

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. TRATAMIENTO. PREVENCIÓN

Rafael Zalacain Jorge

RESUMEN

El tratamiento antibiótico de la NAC es fundamentalmente empírico y, cuando se va a instaurar, hay que tener en cuenta los siguientes factores: gravedad del cuadro clínico, etiología más probable, en base a datos clínico-epidemiológicos y radiológicos, y resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestra área. Se debe iniciar dicho tratamiento, lo más rápidamente posible.

Los pacientes van a ser divididos en 3 grandes grupos, en función del lugar de tratamiento. Los del grupo 1 van a ser tratados ambulatoriamente y el tratamiento de elección va a ser una nueva fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) o telitromicina. Dentro de este grupo 1, hay un subgrupo de casos con enfermedades asociadas o con factores de riesgo de etiología no habitual, que deberían ser tratados con moxifloxacino o levofloxacino, o con amoxicilina-clavulánico más macrólido. Los del grupo 2, van a ser a tratados en el hospital, en una sala convencional. El tratamiento será, si se emplea la vía parenteral, con cefalosporina de 3ª generación o amoxicilina-clavulánico, asociados a un macrólido (azitromicina o claritromicina) o levofloxacino en monoterapia. Si se emplea la vía oral, habría que emplear moxifloxacino o levofloxacino, o amoxicilina clavulánico más macrólido. Los del grupo 3, serían los que ingresan en UCI, y el tratamiento sería con cefalosporina de 3ª generación asociada a levofloxacino o a un macrólido. La duración del tratamiento será de 7 a 10 días en las tratadas ambulatoriamente y de 10 a 14 días en

las que requieren ingreso. Como medidas preventivas, tendríamos el abandono del hábito tabáquico, y las vacunas antineumocócica y antigripal.

TRATAMIENTO

Idealmente la elección del tratamiento antibiótico debería basarse en los hallazgos microbiológicos, pero esto es muy difícil de conseguir dadas las limitaciones actuales de los tests de diagnóstico etiológico. Por todo ello, el tratamiento antibiótico a administrar a un paciente con NAC se establece de forma empírica y a la hora de instaurar dicho tratamiento hay que tener en cuenta los siguientes factores: gravedad de presentación inicial del cuadro clínico, etiología más probable, en base a los datos clínico-epidemiológicos y radiológicos, y resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestra área. Se preferirá la monoterapia frente al tratamiento combinado, siempre que sea posible. Debe tenerse en cuenta que hasta el 10% de las NAC son producidas por más de un microorganismo, tienen una etiología mixta, preferentemente *S. pneumoniae*, y un microorganismo atípico⁽¹⁻³⁾.

Un dato importante a la hora del tratamiento antibiótico de una NAC es la instauración precoz de dicho tratamiento⁽⁴⁾. Se ha de intentar comenzar el tratamiento antes de que pasen 4 horas desde el diagnóstico, ya que cuanto antes se comience a tratar con un antibiótico, se consigue una reducción de la morbi-mortalidad, así como de la estancia hospitalaria⁽⁵⁾.

Patrones de resistencia de los microorganismos más frecuentemente implicados

Es bien conocido el problema de las resistencias de los principales microorganismos respiratorios no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo. Si nos centramos en *S. pneumoniae*, que es el principal causante de NAC, este microorganismo ha desarrollado distintos mecanismos de resistencia frente a diversas familias de antibióticos, siendo las más destacables por su relevancia en la práctica clínica, las resistencias frente a betalactámicos (penicilina y sus derivados, y cefalosporinas) y macrólidos, que han sido los antibióticos que más se han empleado en el tratamiento de las NAC. El mecanismo de resistencia a los betalactámicos se basa en la alteración de determinadas proteínas de la pared bacteriana (PBP). La aparición de resistencia tiene lugar tras la alteración sufrida por alguna de las BPB, que hace que esta proteína pierda afinidad para unirse al antibiótico betalactámico⁽⁶⁾. Aunque es un problema común a todo el grupo, no todos los betalactámicos se comportan igual, así un determinado antibiótico puede verse muy afectado, mientras que otros apenas pierden eficacia⁽⁷⁾. Es también importante conocer que la pérdida de afinidad de las PBP por un determinado betalactámico puede ser compensada aumentando la concentración del mismo, lo que en la práctica resulta que el antibiótico puede seguir siendo eficaz si se aumenta la dosis. En cuanto a la resistencia frente a los macrólidos, hay 2 tipos de mecanismos, la denominada de alto nivel, debida a alteraciones del RNA ribosomal y la de bajo nivel, relacionada con un incremento de la actividad de la bomba de eflujo citoplasmática. La de bajo nivel, sería en parte compensada con un aumento de las dosis, pero este tipo de resistencia es muy poco frecuente en nuestro país, donde la gran mayoría de los *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos presentan una resistencia de alto nivel, que no se compensa elevando las dosis⁽⁸⁾. En los macrólidos, el problema es común a toda la familia, es

decir, la tasa de resistencia a eritromicina es igual que la de los más nuevos de la familia, como claritromicina y azitromicina.

Los últimos datos publicados en nuestro país corresponden a un estudio multicéntrico⁽⁹⁾ que han incluido 638 NAC originadas por *S. pneumoniae* y en el que se ha visto que el 36 % eran resistentes a penicilina y el 24 % a eritromicina, siendo las cifras similares a otros estudios publicados anteriormente⁽¹⁰⁾. Es interesante también conocer cuáles serían los factores de riesgo para tener un *S. pneumoniae* resistente. En el caso de los resistentes a penicilina, estarían la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el alcoholismo, la presencia de VIH, la sospecha de aspiración, la terapia previa con betalactámicos o con corticoides y el haber ingresado previamente en un hospital. En el caso de resistencia a macrólidos estarían, como factores de riesgo, la admisión previa en un hospital y la resistencia a penicilina^(9,11,12).

