

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**ESTUDIO DE NEUMONÍA EN MEDICINA INTERNA EN  
ESPAÑA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Maddalena Giannella**

Bajo la dirección de los doctores

Emilio Bouza Santiago  
Patricia Muñoz García de Paredes

**Madrid, 2012**

---

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE NEUMONÍA EN MEDICINA INTERNA EN  
ESPAÑA**

**MADDALENA GIANNELLA**

DIRECTOR

Profesor D. Emilio Bouza Santiago

CO-DIRECTOR

Profesora Dña. Patricia Muñoz García de Paredes

Madrid, Enero de 2012.

---

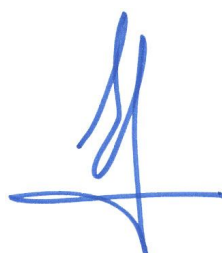
El Dr. D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General "Gregorio Marañón" y Catedrático de Microbiología (Departamento de Medicina) de la Universidad Complutense de Madrid.

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado "**ESTUDIO DE NEUMONÍA EN MEDICINA INTERNA EN ESPAÑA**" ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. Maddalena Giannella, Licenciada en Medicina, y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del título de Doctor en Medicina.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Prof. Emilio Bouza Santiago



Madrid, 30 de Enero de 2012.

---

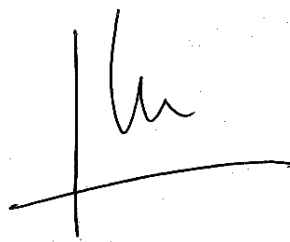
La Dra. Dña. Patricia Muñoz García de Paredes, Jefe de Sección del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General "Gregorio Marañón" y Catedrático de Microbiología (Departamento de Medicina) de la Universidad Complutense de Madrid.

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado "**ESTUDIO DE NEUMONÍA EN MEDICINA INTERNA EN ESPAÑA**" ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. Maddalena Giannella, Licenciada en Medicina, y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del título de Doctor en Medicina.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Prof.ra Patricia Muñoz García de Paredes

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left and a cursive flourish on the right, with a horizontal line extending from the bottom of the vertical line.

Madrid, 30 de Enero de 2012.

---

A Mario.

---

## AGRADECIMIENTOS

A todos ellos, muchas gracias.

---

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Neumonía. Recuerdo histórico</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Neumonía adquirida en la comunidad</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2.1 Epidemiología</b> .....	12
<b>1.2.2 Patogénesis</b> .....	14
<b>1.2.3 Etiología</b> .....	19
<b>1.2.4 Manifestaciones clínicas</b> .....	41
<b>1.2.5 Diagnóstico y criterios de ingreso</b> .....	45
<b>1.2.6 Diagnóstico etiológico</b> .....	53
<b>1.2.7 Tratamiento</b> .....	61
<b>1.2.8 Prevención</b> .....	77
<b>1.3 Neumonía relacionada al sistema sanitario</b> .....	<b>82</b>
<b>1.3.1 Definición</b> .....	84
<b>1.3.2 Epidemiología</b> .....	88
<b>1.3.3 Etiología</b> .....	90
<b>1.3.4 Criterios de ingreso</b> .....	93

---

1.3.5	<i>Diagnóstico etiológico</i> .....	95
1.3.6	<i>Tratamiento</i> .....	98
<b>1.4</b>	<b><i>Neumonía nosocomial</i></b> .....	<b>104</b>
1.4.1	<i>Epidemiología</i> .....	104
1.4.2	<i>Patogénesis</i> .....	107
1.4.3	<i>Etiología</i> .....	109
1.4.4	<i>Diagnóstico clínico</i> .....	112
1.4.5	<i>Diagnóstico etiológico</i> .....	116
1.4.6	<i>Tratamiento</i> .....	124
1.4.7	<i>Prevención</i> .....	133
<b>1.5</b>	<b><i>Participación de los Servicios de Medicina Interna en el manejo de la neumonía y carencias de la literatura</i></b> .....	<b>136</b>
1.5.1	<i>Carga de trabajo</i> .....	141
1.5.2	<i>Distribución de las neumonías</i> .....	142
1.5.3	<i>Criterios de ingreso</i> .....	144
1.5.4	<i>Uso de la microbiología</i> .....	145
1.5.5	<i>Manejo terapéutico</i> .....	146
1.5.6	<i>Evolución clínica</i> .....	148
1.5.7	<i>Prevención de episodios futuros</i> .....	149

---

<b>2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>150</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>152</b>
<b>3.1 Diseño del estudio</b> .....	<b>152</b>
<b>3.2 Población estudiada</b> .....	<b>153</b>
<b>3.3 Variables del estudio</b> .....	<b>155</b>
<b>3.4 Aspectos éticos</b> .....	<b>158</b>
<b>3.5 Análisis estadística</b> .....	<b>159</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>161</b>
<b>4.1 características de los hospitales</b> .....	<b>161</b>
<b>4.2 Incidencia de neumonía</b> .....	<b>162</b>
<b>4.5 Uso de la microbiología</b> .....	<b>170</b>
<b>4.6 Etiología</b> .....	<b>173</b>
<b>4.7 Tratamiento</b> .....	<b>175</b>
<b>4.8 Evolución</b> .....	<b>178</b>
<b>4.9 Criterios de alta</b> .....	<b>184</b>

---

<b>4. 10 Prevención de episodios futuros .....</b>	<b>186</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>187</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>198</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>201</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>229</b>
<b>ANEXO 1: Resumen de la tesis en ingles .....</b>	<b>229</b>
<b>ANEXO 2: Carta de invitación .....</b>	<b>231</b>
<b>ANEXO 3: Compromiso previo del investigador .....</b>	<b>233</b>
<b>ANEXO 4: Protocolo con los datos sobre la Institución y el Servicio de Medicina Interna .....</b>	<b>234</b>
<b>ANEXO 5: Protocolo clínico.....</b>	<b>237</b>

## **1. Introducción**

### **1.1 Neumonía. Recuerdo histórico**

La neumonía ha sido una enfermedad fatal hasta la mitad del siglo XX, con una tasa de mortalidad global de aproximadamente el 30-35%. En el 1901 Sir William Osler, en la cuarta edición de su texto "*The Principles and Practice of Medicine*", definía la neumonía el "Captain of the Men of Death".

A pesar de los avances en el manejo terapéutico aportados al principio del siglo XX: en primer lugar con la introducción del suero específico anti-neumococo y, un cuarto de siglo después, con el uso de las sulfapiridinas y sulfonamidas. Solo en el 1944, después de la publicación de Tillett et al. [1] sobre el tratamiento de la neumonía neumocócica con la penicilina, la actitud general frente a dicha enfermedad cambió drásticamente.

Con la introducción de la penicilina la tasa de mortalidad por neumonía bajó hasta el 5% - 8%, y de ser una enfermedad fatal que afectaba a personas de cualquier edad la neumonía pasó a ser considerada como una entidad de pequeña gravedad.

## **1.2 Neumonía adquirida en la comunidad**

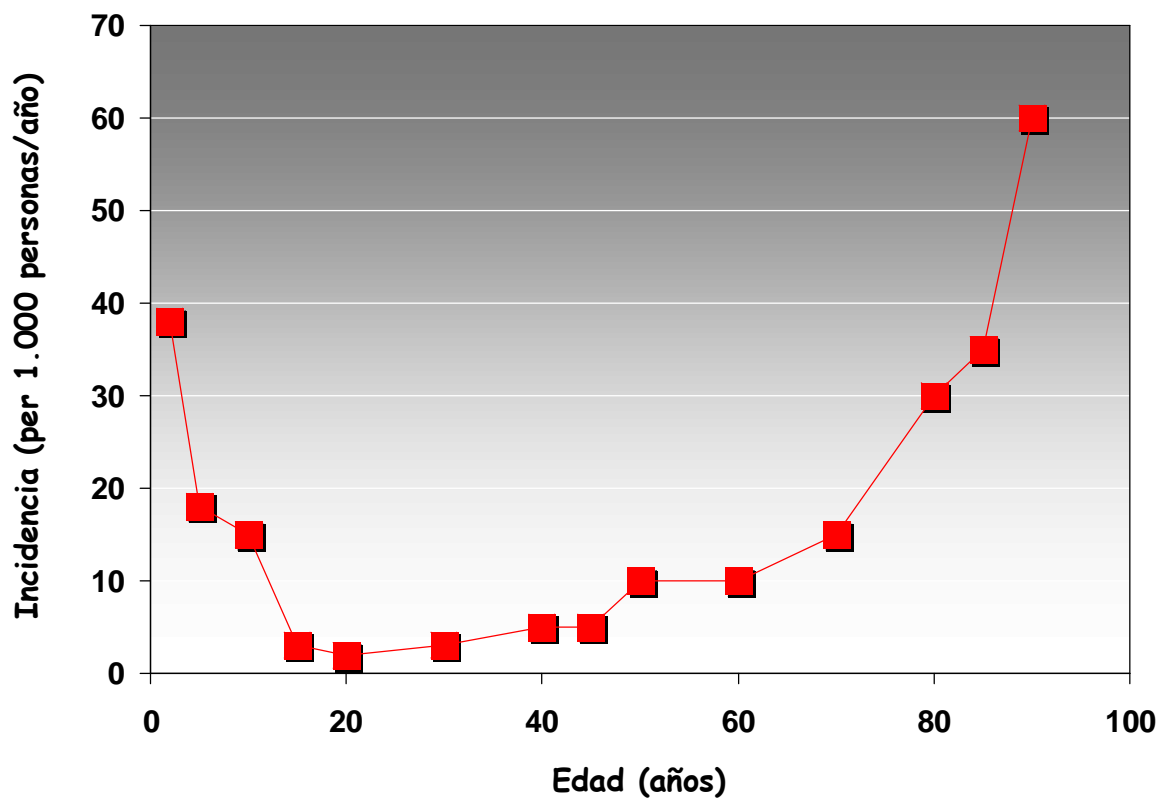
La neumonía es una infección respiratoria del espacio alveolar. Cuando ocurre en personas que provienen de la comunidad se clasifica como neumonía adquirida en la comunidad (NAC), para distinguirla de la neumonía nosocomial (NN) que se presenta en pacientes hospitalizados [2, 3].

