

Otro punto a considerar aparte de los factores y escalas pronósticas, y no menos importante, 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 algunos indicadores (Tabla 8). La decisión del ingreso hospitalario, sobre todo en aquellas neumonías de inicio no grave, depende en última instancia, del juicio del médico responsable capaz de diferenciar a los pacientes que se podrían beneficiar de un seguimiento, tratamiento y cuidados hospitalarios. Si se revisan las normativas vigentes al respecto, se puede comprobar que cada sociedad científica tiene la suya propia y, aunque

básicamente se parecen, las diferencias no dejan de ser en ocasiones relevantes. La premura en el inicio del tratamiento antibiótico en las NAC grave (el inicio del tratamiento antibiótico empírico en menos de 8 horas) se encuentra entre las recomendaciones de diversas sociedades científicas. Houck et al.<sup>(55)</sup> han encontrado también una asociación entre el inicio del antibiótico antes de las 4 horas y una mayor supervivencia tras ajustar por clase de riesgo y la presencia de insuficiencia cardiaca.

Otro indicador de la calidad sería la adecuación de criterios de alta con la ayuda de los parámetros de estabilidad clínica, éstos son medidas contrastadas asociadas con menor probabilidad de muerte<sup>(56)</sup>.

El empleo de determinados antibióticos empíricos y el uso de normativas en la elección terapéutica de la NAC, también se ha asociado con una menor mortalidad. En un estudio de nuestro grupo, encontramos 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 las españolas (SEPAR)<sup>(57)</sup>. Gleason et al.<sup>(58)</sup> también observaron, tras ajustar por otros factores de riesgo, que la asociación de betalactámico + macrólido o fluoroquinolonas se asociaron a una menor mortalidad comparado con la monoterapia de cefalosporinas de 3ª generación en la NAC grave.

Otros indicadores de calidad encontrados en un meta-análisis de Rhew et al.<sup>(59)</sup> fueron la

realización de drenaje torácico en el empiema, abandonar el hábito tabáquico y medidas preventivas como la indicación de vacunación antigripal y antineumocócica. Cuando se aplicaron estos indicadores de calidad de forma prospectiva se encontró una reducción de mortalidad en las neumonías que requirieron ingreso hospitalario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Almirall J. Neumonía extrahospitalaria. Epidemiología. En: Morera Prat J, ed. Neumonía extrahospitalaria. Barcelona: Temis Pharma S. L; 2000. Cap. 2, p. 13-24.
2. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
3. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdagner A, Priu R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993; 6: 14-8.
4. Aguirre I, Bilbao JJ, Olarreaga M, Narzábal M, Aguinaga JR, Ventura I, et al. Neumonías adquiridas en la comunidad Andoain. *Aten Primaria* 1993; 12: 359-62.
5. Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health* 2001; 11(4): 362-4.
6. España P, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 695-701.
7. British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86: 7-13.
8. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celi R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
9. Stahl JE, Barza M, Desjardin J, Martín R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on Length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2576-80.
10. Fine MJ. Pneumonia in the elderly: the hospital admission and discharge decisions. *Semin Respir Infect* 1990; 5(4): 303-13.
11. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortun V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2004; (23): 610-6.
12. Valdivia Cabrera G. Neumonías adquiridas en la Comunidad: Epidemiología y conceptos generales. *Boletín de la Escuela de Medicina* 1999; 28: 3.
13. 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 Jan 10; 275(2): 134-41.
14. Dorca J, Bello S, Blanquer JM, De Celis MR, Molinos L, Torres A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 240-6.
15. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 36): 20s-27s.
16. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Spanish multicenter study. *Eur Respir J* 2003; 21: 294-302.
17. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
18. El-Sohl AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 645-51.
19. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999; 20: 563-73.
20. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456-61.
21. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-505.
22. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bac-



- teria and *Pseudomonas aeruginosa*: Incidence, risk factors and prognosis. *Arch Inter Med* 2002; 162: 1848-58.
23. LaForce FM, Mullane JF, Boheme RF, Kelly WJ, Huber GC. The effect of pulmonary edema on antibacterial defense of the lung. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 634-47.
  24. Lorente JL, Zalacain R, Gaztelurrutia L, Talayero N, Antonana JM, Sobradillo V. Pneumonia in alcoholic patients: the clinical and etiological characteristics. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 136-40.
  25. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia. Risk Factors and Follow-up Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923-9.
  26. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1993; 18: 353-8.
  27. Akbar DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. *Acta Diabetol* 2001; 38:77-82)(Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 510-3.
  28. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *New Engl J Med* 1998; 339: 520-32.
  29. De Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewing S, Lode H, et al. Viral Community-Acquired Pneumonia in Nonimmunocompromised Adults\*. *Chest* 2004; 125: 1343-51.
  30. Nauffal D, Menéndez R, Morales P. Neumonía comunitaria por virus en la población adulta: estudio prospectivo multicéntrico de 62 casos. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 229-32.
  31. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96: 313-20.
  32. 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.
  33. Almirall J, González CA, Balanzó X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375-9.
  34. Ashley J, Smith T, Dunnell K. Deaths in Great Britain associated with the influenza epidemic of 1989-90. *Population Trends* 1991; 65: 16-20.
  35. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrou J, Achotegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 343-8.
  36. Nair MP, Kronfol ZA, Swartz SA. Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54: 395-409.
  37. Smith K, Samet J, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax* 2000; 55: 518-32.
  38. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Torax* 2000; 55(3): 219-23.
  39. Ewing S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59(5): 421-7.
  40. Kuru T, Lynch JP, 3<sup>rd</sup>. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20(3): 623-51.
  41. Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12(2): 303-18.
  42. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98(6): 1322-6.
  43. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Non-resolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993; 14(3): 555-69.
  44. 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(1): 38-44.
  45. Halm EA, Fine MJ, Marrier 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(18): 1452-7.
  46. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villascas JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11): 960-5.
  47. 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 impli-

- cations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 154-60.
48. Roson B, Carratalá J, Fernández-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(5): 502-8.
  49. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacaín 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(12):1783-90.
  50. Guidelines for the Inicial Management of Adults with Community-acquires Pneumoni: Diagnosis of Severity, and Initial Antimicrobial Therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
  51. Macfarlane J, Boswell T, Douglas G, Finch R, Holmes W, Honeybourne D, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 156 (Suppl 4): 1-64.
  52. 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(5): 377-82.
  53. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang Ch, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Inf Dis* 2003; 37: 1617-24.
  54. 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.
  55. 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(6): 637-44.
  56. 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(11): 1278-84.
  57. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122(2): 612-7.
  58. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159(21): 2562-72.
  59. Rhew DC. Quality indicators for the management of pneumonia in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135(8 Pt 2): 736-43.