Habría que comentar también que están empezando a aparecer algunos casos de resistencias a las nuevas fluoroquinolonas, aunque de momento las cifras no superan el 1 %, pero es posible que, si se masifica su uso, puedan aumentar. Los factores de riesgo para esta resistencia serían la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tratamiento previo con estas sustancias, un origen nosocomial de la infección y el vivir en una residencia^(13,14).

En cuanto a otros microorganismos causantes de NAC, que tienen algún problema de resistencias, habría que citar a *H. influenzae*, que, aunque es poco productor de NAC, hay que tener en cuenta que más de la tercera parte de los aislamientos son productores de betalactamasas, por lo que serían resistentes a ampicilina⁽¹⁵⁾.

Tipos de antibióticos

Cuando se va a emplear un antibiótico en un paciente con NAC, hay que valorar una serie de factores: espectro antibacteriano; resistencias en nuestro medio de los principales microorganismos frente a ese antibiótico; principa-

les características farmacocinéticas y farmacodinámicas; posología, número de dosis/día y número de días; efectos secundarios.

En primer lugar, tendríamos a la penicilina y a las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina). La penicilina ha sido el antibiótico que se ha usado clásicamente para el tratamiento de la neumonía neumocócica, debido a su extraordinaria actividad frente a *S. pneumoniae*. Evidentemente, debido a los problemas de resistencia y también debido a que hay que cubrir más microorganismos, prácticamente no se usa, a no ser que se aísle en una muestra de fiabilidad como el hemocultivo, un *S. pneumoniae* sensible a penicilina. En cuanto a sus derivados, el más empleado es amoxicilina, que presenta una tasa de resistencia a *S. pneumoniae*, con los nuevos puntos de corte, del 5%,⁽⁹⁾ pero tiene el inconveniente de que no es activa frente a los microorganismos atípicos. Aunque la correlación clínico-etiológico siempre ha sido discutible en la valoración de un paciente con NAC, podría usarse en aquellos casos con altísima sospecha de etiología neumocócica (cuadro brusco con fiebre elevada, escalofríos, dolor pleurítico, expectoración purulenta o herrumbrosa, semiología de condensación con crepitantes o soplo tubárico, leucocitosis e infiltrado alveolar con broncograma aéreo en la radiografía de tórax)⁽¹⁾. Dentro de este grupo incluiríamos la asociación aminopenicilina con un inhibidor de betalactamasas, en concreto, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. Esta asociación tiene la gran ventaja de que aparte de ser muy eficaz frente a *S. pneumoniae*, preferentemente con la nueva presentación en que se administran 4 gramos de amoxicilina al día, repartidos en 2 tomas, es también eficaz frente a *H. influenzae* y otras bacterias Gramnegativas⁽¹⁶⁾. Esta asociación es muy efectiva frente a los microorganismos anaerobios, por lo que se emplea como referencia en las neumonías por aspiración.

Otro grupo serían las cefalosporinas, antibióticos betalactámicos, al igual que las penicilinas. A este grupo también le ha afectado

el problema de las resistencias frente a *S. pneumoniae*, fundamentalmente a las que se administran por vía oral. Si desde un principio, de las comercializadas en nuestro país, sólo eran claramente eficaces cefuroxima axetilo y cefpodoxima, con el paso del tiempo se han aumentado las resistencias y en estos momentos, entre el 30 y 40% de *S. pneumoniae* son resistentes a cefuroxima^(9,10). Recientemente se ha comercializado en nuestro país, una nueva cefalosporina oral, el cefditoren que tiene una muy buena actividad frente a *S. pneumoniae*, manteniendo la actividad frente a *H. influenzae* y otras bacterias Gramnegativas de las otras cefalosporinas⁽¹⁷⁾, por lo que en este momento sería la cefalosporina oral más eficaz. En cuanto a las cefalosporinas parenterales (ceftriaxona y cefotaxima), la tasa de resistencias está entre el 5 y 10% para *S. pneumoniae*, pero con las dosis que se administran parece que se puede vencer esa resistencia. Además, son muy eficaces frente a las enterobacterias, siendo su actividad superior a amoxicilina-clavulánico.

Otro grupo terapéutico es el formado por los macrólidos. Estos antibióticos han sido ampliamente empleados en el tratamiento de las NAC, primero como alternativa a la penicilina y luego como tratamiento de primera elección, fundamentalmente en el caso de las NAC leves, que eran tratadas ambulatoriamente. Esto era debido a que presentaban una buena actividad frente a *S. pneumoniae* y eran además muy eficaces frente a los microorganismos atípicos y frente a *L. pneumophila*. En estos momentos y dados los problemas de resistencias que presentan en nuestro país frente a *S. pneumoniae*, su empleo en monoterapia en pacientes con NAC leve, es poco recomendable. Se suelen emplear asociados a un betalactámico en el caso de las NAC que ingresan, con el objetivo de cubrir *L. pneumophila* y microorganismos atípicos.

Como alternativa a los macrólidos, disponemos en estos momentos de los ketólidos y, más en concreto, de telitromicina, que es el único antibiótico actualmente comercializado

en nuestro país. Este antibiótico presenta unos cambios bioquímicos importantes con relación a los macrólidos, que hacen que presente una mayor eficacia antimicrobiana. Telitromicina tiene una excelente actividad frente a los Gram-positivos, preferentemente *S. pneumoniae*, no teniendo ningún problema de resistencia en estos momentos, siendo además activo frente a las cepas de *S. pneumoniae* resistente a beta-lactámicos y a macrólidos⁽¹⁸⁾. Dado que es también activo frente a los microorganismos atípicos y *L. pneumophila*, este antibiótico se puede considerar como de primera elección en las NAC leves, que son tratadas fundamentalmente a nivel ambulatorio. Presenta además una aceptable actividad frente a *H. influenzae*, pero no es activo frente a las enterobacterias, por lo que no se debe emplear en el caso de las NAC, en que se pueda sospechar esta etiología, que fundamentalmente corresponden a pacientes, que suelen requerir ingreso hospitalario.