Sin embargo la distinción, en pasado necta, entre NAC y NN ha disminuido en los últimos años por la aparición entre la población no hospitalizada de un grupo heterogéneo de pacientes que, por sus condiciones de bases, están expuestos a un contacto frecuente con el ambiente sanitario, como ancianos residentes en asilos, pacientes sometidos a hemodiálisis crónica y pacientes recién hospitalizados. Estudios recientes han evidenciado que las neumonías padecidas por esta población comparten algunas características con la NAC y otras con la NN, por lo cual han sido clasificadas en un grupo a parte como neumonías relacionadas al sistema sanitario (NRSS) [3]. Por tanto, este grupo será discutido separadamente de la NAC.

### 1.2.1 Epidemiología

Según la estimación de la Organización Mundial de la Sanidad (OMS) cada año se registran 450 millones de casos de NAC y alrededor de 4 millones de personas mueren por esta enfermedad, con una tasa de mortalidad global del 7% [4]. Las incidencias más elevadas se observan entre los niños menores de 5 años y entre las personas mayores de 75 años (ver Figura 1) [5]. En los países en desarrollo, la incidencia puede llegar a ser cinco veces más alta que en los países desarrollados.

Figura 1. Distribución de la incidencia de NAC según la edad.



La incidencia de la NAC varía estacionalmente, presentando un aumento en los meses invernales en correspondencia de la epidemia estacional de la gripe. Sin embargo, las neumonías por algunos patógenos específicos, como *Legionella* spp., son más comunes en verano y otoño por la origen en aguas contaminadas de este microorganismo.

A pesar que la mayoría de los pacientes con NAC se tratan fuera del hospital, la gran parte de la mortalidad y de los costes sanitarios se asocian a la necesidad de hospitalización [6]. Las personas mayores de 65 años representan la mayoría de los pacientes que se hospitalizan por NAC (> 60%), y las tasas de hospitalización y mortalidad por neumonía entre los pacientes de 65-84 años han aumentado progresivamente en los últimos años [7, 8]. Hoy día la neumonía representa la segunda causa principal de ingreso (después del parto) en los Estados Unidos y el riesgo de muerte durante la hospitalización por neumonía se ha estimado ser significativamente más elevado que durante la hospitalización por otras causas como, por ejemplo, la enfermedad cardiovascular (4,6 vs. 3,7 muertos per 100 pacientes dados de alta) [9].

### **1.2.2 Patogénesis**

La neumonía es una infección que afecta a las unidades de intercambio de gases en los pulmones. En la mayoría de los casos está causada por bacteria, pero ocasionalmente también puede estar causada por virus, hongos y parásitos. En el paciente inmunocompetente se produce una intensa reacción inflamatoria con ocupación del alveolo por células y exudado. Si el proceso se extiende a un entero lobo anatómico se habla de "neumonía lobar". En algunos casos puede llegar a tener una distribución multilobar con grave repercusión clínica. Cuando la distribución es irregular y adyacente a los bronquios, y no hay afectación de lobo entero, se habla de "bronconeumonía".

La neumonía se suele producir cuando un agente patógeno sobrepasa las defensas del huésped. Esto puede ocurrir en varias circunstancias como: en presencia de una alteración congénita o adquirida de la respuesta inmune; en presencia de enfermedades crónicas subyacentes (cardiopatía congestiva crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malnutrición); o en caso de alteraciones anatómicas (obstrucción endobronquial, bronquiectasias).

La neumonía puede ocurrir también en pacientes con un adecuado sistema inmune si el inóculo de microorganismos es muy elevado como en caso de aspiración masiva del contenido gástrico. Los pacientes con patologías neurológicas o digestivas que alteran la función gastrointestinal están predispuestos a la aspiración de las secreciones oro faríngeas en las vías aéreas bajas con alto riesgo de desarrollo de una neumonía aspirativa [10].

En pacientes no hospitalizados e inmunocompetentes otro mecanismo de desarrollo de una neumonía puede ser la infección por microorganismos hiper virulentos (bacteria y/o virus) frente a los cuales el huésped no está previamente inmunizado o no es capaz de montar una respuesta inmunológica adecuada. La pandemia del 2009 de gripe A (H1N1)v y la difusión epidémica de la "severe acute respiratory syndrome" (SARS) son dos ejemplos de esta eventualidad.

Las bacterias pueden entrar en el pulmón por la vía aérea, por microaspiración desde el orofaringe, por vía hematogena o por contigüidad, entre todas la aspiración es sin duda el mecanismo más común [11]. A pesar que la mayoría de las neumonías se producen por microaspiración, en presencias de enfermedades neurológicas

que comprometan la protección de las vías aéreas altas (ictus, epilepsia) o de enfermedades intestinales que provoquen vomito la aspiración puede ser de gran cantidad con alto inoculo de bacterias.

Con respecto a las otras vías, la inhalación se produce primariamente en caso de infecciones virales, infección por *Legionella pneumophila* o por *Mycobacterium tuberculosis*. La diseminación hematogena desde sitios extrapulmonares puede ocurrir en pacientes con endocarditis derecha y la extensión por contigüidad se ha reportado en pacientes con abscesos hepáticos.

Según estos mecanismos, las personas previamente sanas suele desarrollar infección por patógenos virulentos como virus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Por otro lado los pacientes con enfermedades crónicas pueden padecer infección por estos patógenos o también por los microorganismos que habitualmente colonizan el orofaringe si la respuesta inmune es inadecuada. Estos microorganismos incluyen bacilos entericos Gram negativo (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).

Manifestaciones graves de la neumonía se producen cuando el sistema inmune no consigue contener la infección (respuesta inmune inadecuada), o si se produce una respuesta inflamatoria anormal incapaz de localizarse al solo sitio de la infección (respuesta inflamatoria excesiva) y se extiende a la circulación sistémica (sepsis) o al resto del pulmón (síndrome de distress respiratorio). En el pulmón la respuesta inmune a una infección está generalmente "compartimentalizada", así que en la mayoría de los pacientes con neumonía monolateral se produce una respuesta inflamatoria localizada en el sitio de la infección. En los pacientes con neumonía localizada los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF) y de las interleukinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) están aumentados en la porción de parénquima interesado pero no en las otras áreas del pulmón ni a nivel sistémico [12]. Los pacientes con neumonía grave tienen niveles séricos elevados de TNF e IL-6. No está claro porqué la localización del proceso inflamatorio no ocurre en todos los individuos, probablemente la causa de estas diferencias sea el polimorfismo genético de la respuesta inmune de cada individuo, con pacientes intrínsecamente más propensos a desarrollar un tipo de respuesta inmune más extenso que resulta en una neumonía

grave con aumentado riesgo de mortalidad [13, 14]. Por ejemplo, se ha demostrado que la gravedad de la neumonía está asociada a mutaciones en el *locus* 1082 del gen que codifica la IL-10 y que suelen presentarse conjuntamente a mutaciones en *locus* 308 del gen para el TNF [13, 14]. Actualmente hay un gran número de genes que han sido identificados como potencialmente relacionados a la gravedad y evolución de la neumonía, pero el impacto de esta información sobre el manejo de la neumonía todavía no se ha estudiado.

### **1.2.3 Etiología**

#### **1.2.3.1 Visión general**

El agente etiológico de la neumonía se consigue identificar solo en un 30-50% de los casos de NAC, tras un estudio microbiológico estándar. Este dato demuestra por un lado la baja rentabilidad de las pruebas microbiológicas, y por el otro la posibilidad que todavía no conocemos el entero abanico de patógenos que pueden causar esta enfermedad. Por ejemplo, en las ultimas tres décadas se ha identificado una variedad de nuevos patógenos de la NAC, incluyendo *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, hantavirus, metapneumovirus y coronavirus (incluido el virus de la SARS). Además, entre los patógenos habituales ha aumentado la frecuencia de cepas resistentes a antibióticos como *Streptococcus pneumoniae* multiresistente y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

El agente etiológico principal de la NAC es *S. pneumoniae*. Algunos estudios sugieren que este patógeno pueda esta implicado también en los casos donde las pruebas microbiológicas habituales hayan salido negativas [15].

Los patógenos atípicos como *M. pneumoniae*, *C.*

*pneumoniae* y *Legionella pneumophila* son también comunes en la NAC y en algunos casos pueden existir como co-patógenos juntos con otras bacterias típicas [16].

Los virus pueden estar implicados en hasta el 20% de los casos, en particular el virus de la gripe, el virus para influenza, el adenovirus y el virus respiratorio syncytial [17]. Sin embargo, dado que el diagnóstico de neumonía viral requiere unas pruebas específicas no siempre se consigue establecer.

*Haemophilus influenzae* es una causa frecuente de NAC entre los fumadores y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los bacilos entericos Gram-negativos no constituyen una causa habitual de NAC, encontrándose solo en una minoría de pacientes con determinadas características que actualmente se clasifican como pacientes con NRSS [18].

Se puede apreciar una variación estacional de los patógenos, por ejemplo en los países con clima temperado el neumococo y los virus respiratorios son más frecuentes en invierno.

De cara al manejo de la neumonía es útil considerar, además de la gravedad del cuadro clínico, la presencia de factores de riesgo específicos para determinados microorganismos (ver Tabla 1). Una

asociación importante es la neumonía por *S. aureus* (en algunos entornos con cepas de SARM comunitario) en pacientes que recién han padecido una gripe, mayoritariamente jóvenes adultos previamente sanos [19].

**Tabla 1. Condiciones clínicas asociadas con etiologías específicas.**

Condiciones	patógenos frecuentemente encontrados
Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobios, bacilos entericos Gram-negativos (posiblemente <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/fumador activo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., bacilos entericos Gram-negativos
Residencia en asilos	<i>S. pneumoniae</i> , bacilos entericos Gram-negativos, <i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , anaerobios, <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; considerar <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Escasa higiene dental	Anaerobios
Exposición a bates	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a pájaros	<i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Viajes en sur-oeste de EE.UU.	Coccidioidomycosis, hantavirus en determinadas áreas
Exposición a animales de granja o a gatos parturientes	<i>Coxiella burnetii</i> (Fiebre Q)
Viajes en sur-este de Asia	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Burkholderia pseudomallei</i> , virus de la SARS

<b>Condiciones</b>	<b>patógenos frecuentemente encontrados</b>
Sospecha de bioterrorismo	Anthrax, smallpox, la peste neumónica
Obstrucción endobronquial	Anaerobios
Neumonía post gripal	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Anomalías estructurales del pulmón (bronquiectasias, fibrosis quística, etc.)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. cepacia</i> o <i>S. aureus</i>
Exposición recién a terapia antibiótica	Neumococo resistente a la clase de antibióticos previamente recibida, bacilos entericos Gram-negativos

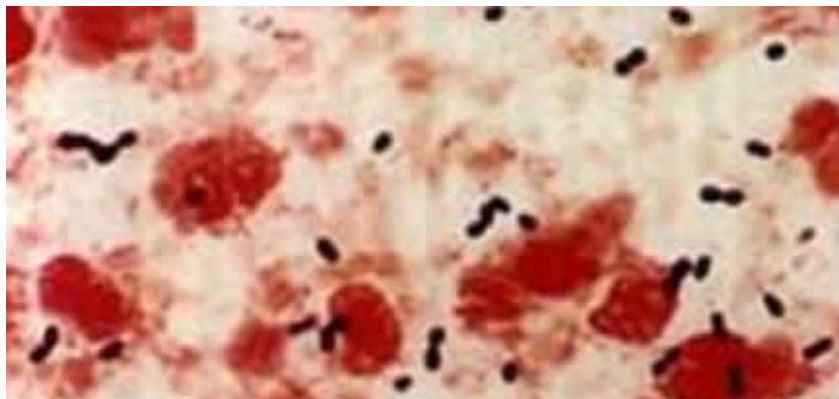
### 1.2.3.2 Patógenos específicos

#### ***Streptococcus pneumoniae***

*Streptococcus pneumoniae* el agente etiológico mas frecuente de la NAC en todas las poblaciones. Un trabajo ha evidenciado que en los pacientes con estudio microbiológico convencional negativo, el aspirado transtorácico procesado mediante la reacción de cadena polimerasa (PCR) identificaba el neumococo en la mitad de los casos [15].

El microorganismo es un diplococo Gram-positivo lanceolado (ver Figura 2), de lo cual hay 84 diferentes serotipos, cada uno con una capsula antihigiénica polisaccaridica distinta. Sin embargo, el 85% de todas las infecciones están causadas por uno de los 23 serotipos prevalentes que actualmente están incluidos en la vacuna.

**Figura 2. Visualización en el Gram de neumococos.**



La infección es más común en invierno y al inicio de la primavera, esta estacionalidad refleja el hecho que hasta un 70% de los pacientes con neumonía neumocócica han padecido una enfermedad viral previa. El microorganismo se trasmite de persona a persona por vía inhalatoria y suele colonizar el orofaringe antes de producir la neumonía. La neumonía ocurre cuando los microorganismos colonizantes vienen aspirados en el pulmón de un individuo que no es capaz de contener la infección. Los pacientes a mayor riesgo incluyen: personas mayores, pacientes con asplenia, mieloma múltiple, insuficiencia cardíaca congestiva, alcoholismo, EPOC y después de una gripe. Los individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollan neumonía neumocócica bacteriemia con mas frecuencias que individuos sanos de la misma edad [20, 21].

El patrón radiográfico clásico de la neumonía neumocócica es una consolidación lobar, sin embargo la bronconeumonía también es común. Hasta el 20% de los pacientes hospitalizados pueden presentar bacteriemia, el impacto de esta complicación sobre el

pronóstico todavía está debatido [22-25]. Las otras complicaciones extra-pulmonares incluyen meningitis, empiema, artritis, endocarditis y absceso cerebral.

A partir de la mitad de los años noventa, la resistencia entre los neumococos a los antibióticos ha aumentado progresivamente. La resistencia a la penicilina, junta con la resistencia a otros antibióticos (macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol, algunas cefalosporinas), se encuentra en más del 40% de las cepas utilizando los antiguos criterios de resistencias. Recientemente se han modificado las definiciones de resistencia para las infecciones no meníngeas, estableciendo como sensibles las cepas con una concentración mínima inhibente (CMI) de penicilina  $\leq 2$  mg/L, intermedias las cepas con CMI de 4 y resistentes las cepas con CMI  $\geq 8$  mg/L (Clinical and Laboratory Standards Institute: Press release, January 2008. Online: Available: <http://www.clsi.org>). El impacto de la resistencia sobre el pronóstico es difícil de demostrar con los criterios antiguos, pero es más evidente con los criterios actuales. Se ha demostrado que los episodios de neumonía neumocócica causados por microorganismos con una CMI de la penicilina  $\geq 4$  mg/L se asocian a una mayor tasa de mortalidad [26]. Otros estudios han

demostrado que unos altos niveles de resistencia pueden asociarse a mayor mortalidad, así como a una mayor tasa de complicaciones supurativas como el empiema. La relación entre resistencia y gravedad clínica es compleja, en algunos estudios las infecciones por microorganismos resistentes padecen menor gravedad clínica, dejando entender que el patógeno pueda haber perdido parte de su virulencia en el adquirir la resistencia.