Otra familia de antibióticos, que ha adquirido gran relevancia, en los últimos tiempos en el tratamiento de la NAC, es la de las fluoroquinolonas. Dentro de esta familia, clásicamente teníamos a ciprofloxacino y ofloxacino, que aunque eran muy activas frente a bacterias Gram negativas, microorganismos atípicos e incluso *L. pneumophila*, tenían muy poca actividad frente a *S. pneumoniae*. Las nuevas quinolonas (actualmente comercializadas en nuestro país, moxifloxacino y levofloxacino) presentan una muy buena actividad frente a *S. pneumoniae*, incluidas las cepas resistentes a betalactámicos y macrólidos, siendo esta actividad mayor en el caso de moxifloxacino⁽¹⁹⁾. Estas nuevas sustancias mantienen todo el espectro antibacteriano de las quinolonas clásicas, por lo que prácticamente cubrirían la totalidad de las bacterias causantes de NAC. Además, en el caso de moxifloxacino, presenta también actividad frente a microorganismos anaerobios. Por todo ello, estas nuevas quinolonas se pueden emplear como de primera elección en el caso de las NAC leves, tanto en los pacientes sin factores de riesgo para microor-

ganismos como *S. pneumoniae* resistente a beta-lactámicos y/o macrólidos o bacterias Gram-negativas, como en los que presentan dichos factores de riesgo. En las NAC más graves, que precisan ingreso hospitalario, también se pueden emplear en monoterapia (cualquiera de las dos si se emplea la vía oral y sólo levofloxacino si se emplea la vía parenteral, ya que moxifloxacino todavía no tiene comercializada esta presentación en nuestro país).

Tratamiento antibiótico de la NAC

Los pacientes adultos con NAC son divididos en diferentes grupos en función del mayor o menor riesgo de tener una evolución complicada, es decir, de los factores pronósticos de gravedad. Clásicamente esta división se ha hecho en función de unos datos de gravedad^(2,20) y de unos factores de riesgo para tener un microorganismo no habitual (*S. pneumoniae* resistente a penicilina y/o macrólidos y bacterias Gramnegativas fundamentalmente)⁽²⁾. En los últimos años han aparecido dos modelos de excelente predicción de riesgo, el PSI (*pneumonia severity index*) descrito por Fine et al.⁽²¹⁾, que valora 20 variables y divide a los pacientes en 5 grupos, y más recientemente se ha descrito el CURB 65⁽²²⁾, que valora únicamente 5 variables (confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial y edad superior a 65 años) y que divide a los pacientes en 3 grupos. Cada grupo de pacientes con NAC tendrá una etiología más o menos diferenciada y por tanto un tratamiento diferente.

Desde un punto de vista práctico, vamos a dividir a los pacientes adultos en 3 grupos.

Grupo 1. NAC tratada de forma ambulatoria

La etiología más frecuente sería *S. pneumoniae* y microorganismos atípicos⁽²³⁻²⁵⁾. Los antibióticos de elección serían una nueva fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) en monoterapia por vía oral, o telitromicina, también por vía oral. Dados los problemas, ya comentados, de resistencia frente a *S. pneumoniae*, que presentan en estos momentos los

macrólidos, no es aconsejable el empleo de un macrólido en monoterapia de forma empírica. Como alternativa se podría administrar amoxicilina asociado a macrólido, aunque en aquellos casos en que el paciente presente todos los datos sugestivos de neumonía típica o neumocócica, podría emplearse solamente amoxicilina por vía oral en altas dosis.

Dentro de este grupo de casos tratados de forma ambulatoria, hay un subgrupo importante de pacientes que no tienen datos de gravedad, pero que presentan enfermedades crónicas asociadas u otros factores de riesgo para tener una etiología no habitual (*H. influenzae*, enterobacterias). En estos casos, habría que cubrir estos últimos microorganismos, aparte de *S. pneumoniae* y los agentes atípicos, y el tratamiento de elección sería una fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) en monoterapia por vía oral. Como alternativa estaría, amoxicilina-clavulánico, aunque siempre teniendo en cuenta su falta de actividad frente a microorganismos atípicos. En este subgrupo y también como alternativa, se han utilizado clásicamente las cefalosporinas orales, y más en concreto la cefuroxima. Pero dados los problemas de resistencia, que presenta este antibiótico a *S. pneumoniae*, en estos momentos y, aunque todavía no hay mucha casuística, la única cefalosporina oral que se podría utilizar sería el cefditoren.

Grupo 2. NAC que ingresa en el hospital

Los microorganismos más frecuentes serían, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, bacterias Gram negativas, microorganismos atípicos y, en situaciones más concretas *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias anaerobias⁽²⁶⁻³²⁾. El tratamiento de estos pacientes ha de ser en el hospital, en un unidad de hospitalización convencional.

El tratamiento puede ser la asociación, administrada por vía i.v., de una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o amoxicilina-clavulánico con un macrólido (claritromicina o azitromicina) o también se puede administrar levofloxacino en monote-

rapia, cada 12 ó 24 horas. Las dosis elegidas para el tratamiento inicial con levofloxacino pueden ser 1 ó 2/día (0,5-1 gramos/día), pero parece que la mayoría de las NAC pueden ser tratadas con 1 dosis al día^(33,34), aunque dadas las características de esta sustancia, la dosis ideal posiblemente sea 750 mg/día.

Se ha sugerido que la combinación de un betalactámico con un macrólido es superior a la administración de un betalactámico solo, ya que disminuye la mortalidad, preferentemente en los pacientes bacteriémicos⁽³⁵⁻³⁷⁾, aunque éste es un tema polémico, ya que se necesitan estudios randomizados para demostrarlo. Por otro lado, parece que la eficacia de una fluoroquinolona activa frente a *S. pneumoniae*, es cuanto menos, superponible a la asociación betalactámico y macrólido^(33,38) ya que la eficacia de una fluoroquinolona activa frente a *S. pneumoniae*, es superponible a la asociación betalactámico y macrólido.