También se ha descrito la resistencia de los neumococos a las quinolonas, que son una clase de antibióticos muy empleada en el tratamiento de la NAC. En general, un factor de riesgo importante para la aparición de resistencia es el uso repetido de un determinado antibiótico en el mismo paciente. Pues, se ha demostrado que la resistencia neumocócica a los  $\beta$ -lactámicos (penicilina y cefalosporinas), macrólidos o quinolonas es más probable en un paciente que haya recibido el mismo antibiótico en los 3 meses previos [27]. Conformemente a esta observación, las últimas guías sobre el manejo de la NAC sugieren, en los pacientes previamente expuestos a antibióticos, no iniciar con el mismo agente administrado en los últimos 3 meses [2].

## Patógenos atípicos

Originariamente el término "atípico" fue utilizado para describir aquellas manifestaciones clínicas no clásicas de la neumonía que se manifiestan en caso de infección por determinados microorganismos. Algunos autores han sugerido, recientemente, que este término no es adecuado para describir un solo síndrome relacionado a microorganismos específicos. Sin embargo, el término atípico se ha mantenido para indicar a un grupo de microorganismos, (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Legionella*) que no pueden ser erradicados con la terapia con  $\beta$ -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y por lo tanto hay que tratar con macrólidos, tetraciclinas o quinolonas.

La frecuencias de estos patógenos en la NAC ha variado en los distintos estudios, datos recientes sugieren que pueden estar implicados hasta en el 60% de los episodios, y que revisten un papel de co-patógenos con las bacterias típicas en más del 40% de las NACs [16]. En caso de infección mixta, en particular por *C. pneumoniae* y neumococo, el decurso clínico suele ser más grave con

hospitalización prolongada. En pacientes con NAC grave, los patógenos atípicos se encuentran en aproximadamente el 25% de los casos, pero el microorganismo causal varía con el tiempo. A pesar que los patógenos atípicos se consideran más frecuentes en la población joven y sin comorbilidades, estudios poblacionales han demostrado que afectan a pacientes de todas clases de edad, inclusive ancianos residentes en asilos [28].

Los estudios que describen un porcentaje elevado de patógenos atípicos se basan sobre el diagnóstico serológico, que no es tan específico como el cultivo, la determinación de antígeno o las técnicas moleculares. La importancia de los patógenos atípicos ha sido evidenciada en estudios sobre pacientes hospitalizados por NAC, incluidos aquellos con neumonía neumocócica bacteriémica, donde se ha visto que la terapia combinada con un macrólido o una quinolona tenía un impacto favorable sobre la mortalidad [29, 30].

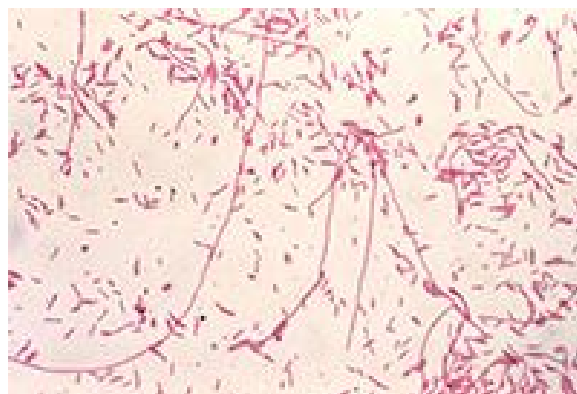
La neumonía por microorganismos atípicos no es un fenómeno constante, su frecuencia puede variar con el tiempo y la localización geográfica. En un estudio el beneficio de la terapia empírica combinada, eficaz contra patógenos atípicos, era variable, mas

prominente en algunos periodo del año que en otros [30]. Las diferentes opiniones sobre la importancia de los microorganismos atípicos en la NAC han llevado a una disparidad de recomendaciones terapéuticas en las distintas guías nacionales e internacionales [2].

### ***Legionella pneumophila***

Este pequeño, débilmente colorado, bacilo Gram-negativo (ver Figura 3) fue caracterizado por primera vez en el 1976 a raíz de una epidemia, puede ocurrir tanto esporádicamente como en forma epidémica. A pesar que recientemente se han descrito múltiples serogrupos de la especie *L. pneumophila*, el serogrupo 1 es el más comúnmente encontrado en las infecciones. La otra especie que mas comúnmente causa enfermedad en el hombre es *Legionella micdadei*.

**Figura 3. Visualización en el Gram de *Legionella* spp..**



*Legionella* es un patógeno presente en el agua que puede transmitirse a través de las instalaciones de aire acondicionado, agua del grifo, lagos y ríos, saunas y duchas. La infección es más común en verano y en otoño, y se produce generalmente por inhalación de partículas de aerosol generadas a partir de aguas contaminadas. Si en una institución se contamina el sistema hidráulico puede producirse un brote como sucedido en algunos asilos y hospitales. En la forma esporádica *Legionella* puede causar el 7-15% de los casos de NAC.

El rango de incidencia de la infección por *Legionella*, entre los pacientes hospitalizados con NAC, refleja la variabilidad estacional y geográfica de este patógeno, así como la frecuencia del uso de tests diagnósticos para este microorganismo. El antígeno urinario es actualmente el test más preciso para el diagnóstico de legionelosis, es específico para el serogrupo 1 que es el serotipo más prevalente. En los últimos años la mayoría de los casos han sido diagnosticados por antigenuria, mientras ha disminuido el empleo de la serología y del cultivo [31]. Paralelamente al incremento del uso de la antigenuria la tasa de casos fatales de legionelosis ha disminuido, posiblemente este dato refleja que, gracias a este test, se están

diagnosticando más casos de legionelosis y en fase precoz (de menor gravedad) que en el pasado [31].

La serología puede dar falsos positivos, y para confirmar el diagnóstico es necesario obtener los títulos de anticuerpos no solo en la fase aguda, sino también en la fase convaleciente.

El diagnóstico su base clínico-radiológica es difícil en cuanto la manifestación clásica de la infección por *Legionella* es poco común. Esta se caracteriza por fiebre elevada, tiritonas, dolor de cabeza, mialgias y leucocitosis asociada a una historia de diarrea previa, alteración repentina del estado mental, hiponatremia, bradicardia relativa y alteraciones de la función hepática. Los síntomas progresan rápidamente y el paciente puede presentarse muy deteriorado, así que el diagnóstico de legionelosis debe considerarse siempre en los pacientes con NAC que requieran ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

### ***Mycoplasma pneumoniae***

*Mycoplasma pneumoniae* puede causar NAC durante todo el

año, pero es más frecuente en otoño y en invierno. Puede afectar a personas de cualquier clase de edad, aún es más frecuente entre los jóvenes de < 20 años se ha descrito también en ancianos.

La infección respiratoria ocurre tras la inhalación del patógeno que se une al epitelio de las vías aéreas mediante el receptor del ácido neuroamínico. Se produce una respuesta inflamatoria con neutrófilos, linfocitos y macrófagos y sucesivamente se forman los anticuerpos IgM e IgG. En algunos casos la neumonitis puede estar causada por la respuesta del huésped más que por el daño directo del microorganismo. Hasta el 40% de los pacientes con infección por *Mycoplasma* presentan complejos inmunes circulantes.

A pesar que *Mycoplasma* causa neumonía, la infección se caracteriza también por sus manifestaciones extrapulmonares como los síntomas de las vías aéreas superiores, dolor de garganta, dolor de oídos (con casos de miringitis hemorrágica). En al menos el 20% de los casos hay derrame pleural que suele ser de pequeña entidad. Otras manifestaciones incluyen alteraciones neurológicas como meningoencefalitis, meningitis, mielitis transversa y parálisis de los nervios craneales. El hallazgo extrapulmonar más común es la

detección de autoanticuerpos IgM dirigidos frente al antígeno I de los glóbulos rojos y que causa hemólisis en frío. A pesar que el 75% de los pacientes con infección por *Mycoplasma* puede producir este anticuerpo y tener un test de Coombs positivo, la anemia hemolítica autoinmune clínicamente significativa es infrecuente. Las manifestaciones extrapulmonares pueden ocurrir hasta 3 semanas después de los síntomas respiratorios.

### **Bacterias Gram-negativo**

La bacteria Gram-negativo que más frecuentemente causa NAC es *H. influenzae*, un microorganismo aislado prevalentemente en ancianos, fumadores, pacientes con historia de alcoholismo o de bronquitis crónica.

*H. influenzae* es un coccobacilo que puede ser encapsulado o no (ver Figura 4). Los microorganismos encapsulados generan en el huésped una respuesta inmune más florida que los no encapsulados, así que son más virulentos de los segundos. Varios estudios han demostrado que las formas encapsuladas son muy comunes especialmente en los pacientes con EPOC y que se asocian a

bacteriemia en los pacientes con neumonía segmentaria.

**Figura 4: Visualización en el Gram de *H. influenzae***



Los bacilos entericos Gram-negativo causan muy raramente NAC, excepto en personas ancianas, pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar crónica, o pacientes alcohólicos. En un estudio de pacientes con NAC, los factores de riesgo para aislamiento de bacilos entericos Gram-negativo resultaron la posible aspiración, la hospitalización previa, la terapia antibiótica previa y la comorbilidad pulmonar [32]. Las especies mas frecuentes eran *E. coli* y *K. pneumoniae*. A pesar que *P. aeruginosa* es una causa muy poco común de NAC, puede encontrarse en pacientes con cáncer, bronquiectasias, EPOC avanzado, hospitalización previa y neumonía grave [32]. La NAC por bacilos Gram-negativo suele ser una enfermedad grave con desarrollo de shock séptico e hiponatremia

[33].

Según la nueva clasificación de la neumonía, la mayoría de los pacientes con factores de riesgo para bacilos entericos Gram-negativo, inclusive *P. aeruginosa*, estaría hoy día en el grupo de la NRSS [3]. Reconocer esta población es muy importante para actuar tempestivamente intentando bajar la mortalidad que llega en algunos estudios al 30% [32].

### **Anaerobios**

En todos los pacientes que presentan unas condiciones que puedan favorecer la aspiración del contenido orofaríngeo (deterioro de la dentadura, enfermedades neurológicas o gastrointestinales, abuso de alcohol y/o de opiáceos) hay que considerar los anaeróbicas entre los posibles agentes etiológicos de la NAC. En algunos casos los anaerobios se han encontrado asociados a bacilos Gram-negativo [32]. La evidencia en algunos casos de neumonía con aislamiento de anaerobios de la respuesta clínica a pesar de no recibir el paciente una terapia eficaz frente a dichos microorganismos [32], ha levantado la cuestión sobre el papel de patógenos o colonizadores de

los anaerobios en la neumonía. El autor de este documento considera la presencia de los factores de riesgo para aspiración, expuestos previamente, como un criterio para elegir una terapia antibiótica empírica eficaz frente a microorganismos anaerobios en los pacientes con NAC.

### ***Staphylococcus aureus***

La neumonía por *S. aureus* suele manifestarse con un cuadro clínico grave y con un infiltrado nodular difuso o cavitario según la patogénesis de la infección.

*S. aureus* es una de las causas de NAC post-gripe. En EE.UU., siendo muy difuso en la comunidad el clon comunitario de SARM (CA-SARM) USA300, se han descrito varios casos de neumonía post-gripe por este clon [19]. Suele ser una neumonía grave necrotizante bilateral que afecta a adultos sanos, la patogénesis está mediada primariamente por la producción de toxinas, en particular la toxina de Panton Valentine característica de este clon [34]. En Europa los casos de neumonía por CA-SARM siguen siendo

afortunadamente anecdóticos [35].

## **Virus**

A pesar que la incidencia de la neumonía viral es difícil de establecer, los virus representan sin duda unos agentes etiológicos muy importantes en la patogénesis de la NAC, sobre todo durante las epidemias estacionales de gripe.

En un estudio de 300 pacientes inmunocompetentes con NAC, se realizó serología en fase aguda y a los 14 días para el diagnóstico de infección viral encontrándola en el 18% de los pacientes. La mitad de estos pacientes presentaba una neumonía viral primaria, la otra mitad una co-infección con bacterias [17]. Influenza (A más que B), parainfluenza y adenovirus eran los patógenos más comúnmente encontrados.

El uso de las técnicas moleculares para la detección de virus ha aumentado en los últimos años, ayudando a establecer el papel de los virus en la patogénesis de la neumonía, y revelando que la incidencia de neumonía viral ha sido ampliamente subestimada en las

décadas previas. Trabajos recientes reportan una incidencia de 200 millones de neumonías virales per año, 100 en niños y 100 en adultos [36]. Actualmente se reconocen 26 virus distintos que se asocian a NAC en niños y en adultos (ver Tabla 2). En los niños: VRS, rhinovirus, human metapneumovirus, human bocavirus y parainfluenza son los agentes más frecuentemente identificados, las infecciones con más de un virus son comunes, y la coinfección con bacteria se detecta en un 30% de los casos. En los adultos, los virus pueden llegar a representar la causa del 30% de las NACs en algunas series [36], con influenza, rhinovirus y coronavirus como agentes mas frecuentemente identificados.

**Tabla 2. Virus asociados a NAC en niños y en adultos.**

---

**Virus asociados a NAC en niños y en adultos**

---

- Virus respiratorio sincitial
- Rhinovirus
- Influenza A, B, y C
- Human metapneumovirus
- Parainfluenza virus tipo 1, 2, 3, y 4
- Human bocavirus\*
- Coronavirus tipo 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS
- Adenovirus
- Enterovirus
- Virus Varicela-zoster
- Hantavirus
- Parechovirus
- Epstein-Barr virus
- Human herpesvirus 6 y 7
- Herpes simplex virus
- Mimivirus
- Citomegalovirus†
- Sarampión †

---

\*Sobre todo en niños. †Sobre todo en países en desarrollo.

### **1.2.4 Manifestaciones clínicas**

Los pacientes que desarrollan NAC, y no tienen alteraciones del sistema inmune, generalmente presentan los clásicos síntomas respiratorios como tos, expectoración y disnea, asociados a fiebre y eventualmente a otras manifestaciones sistémicas. La tos es el síntoma más frecuente, encontrándose en aproximadamente el 80% de todos los pacientes con NAC, pero puede faltar en los pacientes con alteración de la respuesta inmune como personas mayores o pacientes con co-morbilidades graves [37]. El dolor torácico de tipo pleurítico también es un síntoma común, y su ausencia se asocia a peor pronóstico [38].

En las personas mayores, la neumonía puede ser paucisintomática o presentarse con síntomas no respiratorios como alteración del nivel de conciencia, confusión, debilitación, empeoramiento del estado funcional o de las patologías de base, como la insuficiencia cardiaca congestiva. Los pacientes mayores sintomáticos suelen tener una duración más prolongada de los síntomas como tos, expectoración, disnea, anorexia, mialgias y dolor abdominal, comparados con los pacientes más jóvenes. La mayoría de

los ancianos que desarrollan neumonía están malnutridos y la malnutrición se asocia a delirio como debut de la neumonía [39].

Los hallazgos a la exploración física incluyen taquipnea, crepitantes focales, roncos, signos de consolidación (egofonía, obtusidad a la percusión, soplo bronquial) y, si presente, signos de derrame pleural (abolición del fremito vocal táctil, inmovilización de la base pulmonar, abolición de los ruidos respiratorios). En caso de metástasis sépticas a distancia (artritis, endocarditis, meningitis), pueden encontrarse signos extrapulmonares. Las manifestaciones extrapulmonares suelen ocurrir también en la infección por *M. pneumoniae* o, con menor frecuencia, por *C. pneumoniae*. Un hallazgo típico de la neumonía neumocócica es la reactivación, generalmente a nivel labial, del virus herpes simples (VHS).

Entre los signos clínicos hay que prestar particular atención a la frecuencia respiratoria, por su importancia tanto en el diagnóstico como en establecer el pronóstico. En general, la taquipnea se manifiesta en el 60% de los pacientes con neumonía y suele ser más frecuente en el anciano que en el joven. La frecuencia respiratoria en el anciano puede aumentar 1-2 días antes que aparezcan los otros

síntomas de la neumonía, o incluso puede ser el único hallazgo clínico [40]. La determinación de la taquipnea tiene también un significado pronóstico y la presencia de más de 30 latidos per minuto (lpm) es uno de los varios factores asociados a mayor riesgo de mortalidad.

Durante muchos años, los hallazgos clínicos y radiológicos de la NAC se han diferenciado en dos tipos "típicos" y "atípicos". Esta distinción era funcional para predecir la etiología de la neumonía. El síndrome neumónico típico, atribuido al neumococo y a otras bacterias piógenas, se caracterizaba por el inicio brusco de la fiebre asociada a tiritonas, dolor pleurítico, tos con expectoración purulenta, consolidación lobar y estado séptico del paciente. El síndrome atípico, caracterizado por el inicio subagudo de la enfermedad con tos no productiva, cefalea, diarrea y otros síntomas sistémicos, se consideraba el resultado de la infección por *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. o virus. Sin embargo, la neumonía bacteriana también puede presentarse con este cuadro si el paciente tiene una alteración de la respuesta inmune. En las últimas décadas se ha observado que la diferenciación de la presentación de la neumonía en típica y atípica no es muy precisa a la hora de predecir la etiología. La asociación entre el cuadro clínico y

el agente etiológico no es absoluta en cuanto también los factores del huésped juegan un papel importante sobre las manifestaciones clínicas, pues se ha demostrado que el cuadro clínico puede ayudar a diferenciar entre neumococo, *M. pneumoniae* y otros patógenos con una especificidad de solo el 40% [2, 41]. Las limitaciones del cuadro clínico en predecir la etiología de la neumonía también son válidas para los hallazgos radiológicos.