En bastantes pacientes se podrá utilizar la vía oral⁽³⁹⁾, administrando una fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) o la asociación de amoxicilina-clavulánico (2000/125 mg/12 horas) con un macrólido, pudiendo retirar este último cuando el antígeno de *L. pneumophila* en orina es negativo.

Grupo 3. NAC que ingresa en UCI

En los pacientes que, por presentar un cuadro muy grave, requieren ingreso en una UCI, *S. pneumoniae* sigue siendo el agente etiológico más frecuente seguido por *L. pneumophila*. También se pueden encontrar bacterias Gram negativas e incluso *S. aureus* y *P. aeruginosa*, siendo muy poco frecuentes los microorganismos atípicos⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾. El tratamiento puede ser con una cefalosporina no antipseudomónica (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) asociada a una fluoroquinolona (levofloxacino) o un macrólido (claritromicina o azitromicina).

Tratamiento NAC situaciones especiales (anaerobios y *P. aeruginosa*)

Hay dos situaciones en que es necesario modificar las pautas recomendadas. Una de ellas

es cuando hay sospecha de infección por anaerobios (necrosis o cavitación en la radiografía de tórax, o sospecha de aspiración), en que el tratamiento sería con amoxicilina-clavulánico, con altas dosis de amoxicilina, en monoterapia y como alternativas, el nuevo carbapenémico, ertapenem o moxifloxacino, ambos en monoterapia, o clindamicina asociada a una cefalosporina de tercera generación.

La otra situación en que hay que modificar la pauta es cuando hay sospecha de padecer una NAC por *P. aeruginosa*. Este microorganismo puede originar neumonía en pacientes con EPOC muy evolucionada o que presentan bronquiectasias, o que toman corticoides sistémicos (≥ 20 mg/día de prednisona durante un mes o más tiempo), o pacientes con alguna comorbilidad, o que han tomado recientemente en el último mes, antibióticos durante 7 o más días⁽⁴⁴⁾. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir un betalactámico activo frente a ese agente como piperacilina-tazobactam, un carbapenem (imipenem o meropenem) o cefepima, junto con una fluoroquinolona intravenosa (ciprofloxacino a dosis de 400 mg/8 horas, y como alternativa, levofloxacino a dosis de 500 mg/12 horas). Otra alternativa podría ser la combinación de un betalactámico más un aminoglucósido (tobramicina o amikacina), aunque es bien conocida la escasa penetración pulmonar de los aminoglucósidos. En las tablas 1 y 2 se muestran las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas respectivamente.

Terapia secuencial

En el tratamiento de un paciente con NAC, es muy importante el poder acelerar el paso del tratamiento inicial parenteral a la vía oral (terapia secuencial). Con este paso se intenta reducir la estancia media hospitalaria y el coste económico, sin comprometer la seguridad de los pacientes. La duración del tratamiento antibiótico empírico debe ser como mínimo de 2-3 días, que es cuando se produce en la mayoría de los casos la estabilización de la NAC^(45,46). Los criterios a cumplir

para pasar a tratamiento oral, deberían ser: capacidad para la ingesta oral, ausencia de fiebre ($< 37,8^\circ$), mejoría o resolución de los síntomas y signos de neumonía, estabilidad hemodinámica, ausencia de confusión mental, no presencia de comorbilidades inestables y ausencia de metástasis sépticas u otras infecciones activas⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾.

Debido al curso natural de la respuesta terapéutica, el tratamiento antibiótico no debería cambiarse dentro de las primeras 72 horas a menos que haya un deterioro clínico importante o que los hallazgos bacteriológicos nos hagan modificar dicha terapia⁽⁵⁰⁾. En la NAC severa, el deterioro radiológico acompañado de deterioro clínico, puede significar una infección tratada inadecuadamente y, por ello, es necesario cambiar el tratamiento antibiótico incluso antes de las 72 horas de evolución.

En general, en pacientes con mayor edad, múltiples comorbilidades y mayor severidad de la enfermedad, la resolución de los síntomas y los signos puede prolongarse^(51,52). Otros factores que pueden retrasar la evolución de la NAC son el alcoholismo, la afectación multilobar y la bacteriemia^(51,53). El deterioro clínico generalmente ocurre de forma temprana, dentro de los 3 primeros días y un patrón de mejoría y luego deterioro es inusual y a menudo es el resultado de complicaciones, o un proceso intercurrente. En individuos sanos, la fiebre puede durar de 2-4 días, con una defervescencia que ocurre más rápidamente en la infección neumocócica y de forma más lenta con otras etiologías^(47,52).

El alta hospitalaria se podría dar a las 24 horas de conseguir la estabilidad clínica.

Duración del tratamiento antibiótico

En cuanto al tiempo del tratamiento antibiótico, se dispone de pocos datos para fijar la duración óptima. Con la aparición de nuevos antibióticos, con vida media más larga, la duración del tratamiento podría acortarse y en lugar de los 10 a 14 días, habituales hasta ahora, se pasaría a periodos más cortos, 5

TABLA 1. **Tratamiento antibiótico empírico en NAC***Grupo 1 (Tratamiento ambulatorio)*

Telitromicina : 7-10 días

Moxifloxacino o levofloxacino: 7-10 días

Otra posibilidad: amoxicilina más macrólido (amoxicilina 10 días; azitromicina 3-5 días o claritromicina 10 días)

(Todos por vía oral)

- Pacientes con enfermedades asociadas y/o factores de riesgo, etiología no habitual

Moxifloxacino o levofloxacino: 7-10 días

Otra posibilidad: amoxicilina-clavulánico (10 días) más macrólido

(Todos por vía oral)

Grupo 2 (Tratamiento hospitalario)

- Sólo vía oral

Moxifloxacino o levofloxacino 10-14 días

Otra posibilidad: amoxicilina-clavulánico más macrólido 10-14 días

- Vía i.v.

Cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) o amoxicilina-clavulánico más macrólido (azitromicina o claritromicina) 10-14 días

Otra posibilidad: levofloxacino 10-14 días

Grupo 3 (Tratamiento en UCI)

Cefalosporina no antipseudomónica (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) i.v. más levofloxacino i.v. o macrólido (azitromicina o claritromicina) i.v.

(Duración del tratamiento, 10 a 14 días)

- Sospecha de anaerobios

Amoxicilina-clavulánico i.v. (dosis de 2 gramos de amoxicilina); 14 días

Otras posibilidades: moxifloxacino o ertapenem o clindamicina más cefalosporina de tercera generación

(En caso de cavitación hay que mantener el tratamiento, hasta la resolución radiográfica)

- Sospecha de *P. aeruginosa*

Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (Imipenem o meropenem) i.v. más ciprofloxacino i.v. o levofloxacino i.v.

Otra posibilidad: los mismos betalactámicos más aminoglucósido (tobramicina o amikacina) i.v.

(Duración del tratamiento, 14 días)

a 7 días, con lo que se conseguiría una mejor cumplimentación del tratamiento, con unos resultados clínico-bacteriológicos similares^(54,55). De momento hay pocos estudios, para confirmar esta reducción del tratamiento y, por tanto, la duración del tratamiento anti-

biótico en las NAC que no precisen hospitalización será de 7 a 10 días y las que requieran ingreso, de 10 a 14 días⁽⁵⁶⁾. De cualquier modo, hay que tener en cuenta que la gravedad inicial, la comorbilidad, la presencia de bacteriemia, la evolución clínica y el agen-

TABLA 2. Dosis y vías de administración de los antibióticos en el tratamiento de la NAC

<i>Fármaco</i>	<i>Vía</i>	<i>Dosis</i>
Amikacina	i.v.	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina/clav.	v.o.	875/125 mg/8 h
Amoxicilina/clav.	v.o.	2.000/125 mg/12 h
Amoxicilina/clav.	i.v.	1.000-2.000/200 mg/8 h
Azitromicina	v.o-i.v	500 mg/24 h
Cefditoren	v.o.	400 mg/12 h
Cefepima	i.v.	2 g/12 h
Cefotaxima	i.v.	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	i.v.	1-2 g/24 h
Cefuroxima axetilo	v.o.	500 mg/8 h
Ciprofloxacino	v.o.	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	i.v.	400 mg/8 ó 12 h
Claritromicina	v.o.	1.000 mg/24 h
Claritromicina	i.v.	500 mg/12 h
Clindamicina	v.o.	300 mg/8 h
Clindamicina	i.v.	600 mg/8 h
Imipenem	i.v.	1 g/8 h
Levofloxacino	v.o.	500 mg/24 h
Levofloxacino	i.v.	500 mg/12 ó 24 h
Meropenem	i.v.	1 g/8 h
Moxifloxacino	v.o.	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	i.v.	4-0,5 g/6-8 h
Telitromicina	v.o.	800 mg/24 h
Tobramicina	i.v.	6 mg/kg/24 h

te etiológico hallado, condicionarán la duración del tratamiento, siendo al menos de 14 días en las NAC por *L. pneumophila*, *S. aureus* o *P. aeruginosa*. En los casos de cavitación pulmonar, se puede llegar a las 4 semanas o hasta la resolución del cuadro⁽²⁾.

Medidas generales y tratamiento de las complicaciones

Es de todos conocido que la parte fundamental del tratamiento de un paciente con NAC corresponde al tratamiento antibiótico.

Pero, aparte del tratamiento antibiótico, hay también una serie de medidas generales a aplicar en estos pacientes, que también tienen su importancia⁽⁵⁷⁾. Entre estas medidas, tendríamos el indicar a los pacientes que no fumen, así como que hagan reposo y que beban abundantes líquidos para mantener una correcta hidratación. En caso de dolor pleurítico, se deben administrar analgésicos y también antitérmicos para disminuir la temperatura. Se debe realizar también un buen soporte nutricional.

En cuanto a las complicaciones, la más frecuente suele ser la insuficiencia respiratoria, para lo que se administrará oxígeno, con el objetivo de conseguir siempre una saturación arterial de oxígeno por encima del 90% (o una PaO₂ arterial por encima de 60 mmHg). En los casos en que con oxígeno a altas concentraciones no se consigue ese objetivo, habría que intubar al paciente y ventilarle artificialmente, junto con una reposición de líquidos y/o aminas presoras para mantener una tensión arterial adecuada. En los pacientes EPOC con una NAC grave se ha visto que el empleo de la ventilación mecánica no invasiva produce una mejoría de la insuficiencia respiratoria, así como un descenso de la tasa de intubación y una menor estancia en la UCI⁽⁵⁸⁾. Por ello, en este tipo de pacientes que presentan una NAC grave, se debe intentar inicialmente el tratamiento con ventilación mecánica no invasiva y, si fracasa esta ventilación, para lo que habrá que valorar la respuesta clínica y gasométrica en las 2 primeras horas, habrá entonces que intubar al paciente^(58,59).

Otra complicación que suele ocurrir en pacientes con diferentes comorbilidades que tienen una neumonía es la descompensación de alguna enfermedad basal y, en esos casos, se deberán tratar las posibles descompensaciones de dichas enfermedades basales, con un ajuste del tratamiento que reciben dichos pacientes. Por último, en los casos en que hay un derrame pleural evidente, lo cual suele ocurrir en el 10% de las NAC, se deberá realizar una punción pleural, para estudiar las caracte-

terísticas de ese líquido pleural y, en el caso de que sea un derrame pleural complicado, habrá que hacer un seguimiento de los diversos parámetros analíticos y, en función de ellos, en algunos casos, colocar un tubo para drenaje pleural.

NAC de mala evolución

Se estima que entre un 10 y 25% de los pacientes con NAC que ingresa en un hospital presenta una evolución no satisfactoria^(60,61). En el grupo de neumonías de mala evolución se incluyen tanto aquellas en que la mejoría de la sintomatología general no se produce o está retardada (neumonía de lenta resolución), como aquellas en que el deterioro prosigue a pesar del tratamiento antibiótico (neumonías progresivas). A partir de las 24-72 horas de iniciarse el tratamiento antibiótico empírico adecuado debería producirse una mejoría clínica y analítica, así como una negativización de los cultivos microbiológicos (en caso de positividad). La resolución radiológica es más lenta, pudiendo incluso progresar mientras se produce la mejoría clínica y requerir más de cuatro semanas hasta su normalización. Si el paciente tiene una neumonía leve o moderada o si muestra una buena respuesta clínica, esta progresión radiológica puede no tener significado. Sin embargo, el deterioro radiológico en la evolución de una neumonía severa adquirida en la comunidad supone un hallazgo de mal pronóstico y es factor predictivo de una mortalidad más elevada⁽⁴⁰⁾.

En base a la respuesta clínica al tratamiento, los pacientes pueden dividirse en 3 grupos:

1. Pacientes con respuesta clínica precoz e inician terapia secuencial.
2. Ausencia de respuesta clínica, definida al tercer día de hospitalización.
3. Pacientes con deterioro clínico, que puede ocurrir entre las 24-48 horas de tratamiento.

Las causas de falta de respuesta pueden deberse a:

1. Infección primaria (microorganismo no presente en los estudios iniciales).

2. Infección definitiva persistente (mismo microorganismo inicial en determinaciones repetidas).

3. Infección persistente probable (demostración inicial de un microorganismo, pero no en determinaciones posteriores).

4. Infección nosocomial.

5. Causa no infecciosa.

6. Ausencia de diagnóstico (sin diagnóstico microbiológico ni alternativo)⁽⁶¹⁾.

La respuesta al tratamiento depende de diversos factores: idoneidad del antibiótico, agentes etiológicos y características del paciente (alteraciones inmunológicas, edad avanzada, comorbilidades o severidad de la enfermedad, muy especialmente cuando se desarrolla *shock* séptico).

El tratamiento puede ser el responsable de una mala evolución cuando las dosis son inadecuadas, si existen interacciones medicamentosas que alteran los niveles o malabsorción. El agente etiológico puede ser resistente al régimen empírico usado inicialmente; los patógenos pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento y, finalmente, también puede producirse sobreinfección por microorganismos de la flora hospitalaria, lo que sucede más frecuentemente en pacientes que han requerido ventilación mecánica⁽⁶¹⁾.

Ante un paciente que no responde, se debe rehistoriar al paciente en busca de datos epidemiológicos, que permitan orientarnos hacia agentes etiológicos no cubiertos. Hay que hacer una reevaluación completa de todos los resultados microbiológicos iniciales. También se debe hacer una nueva evaluación microbiológica, con técnicas no invasivas e incluso invasivas, a través del broncofibroscopio y también se deben emplear otras técnicas complementarias como la TAC torácica.

En estos pacientes que no responden, y en los que se produce un importante deterioro clínico con insuficiencia respiratoria, que puede llegar a requerir ventilación artificial o presencia de *shock* séptico, aparte de las nuevas determinaciones microbiológicas, se debe efectuar un cambio de tratamiento, con la admi-

nistración de nuevos antibióticos que cubran tanto a los microorganismos más habituales en la NAC, como a microorganismos intrahospitalarios como *S. aureus* meticilín resistente o *P. aeruginosa*. Una buena pauta sería la asociación de un carbapenem (imipenem ó meropenem) o piperacilina-tazobactam con vancomicina o una fluoroquinolona. Después del primer cambio antibiótico y si el paciente sigue sin responder, se añadirán otros antimicrobianos según los resultados obtenidos o bien de forma empírica. Si, a pesar de ello no hay respuesta, habría que contemplar la posibilidad de que el infiltrado no sea infeccioso e iniciar tratamiento corticoideo.

La mortalidad de la NAC que no responde al tratamiento empírico es tres a cinco veces superior a la mortalidad del resto de las neumonías adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización⁽⁶⁰⁾.

PREVENCIÓN

En la prevención de la NAC deberíamos considerar fundamentalmente el abandono del hábito tabáquico y el empleo de 2 vacunas como son la vacuna antineumocócica y la antigripal.

Abandono del hábito tabáquico

El tabaquismo incrementa el riesgo de padecer NAC⁽⁶²⁾, fundamentalmente la originada por *L. pneumophila*⁽⁶³⁾ y, además, en sujetos jóvenes, es uno de los principales factores de riesgo de neumonía neumocócica bacteriémica⁽⁶⁴⁾. El abandono del hábito tabáquico disminuye a la mitad el riesgo de NAC en los siguientes 5 años.

Vacuna antineumocócica

La utilización de la vacuna antineumocócica es un tema que continúa siendo controvertido, habiendo diferentes opiniones entre los responsables sanitarios de los diferentes países y en nuestro país, de las diferentes autonomías. El problema es que la interpretación de los datos sobre la eficacia de esta vacuna es muy compleja.

En la actualidad, existen 2 tipos de vacunas, la vacuna antineumocócica, que contiene los polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos que son los causantes del 85-96 % de las infecciones neumocócicas en niños y en el adulto, y la vacuna conjugada. La vacuna polisacárida 23-valente es efectiva para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (bacteriemia, meningitis o infección de cualquier lugar estéril) provocado por los serotipos antes mencionados. En pacientes inmunocompetentes mayores de 65 años, su efectividad es del 75 % pero, en pacientes inmunodeprimidos, es menos efectiva^(65,66). En un estudio reciente, realizado en sujetos de más de 65 años, se ha visto que esta vacuna polisacárida no previene las NAC en general, pero sí consigue una reducción del 44 % en las neumonías neumocócicas bacteriémicas⁽⁶⁷⁾.