## 1.2.5 Diagnóstico y criterios de ingreso

### 1.2.5.1 Diagnóstico clínico

El diagnóstico de neumonía es clínico-radiológico, no es necesaria la documentación microbiológica. En la Tabla 3 se ilustran los síntomas y signos clínicos y de laboratorio más sensibles y específicos para el diagnóstico de NAC.

**Tabla 3. Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de neumonía.**

<b>Criterios clínicos y de laboratorio</b>
Fiebre (TC $\geq$ 38°C)
Tos de nueva aparición
Expectoración purulenta
Disnea o taquipnea ( $>$ 20 R/min.)
Dolor pleurítico
Leucocitosis ( $>$ 10,000/ $\mu$ l)
Leucopenia ( $<$ 4,000/ $\mu$ l)

La hipoxemia es una alteración común a varias enfermedades respiratorias. En los pacientes con neumonía, se ha demostrado que la determinación y corrección precoz de la hipoxemia se asocia a

mejor pronóstico. Así que algunas guías de manejo de la NAC recomiendan descartar la hipoxemia en todos los pacientes con sospecha de NAC, no solo en los con historia de EPOC, en el Servicio de Urgencia, usando un saturímetro en los casos leves donde no hay sospecha de retención de CO<sub>2</sub>, o en los otros casos realizando una determinación de gases arteriales [42].

#### **1.2.5.2 Diagnóstico radiológico**

Una vez establecida la sospecha clínica de neumonía hay que realizar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico. Además de confirmar el diagnóstico, la radiografía puede evidenciar la presencia de complicaciones, como un derrame pleural, o de patrones asociados a mal pronóstico (infiltrados multilobulares).

En algunos casos, a pesar de la presencia de síntomas y signos clínicos sugestivos de neumonía, en la radiografía no se ven infiltrados. El uso de la tomografía computerizada (TC) o la repetición de una radiografía en las sucesivas 24-48 horas suele confirmar el diagnóstico clínico [43]. El estado de hidratación del paciente y el retraso en montar una respuesta inflamatoria,

especialmente en los ancianos y en los pacientes inmunodeprimidos, son las principales razones de este fenómeno.

### **1.2.5.3 Criterios de ingreso**

Al momento del diagnóstico de la neumonía es muy importante realizar una atenta valoración de la gravedad del cuadro clínico de cara al manejo del paciente. En primer lugar para establecer la necesidad de hospitalización y, en caso que esta fuera necesaria, en que tipo de servicio (intensivo, no intensivo). A tal fin, la estratificación del riesgo de mortalidad del paciente que llega al Servicio de Urgencia con un síndrome neumónico se ha demostrado una herramienta útil para reducir el número de ingresos innecesarios, permitiendo un abatimiento de los costes sanitarios y reduciendo el número de complicaciones secundarias como tromboembolismo e infecciones nosocomiales [6, 44, 45]. Sin embargo, hay que recordar que la decisión de hospitalizar o meno a un paciente se basa también sobre problemáticas socioeconómicas que, a pesar de no estar recogidas en los scores de gravedad, pueden comprometer la curación del paciente.

En general se recomienda la hospitalización de los pacientes con múltiples factores de riesgo de mala evolución, con enfermedades crónicas descompensadas o que requieran soportes terapéuticos no administrables a domicilio (oxígeno, monitorización cardiológica, terapia intravenosa).

Los factores de riesgo de mala evolución de una NAC incluyen: frecuencia respiratoria  $\geq 30$  lpm; edad  $\geq 65$  años; tensión sistólica  $< 90$  mmHg; neumonía multilobar; confusión; nitrógeno ureico en sangre (BUN)  $> 19.6$  mg/dl;  $PaO_2 < 60$  mmHg en aire ambiente;  $PaCO_2 > 50$  mmHg, acidosis respiratoria o metabólica; o signos sistémicos de sepsis [2]. Estas variables se han introducido en varios sistemas para crear unos modelos predictores de mortalidad.

Los dos sistemas hoy día mas empleados son el Pneumonia Severity Index (PSI) y el CURB-65 [38, 46]. El PSI recoge múltiples datos demográficos, históricos, de la exploración física y de laboratorio asignando a cada variable una determinada puntuación. En base a la puntuación total los pacientes se estratifican en cinco clases, cada una con un determinado riesgo de mortalidad. Este sistema ha sido validado en estudios de gran tamaño, demostrándose

una herramienta muy fiable para identificar los pacientes con bajo riesgo de mortalidad que pueden ser tratados fuera del hospital [38, 44, 47, 48]. Sin embargo, su implementación para decidir el ingreso no ha sido muy extensa, quizá en parte por su complejidad [49]. El CURB-65 es más sencillo que el PSI en cuanto recoge solo 5 variables: confusión; BUN > 7 mmol/L; frecuencia respiratoria > 30 lpm; tensión sistólica < 90 mmHg o diastólica  $\leq$  60 mmHg; y edad > 65 años. A cada variable se asigna 1 punto, obteniendo un score de 0 a 5, con un riesgo de mortalidad progresivo con el aumentar del score. También el CURB-65 ha sido validado en varios estudios, demostrándose muy práctico y fiable para identificar los pacientes susceptibles de manejo extra-hospitalario [46]. En los estudios donde se han comparado los dos scores, se ha visto que el CURB-65 es más discriminante del PSI para predecir la necesidad de ingreso en la UCI [50, 51]. Sin embargo, el CURB-65 puede subestimar el riesgo de los pacientes con enfermedades crónicas descompensadas por la NAC. Esto porque el CURB-65 está basado fundamentalmente sobre las anomalías físicas y de laboratorio, a diferencia del PSI que valora mucho la edad avanzada y las enfermedades de base. Ninguno de los dos sistemas incluye los "factores sociales" que, como

mencionado anteriormente, son muy importantes. En particular hay que investigar si el paciente tiene un entorno socio-familiar estable, si es capaz de asumir fármacos por vía oral, si no presenta intoxicación alcohólica o por alguna droga.

Si el paciente requiere hospitalización, es muy importante establecer desde los primeros momentos del diagnóstico si es necesario un manejo intensivo. Se ha demostrado que los pacientes con NAC grave que ingresan directamente en una UCI presentan una menor tasa de mortalidad comparados con los pacientes trasladados a la UCI después de haber sido ingresados en una planta [52-54]. Se han propuesto varios criterios para identificar los pacientes con NAC grave, y en muchas series esta definición ha coincidido con la necesidad de ingreso en la UCI por insuficiencia respiratoria y/o shock séptico. Para identificar los pacientes con NAC grave se pueden utilizar los mismos PSI y CURB-65, o el score modificado de la Sociedad Torácica Americana, el ATS/IDSA score, propuesto en la últimas guías internacionales del manejo de la NAC [2]. Según este score (ver Tabla 4), los pacientes que cumplen un criterio mayor o tres criterios menores deben ser ingresados en una UCI. Este score ha sido validado en tres estudios de gran tamaño,

demostrando ser sensible y específico para identificar los pacientes con alto riesgo de mortalidad o necesidad de ventilación mecánica a los 30 días del diagnóstico de NAC [55-57]

**Tabla 4. Criterios ATS/IDSA de NAC grave.**

---

**Criterios mayores**

---

Necesidad de ventilación mecánica invasiva

Shock séptico refractario a la terapia con fluidos

---

**Criterios menores**

---

FR  $\geq$  30 lpm

PaO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub>  $\leq$  250

Infiltrados multilobulares

Confusión/desorientación

BUN  $\geq$  20 mg/dl

Leucopenia (< 4000 cel/mm<sup>3</sup>)

Trombocitopenia (PLT <100.000/mm<sup>3</sup>)

Hipotermia (TC < 36°C)

Hipotensión que requiere líquidos

---

### **1.2.6 Diagnóstico etiológico**

La baja rentabilidad de las pruebas microbiológicas en el diagnóstico etiológico de la NAC y la buena evolución en general con el tratamiento antibiótico empírico han determinado una disminución del uso de la microbiología en el manejo de los pacientes con NAC. Las últimas guías americanas recomiendan realizar las pruebas microbiológicas solo en los pacientes con factores de riesgos para microorganismos que no son susceptibles al tratamiento empírico convencional [2]. La principal razón de seleccionar los pacientes meritorios de estudio microbiológico es el coste. Sin embargo, la etiología es útil no solo para escalar el tratamiento sino, sobretodo, para des-escalar pudiendo así reducir los gastos en antibióticos, sus potenciales efectos adversos y la presión sobre la resistencia antimicrobiana.