La vacuna antineumocócica heptavalente-conjugada sólo contiene 7 serotipos. Protege contra la mayoría de serotipos que causan otitis media, neumonía y meningitis en niños. Es recomendada universalmente para niños sanos de más de 2 meses⁽⁶⁸⁾. No ha sido testada adecuadamente en adultos aunque se recomienda también para niños mayores con alto riesgo de infección neumocócica invasora (asplenia, síndrome nefrótico, anemia de células falciformes). En la tabla 3 se muestran las indicaciones de ambos tipos de vacuna antineumocócica.

La vacuna antineumocócica produce una respuesta humoral que disminuye a partir de los 5-10 años. Después de su administración produce, en la mitad de los casos, efectos secundarios leves en el lugar de inyección como dolor, eritema e hinchazón que pueden prolongarse durante 48 horas. Los síntomas sistémicos de moderada intensidad, como la fiebre, son poco habituales. Hasta la actualidad no se conocen complicaciones neurológicas como consecuencia de la vacunación.

La revacunación no es aconsejada habitualmente y está contraindicada antes de los tres años debido a reacciones severas produ-

TABLA 3. Indicaciones de la vacuna antineumocócica

Vacuna polisacárida 23-valente:

1. Edad superior a 65 años
2. Personas entre 2-65 años
 - Enfermedad pulmonar o cardíaca crónica
 - Diabetes mellitus
 - Alcoholismo, enfermedad hepática crónica
 - Asplenia funcional o anatómica
3. Pacientes inmunodeprimidos con edad \geq 2 años
 - Infección por VIH
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Síndrome nefrótico e insuficiencia renal
 - Terapia inmunosupresora (incluido los trasplantados)

Vacuna conjugada

1. Edad \leq 23 meses
2. Personas entre 24-59 años
 - Enfermedad de células falciformes, asplenia congénita o adquirida, disfunción esplénica
 - Infección por VIH
 - Situaciones de inmunosupresión
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Síndrome nefrótico e insuficiencia renal
 - Terapia inmunosupresora (incluido los trasplantados)

cidas por los altos niveles circulantes de anticuerpos. La vacuna antineumocócica no debería administrarse durante el episodio de la NAC, aunque se puede administrar tras 4 semanas del proceso y tampoco se recomienda durante el embarazo ni la lactancia⁽⁶⁹⁾. En pacientes inmunodeprimidos es menos efectiva, aunque se recomienda su utilización en personas con infección HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgking, mieloma múltiple, neoplasia disseminada, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, y pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor incluyendo corticosteroi-

TABLA 4. **Indicaciones de la vacuna antigripal***Población con riesgo elevado de complicaciones*

- Edad \geq 65 años de edad
- Adultos y niños con enfermedades pulmonares o cardiovasculares incluido el asma
- Personas internadas en instituciones cerradas
- Adultos y niños sometidos a vigilancia médica u hospitalización durante el año anterior a causa de enfermedades crónicas metabólicas (incluida la diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobiopatías o estados de inmunodeficiencias (incluido las causadas por fármacos o por VIH)
- Niños y adolescentes (6 meses - 18 años) tratados durante largo tiempo con ácido acetilsalicílico (para evitar aparición de síndrome de Reye)
- Mujeres embarazadas que se encuentren en el segundo o tercer trimestre del embarazo durante la época gripal
- Niños entre 6 y 23 meses de edad

Población con riesgo de transmisión de la gripe a personas de alto riesgo

- Personal sanitario en contacto con pacientes
- Trabajadores en residencias geriátricas o cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas
- Trabajadores en residencias y centros de acogida de personas con riesgo elevado
- Personal que presta asistencia domiciliaria a personas de riesgo elevado
- Convivientes domiciliarios (incluido niños) con personas de alto riesgo
- Convivientes de niños menores de 24 meses

Personas que realizan servicios especiales a la comunidad o están en contacto directo con la población

- Dependientes y cajeros en establecimientos públicos
- Guías turísticos
- Estudiantes

des de forma crónica. En estos supuestos se aconseja la revacunación a los 5 años⁽⁷⁰⁾.

También se aconseja administrar una segunda dosis de la vacuna a los pacientes de más de 65 años que recibieron la primera vacuna durante los 5 años previos y, además, en ese momento eran menores de 65 años. En los otros supuestos no se aconseja la revacunación, exceptuando en los casos de asplenia en mayores de 10 años. La vacuna antineumocócica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas como la de la gripe, pero en un lugar distinto.

Vacuna antigripal

En la actualidad, dos tipos de virus de la influenza son responsables de la mayor par-

te de las infecciones sintomáticas: el virus de la influenza A y el de la influenza B. En nuestro país, la epidemia gripal ocurre en la época invernal afectando entre el 1-5% de la población y entre el 30-40% de la población mayor de 65 años. La vacuna antigripal se modifica anualmente y las vacunas actuales son trivalentes y contienen 3 secuencias de virus: influenza A secuencia (H3N2), influenza A secuencia (H1N1) y secuencia del virus de la influenza B.

La vacuna antigripal ha demostrado ser efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad vírica tanto en ancianos como en jóvenes, dependiendo su eficacia de la similitud entre la secuencia vírica circulante y la de la vacuna administrada⁽⁷¹⁻⁷³⁾. Cuando esta correspon-

dencia es buena la vacunación puede prevenir la enfermedad entre un 70-90 % en personas sanas menores de 65 años⁽⁷¹⁾. En personas mayores con enfermedades crónicas debilitantes la eficacia es menor pero puede atenuar la enfermedad producida por el virus de la influenza, provocando menos infecciones respiratorias acompañantes y conseguir disminuir la morbi-mortalidad asociada a la infección gripal⁽⁷⁴⁾. En un meta-análisis de estudios sobre la eficacia de la vacunación antigripal, se ha visto que esta vacuna consiguió disminuir la incidencia de neumonía en un 53 %, la necesidad de hospitalización en un 50 % y la mortalidad en un 68 %⁽⁷¹⁾. En la tabla 4, se muestran los tipos de pacientes a los que se debería administrar esta vacuna antigripal⁽⁷⁵⁾.