A pesar que hay algunos estudios que demuestran que la determinación del agente etiológico no tiene impacto sobre el pronóstico del paciente con neumonía, hay otros estudios que observan el contrario [58]. En un estudio de 3.233 pacientes con NAC, realizado en España, se ha demostrado que la obtención del

diagnostico etiológico reducía la mortalidad global y a largo plazo atribuible a la neumonía [59]. La utilidad del diagnostico etiológico no es cuestionable en los pacientes con NAC grave, para descartar la presencia de microorganismos multi-resistentes o temibles desde el punto de vista epidemiológico [60].

Una anamnesis dirigida a la presencia de factores de riesgo para microorganismos específicos (ver Tabla 1) puede ser útil para el diagnóstico etiológico. Por ejemplo, si el paciente presenta un cuadro clínico subagudo después de un contacto con aves, ratones o conejos hay que considerar la posibilidad de una psitacosis, leptospirosis, tularemia o peste. *Coxiella burnetii* (fiebre Q) puede adquirirse después de la exposición a una gata parturiente, o a ganado bovino, ovino o caprino. Si los síntomas aparecen después de un síndrome gripal hay que pensar en una sobreinfección por *S. pneumoniae*, *S. aureus* o *H. influenzae*. En pacientes con enfermedad viral y deterioro brusco de la función respiratoria hay que pensar también en la posibilidad de una neumonía viral primaria. Los hongos endémicos (coccidioidomycosis, histoplasmosis y blastomycosis) están delimitados a áreas geográficas bien definidas y pueden presentarse agudamente con síntomas que solapan con los de una

neumonía bacteriana típica.

En los pacientes que no requieren hospitalización, las guías recomiendan realizar únicamente el cultivo de esputo si el paciente presenta factores de riesgo para microorganismos resistentes a la terapia empírica convencional (ver Tabla 1).

En los pacientes hospitalizados, las guías recomiendan realizar hemocultivos solo en presencia de enfermedad grave (clase IV o V del PSI, o necesidad de ingreso en UCI) [2]. La no universalidad de la extracción de los hemocultivos en los pacientes hospitalizados con NAC se justifica: 1) por la baja rentabilidad en el diagnóstico de la NAC (5-20%); y 2) por el riesgo que la extracción de hemocultivos también en pacientes de bajo riesgo pueda aumentar la tasa de resultados falsos positivos favoreciendo el uso inadecuado de la terapia antibiótica. Por todo ello, la extracción de hemocultivos se recomienda solo en pacientes con NAC grave y posiblemente que no hayan recibido terapia antibiótica previa [61]. Algunos autores han propuesto también el uso de los marcadores biológicos para seleccionar los pacientes a los cuales extraer hemocultivos. En un estudio de 924 pacientes con neumonía, aquellos con niveles de

procalcitonina > 0.1 µg/L al ingreso tenían 4 veces más riesgo de padecer bacteriemia. Extrayendo hemocultivos sólo en estos pacientes se ahorran el 12% de las extracciones y se identificaban el 99% de las bacteriemias [62]. Por otro lado, la obtención de los hemocultivos en todos los pacientes con neumonía que requieren hospitalización es auspable por las siguientes razones:

- impacto clínico: el aislamiento del microorganismo causal en los hemocultivos puede influenciar no solo el manejo terapéutico sino también, según las especies aisladas, la realización de ulteriores pruebas diagnósticas para descartar infecciones concomitantes o complicaciones de la neumonía;
- impacto epidemiológico: permite conocer la epidemiología y patrón de sensibilidad de los agentes causales de neumonía en cada lugar y época del año, esta información es esencial a la hora de pautar el tratamiento antibiótico empírico y diseñar guías de manejo terapéutico.

Si el paciente expectora hay que realizar siempre un cultivo de

esputo con tinción de Gram por su alta rentabilidad, mayor del 80% si la muestra es representativa del tracto respiratorio inferior (visualización en el Gram de > 10 leucocitos y < 5 células epiteliales per campo), se puede procesar rápidamente, y el paciente no haya recibido tratamiento antibiótico en las últimas 24 horas [63]. La tinción de Gram es muy útil para interpretar el resultado del cultivo, determinar el microorganismo prevalente en la muestra y, en algunos casos, para ampliar el espectro terapéutico. Esta última eventualidad puede ocurrir en caso de visualización en la tinción de Gram de cocos Gram-positivo en racimos o de bacilos Gram-negativo, especialmente en pacientes con factores de riesgo para infección por *S. aureus* (gripe previa, endocarditis) o por bacilos Gram negativo (fumador, EPOC, alcohólico, posible aspiración, terapia antibiótica previa), que no estarían cubiertos con la terapia empírica convencional [2]. A efecto de la terapia antibiótica, hay que recordar que juntos a las bacterias "típicas" pueden estar las "atípicas" (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*) que no se visualizan en la tinción de Gram.

Desafortunadamente, más del 40% de los pacientes con NAC no presentan tos productiva, sobre todo al inicio de la enfermedad

[58, 64]. Si se trata de una NAC grave, o en presencia de factores epidemiológicos que sugieran una etiología por microorganismos no convencionales (ver Tabla 1), se sugiere realizar un aspirado endotraqueal, una broncoscopia con lavado broncoalveolar o un ago-aspirado transtorácico [2, 64]. El aspirado endotraqueal está particularmente indicado en los pacientes con NAC grave que necesitan intubación en cuanto su realización no requiere la colaboración del paciente, el resultado no suele estar alterado por la administración de una sola dosis de antibióticos (excepto en caso de *S. pneumoniae*), no hay contaminación con la flora orofaríngea y si la muestra se obtiene inmediatamente después de la intubación no hay el problema de la colonización traqueal por microorganismos nosocomiales. En estos pacientes, además de los cultivos convencionales, es recomendable realizar también un cultivo en medio específico para *Legionella* spp. (agar BCYEa) [65].

En presencia de derrame pleural es esencial realizar una toracentesis con análisis bioquímica, cuenta celular y un cultivo del líquido pleural, en primer lugar para establecer si se trata de un empiema o de un simple derrame para neumónico. La rentabilidad del cultivo del líquido pleural depende del inóculo bacteriano, en caso de

un inóculo bajo o de terapia antibiótica previa la realización de la PCR en el líquido pleural, además de ser más rápida, se ha demostrado ser más sensible y específica del cultivo.

Las antigenurias para neumococo y *Legionella* son unas pruebas sencillas y rápidas, con aceptable sensibilidad (50-90%) y alta especificidad (>90%) [66], por estas características en algunos centros se han introducido en el algoritmo diagnóstico-terapéutico inicial de los pacientes con sospecha de NAC. Hay que recordar que la antigenuria para *Legionella* spp. es específica para el serotipo 1.

La serología para las bacterias "atípicas", a pesar de no permitir un diagnóstico rápido (hay que realizar niveles de anticuerpos en fase aguda y en fase de convalecencia), es actualmente la única herramienta disponible para la detección de dichos microorganismos en la mayoría de los centros, aunque en otros se han introducidos métodos moleculares más sensibles y rápidos pero mucho más caros.

Clásicamente el diagnóstico de neumonía viral se ha realizado detectando el virus o antígenos virales en una muestra del tracto respiratorio superior (lavado nasofaríngeo) o inferior (aspirado

traqueal, lavado broncoalveolar) mediante cultivo o inmunofluorescencia, y mediante la detección de anticuerpos en dos muestras (fase aguda y de convalecencia) de suero. La introducción de la PCR ha aumentado la posibilidad de detectar virus respiratorios en las muestras clínicas, incluyendo los virus difíciles de cultivar. Sin embargo, la diferenciación entre colonización, infección activa o excreción de un virus no viable queda una cuestión abierta con estos tipos de técnicas diagnósticas [67].

La obtención de muestras extra-respiratorias como líquido cefalorraquídeo, líquido articular, biopsia de piel etc. dependerá del contexto epidemiológico, de las manifestaciones clínicas y de la aparición de metástasis sépticas a distancia.

### **1.2.7 Tratamiento**

El tratamiento de la neumonía incluye la terapia antibiótica y las medidas de soporte. Dado que no es posible predecir la etiología desde las manifestaciones clínicas, la exploración física y los hallazgos de laboratorio, y que hay que iniciar los antibióticos lo antes posible, la terapia antibiótica inicial será empírica, según las etiologías más probables en un determinado paciente. Las medidas de soporte incluyen, entre otras, el oxígeno si necesario, la hidratación y el control de la glicemia. En los pacientes con afectación grave del estado general, el manejo es similar a lo de la sepsis, de hecho la NAC es una causa frecuente de este síndrome. Hay que corregir la hipotensión con fluidoterapia e inotrópicos si necesario, controlar el hematocrito, y administrar corticoides en caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal. Algunos autores sugieren el empleo de rutina de los corticoides en los pacientes con neumonía grave, en cuanto parecen tener un impacto favorable sobre la evolución clínica [68].