Existen dos tipos de vacunas, la vacuna inactivada y la vacuna con virus vivo atenuado. Las dos contienen cepas de los virus de la gripe con similar capacidad antigénica, se administran anualmente y confieren una protección óptima frente a la infección gripal. Sin embargo, también existen algunas diferencias entre ellas. La vacuna inactivada contiene virus muertos, se administra por inyección intramuscular y puede usarse en toda la población mayor de 6 meses de edad incluida la población sana y la portadora de enfermedades crónicas. La vacuna atenuada contiene virus vivos capaces de replicarse, se administra por vía intranasal, es más cara y sólo ha sido aprobada para administrarse en la población sana de edades comprendidas entre 5 y 49 años, incluyendo aquellas en contacto directo con personas de alto riesgo. Sin embargo, no deberá indicarse en personas que cumplan alguna de las siguientes características: menores de 5 y mayores de 49 años de edad; asmáticos; portadores de enfermedad cardiovascular, pulmonar o metabólica crónica; situaciones que comporten un estado de inmunodeficiencia; antecedentes de síndrome de Guillain-Barré; niños o adolescentes que reciban tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico; embarazadas o con alergia a la proteína del huevo.

Debido a sus posibles efectos secundarios, se ha limitado su utilización en algunos pacientes pero la vacuna inactivada no contiene virus vivos y, por tanto, no puede provocar influenza. Las reacciones locales se reducen a un enrojecimiento en el punto de inyección, que generalmente es moderado y poco molesto y suele durar unas 24 horas. Los síntomas sistémicos como fiebre, malestar y mialgias, pueden aparecer a las 6-12 horas después de la vacunación y no son mayores que con el placebo⁽⁷⁶⁾. Han ocurrido raras reacciones alérgicas inmediatas en pacientes con hipersensibilidad a los huevos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 457-66.
2. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, 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: 1730-57.
3. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, 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.
4. Battleman DS, Callahan M, Thaler HR. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162: 682-8.
5. 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.
6. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
7. Liñares J, Alonso T, Pérez JL, et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumo-

- cocci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 279-88.
8. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-9.
 9. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: Clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 787-98.
 10. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 405: 3334-40.
 11. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317: 18-22.
 12. Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052-9.
 13. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 746-50.
 14. Ho P, Tse W, Tsang K, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 701-7.
 15. Marco F, García de Lomas J, García-Rey C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1730 haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3226-8.
 16. Garau J. Performance in practice: bacteriological efficacy in patients with drug resistant *S. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(Suppl 2): 28-35.
 17. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, et al. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24: 1854-70.
 18. Santos M, Gobernado M. Actividad antimicrobiana de los cetólidos. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(Suppl 1): 2-8.
 19. Talan DA. Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluorquinolones. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 1): S64-S71.
 20. Dorca J, Bello S, Blanquer J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 240-6.
 21. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
 22. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
 23. Álvarez FJ, del Castillo D, García A, et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución clínica radiológica. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 161-6.
 24. Zalacain R, Talayero N, Achótegui V, Corral J, Barreña I, Sobradillo V. Neumonía adquirida en la comunidad. Fiabilidad de los criterios para decidir tratamiento ambulatorio. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 74-9.
 25. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, et al. Non severe community pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1866-72.
 26. Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Mnarsa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of community acquired pneumonia in patients hospitalised on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158-65.
 27. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
 28. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valence, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991; 46: 508-11.
 29. Molinos L, Fernández R, Gullón JA, et al. Neumonía adquirida en la comunidad con tratamiento hospitalario. Interés de la clínica y exámenes complementarios en la predicción de la etiología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 230-5.

30. Menéndez R, Córdoba J, de la Cuadra P, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1868-73.
31. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Spanish multicenter study. *Eur Respir J* 2003; 21: 294-302.
32. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456-61.
33. Fogarty C, Siami G, Kohler R, et al. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 1): 16-23.
34. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al. Estudio observacional sobre el uso de levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 220-226.
35. 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: 2562-72.
36. Brown RB, Ianini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003; 123: 1503-11.
37. Martínez JA, Horcajada P, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam- based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
38. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous i.v. and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-54.
39. Cunha BA. Empiric therapy of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1913-9.
40. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
41. Pachón J, Prado MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 369-73.
42. Rello J, Quintana A, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community acquired pneumonia with emphasis in outcome. *Chest* 1993; 103: 232-5.
43. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923-9.
44. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk and prognosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1849-58.
45. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cadhin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110: 965-71.
46. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes and cost analysis. *Respir Med* 1998; 92: 1029-32.
47. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-57.
48. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, 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.
49. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 722-7.
50. Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2449-54.

51. Finkelstein MS, Petkun WN, Freedman ML, et al. Pneumococcal bacteremia in adults: age-dependent differences in presentation and in outcome. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 19-27.
52. Ramírez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 848-50.
53. Mittl R, Scwab RJ, Duchin JS, et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 630-5.
54. Dumber LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
55. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796-1802.
56. Mandell LA, File TM. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 761-3.
57. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl IV): iv1-iv64.
58. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-91.
59. Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438-44.
60. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-5.
61. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, et al. Antimicrobial treatment failure in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.
62. Almirall J, González CA, Balanzo X, Bolívar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375-9.
63. Benito JR, Montejo JM, Cancelo L, et al. Neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* serogrupo 1. Estudio de 97 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 394-400.
64. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-9.
65. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826-31.
66. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1318-27.
67. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of adolescents: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *MMWR* 1996; 45: (RR-13).
69. Hedlund JU, Kalin ME, Ortvqvist AB, Henrichsen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1961-5.
70. Fine MF, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
71. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
72. Fedson DS, Wajda A, Nicol P, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993; 270: 1956-61.
73. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84.

74. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 15: 1831-6.
75. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53(RR06): 1-40.
76. Margolis KL, Nichol KI, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990; 264: 1139-41.