En los últimos 15 años, varias sociedades médicas han publicado unas guías de manejo de la NAC que suelen incluir recomendaciones

sobre la elección del tratamiento antibiótico empírico, junto a otras estrategias. Varios estudios han demostrado que la concordancia del tratamiento con las guías tiene un impacto favorable sobre la evolución, produciendo una reducción de la tasa de mortalidad y, en los pacientes con NAC grave, de los días de ventilación mecánica [69-71]. Sin embargo, la presencia *per se* de las guías no es suficiente para mejorar el pronóstico de los pacientes, en cuanto es siempre necesaria una estrategia de implementación de las mismas para surtir el efecto exitoso [72].

#### **1.2.7.1      *Tiempo de inicio de la terapia antibiótica***

La administración precoz de la primera dosis de antibiótico se considera un estándar de calidad por la evidencia en dos estudios retrospectivos de un impacto favorable sobre la mortalidad [73, 74]. En el primer estudio el tiempo máximo de administración era de 8 horas y en el segundo de 4 horas. Sin embargo, estudios prospectivos no han evidenciado un impacto favorable de la administración precoz del tratamiento antibiótico (4-8 horas) sobre

la mortalidad y el tiempo de estabilidad clínica [75-77]. Por otro lado, algunos autores han encontrado un efecto positivo sobre la duración de la estancia hospitalaria [78, 79].

En los últimos años se ha criticado el tiempo límite de 4 horas no sólo por la escasa evidencia de su ventaja sobre el pronóstico, sino, sobretodo, por sus potenciales efectos negativos como el sobre diagnóstico de neumonía con el consecuente abuso de antibióticos, y la disminución de la rentabilidad de las pruebas microbiológicas [80-82]. Con el resultado que en las últimas guías americanas se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible sin medir el tiempo límite [2, 83], y algunos autores han aumentado el tiempo máximo a 6 horas [84]. Sin embargo, las sociedades torácicas española (SEPAR) y británica (BTS) siguen siendo firmes recomendando la administración de la primera dosis en la urgencia o incluso antes de llegar al hospital si el traslado del paciente se demora más de 4 horas [42, 85].

### **1.2.7.2 Elección de la terapia antibiótica empírica**

La elección de la terapia empírica de la NAC se basa sobre la categorización de los pacientes según el lugar de tratamiento (domicilio, planta, UCI), la gravedad de la infección y la presencia o ausencia de condiciones subyacentes que puedan estar relacionadas a alguna etiología específica (ver Tabla 1). Es importante, también, identificar los pacientes con criterios de NRSS, en cuanto requieren un manejo terapéutico diferente de los pacientes con NAC [86].

A pesar de estos principios comunes, hay discrepancias entre las recomendaciones de las diferentes guías sobre la elección del tratamiento empírico, sobre todo entre las guías de EE.UU y algunas guías europeas [2, 42, 87-89]. La diferencia principal consiste en la recomendación de cubrir o meno las bacterias "atípicas" en todos los pacientes con NAC o solo en aquellos con neumonía grave, reflejando la variabilidad de la frecuencia de las bacterias "atípicas" en los distintos países, y la diferente preocupación sobre los posibles efectos adversos del largo uso de las quinolonas en el manejo de la

NAC [2, 42, 88]. La Tabla 5 ilustra las pautas del tratamiento antibiótico empírico estándar, recomendadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Sociedad Torácica de EE.UU (IDSA/ATS), la Sociedad Torácica Británica (BTS), y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

**Tabla 5. Recomendaciones de las guías norte americanas, británicas y españolas sobre la elección del tratamiento antibiótico empírico estándar en los pacientes con NAC.**

Situación clínica	Recomendaciones de la IDSA/ATS [2]	Recomendaciones de la BTS [42]	Recomendaciones de la SEPAR [85]
<b>Paciente que no requiere ingreso hospitalario</b>	Macrolido (azitromicina, claritromicina, eritromicina)  o  Doxiciclina	Amoxicilina  o  Doxiciclina o Claritromicina	B-lactámico (amoxicilina, amoxi/cla) + macrolido (azitromicina, claritromicina)  o  Fluoroquinolona (levofloxacin, moxifloxacin)
<b>Paciente que requieren ingreso en planta</b>	Fluoroquinolona (moxifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin)  o  B-lactámico (amoxicilina, amoxi/cla, cefalosporinas 3 <sup>a</sup> gen.) + macrolido	Amoxicilina + Claritromicina  o  Doxiciclina o Fluoroquinolona (levofloxacin, moxifloxacin)	Fluoroquinolona (levofloxacin, moxifloxacin)  o  B-lactámico (cefalosporina 3 <sup>a</sup> gen., amoxi/cla) + macrolido
<b>Paciente que requieren ingreso en la UCI</b>	B-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, ertapenem) +	Amoxicilina/ac. clavulánico + claritromicina <sup>1</sup>	B-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + macrolido o

---

	azitromicina o fluoroquinolona <sup>1</sup>		fluoroquinolona <sup>1</sup>
--	---	--	------------------------------

<sup>1</sup>En los pacientes con NAC grave todas las guías recomiendan considerar la presencia de los factores de riesgo para *P. aeruginosa* (EPOC avanzado, bronquiectasias, terapia antibiótica y/o corticoides previos), y SARM (enfermedad renal avanzada, uso de drogas por vía intravenosa, gripe previa, terapia antibiótica previa), y si presentes ampliar el espectro de la terapia antibiótica para cubrir estos patógenos.

En los pacientes que no requieren hospitalización, y que no presentan comorbilidades o uso previo de antibióticos, las guías de la IDSA/ATS recomiendan un macrolido por vía oral o doxiciclina. Sin embargo, en España la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos es del 25%, y se ha descrito el fracaso clínico de la monoterapia con macrólidos en la neumonía neumocócica [90], así que se recomienda o la terapia combinada con un  $\beta$ -lactámico (amoxicilina, amoxicilina-ac. clavulánico, cefuroxima o cefpodoxima) y un macrolido, o la monoterapia con una fluoroquinolona por vía oral. Las guías británicas, por otro lado, desalientan el uso de rutina de las fluoroquinolonas.

En los pacientes que requieren ingreso hospitalario, tanto las guías de la IDSA/ATS como las de la SEPAR, recomiendan o la terapia combinada con un  $\beta$ -lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ac. clavulánico o ertapenem) y un macrolido, o la monoterapia con fluoroquinolonas (levofloxacin o moxifloxacin) por vía intravenosa. Según los datos disponibles, ambos regímenes son terapéuticamente equivalentes. Siempre hay que evitar de utilizar la misma clase de antibióticos administrada en

los últimos 3 meses.

En EE.UU, las fluoroquinolonas son muy empleadas en el manejo de la NAC por distintas razones: el amplio espectro (neumococo, bacterias atípicas y gram negativos); la buena penetración en las secreciones respiratorias; y la excelente biodisponibilidad (alcanzan los mismos niveles sericos tras la administración oral o intravenosa). Por otro lado las principales críticas de los detractores del uso de rutina de las fluoroquinolonas en el manejo de la NAC son: la evidencia en estudios randomizados de una mayor eficacia en términos de mortalidad y erradicación microbiológica de la combinación beta-lactámico más macrólido (preferiblemente azitromicina) vs. la monoterapia con quinolonas en los pacientes hospitalizados con NAC grave (clases IV y V); la inducción y diseminación de resistencia a quinolonas y de BGN productores de BLEE; la asociación con el aumento de los episodios graves de diarrea asociada a *C. difficile*; los costes elevados; la falta de propiedades inmunomoduladores características de los macrólidos; y en fin el posible efecto negativo del uso de estos fármacos en los pacientes con tuberculosis no diagnosticada [91-95]. Entre las distintas fluoroquinolonas hay diferencia en la actividad intrínseca

contra el neumococo, basada sobre los datos de la CMI, y la clasificación de eficacia es gemifloxacina (disponible solo por vía oral), moxifloxacina y levofloxacina. Algunos datos sugieren que tanto el fracaso terapéutico como la inducción de resistencia es menor cuando se utilizan los agentes más eficaces [27]. A pesar que la administración por vía oral de las quinolonas es igual de eficaz que la intravenosa, en los pacientes con neumonía moderada-grave se recomienda iniciar con la administración intravenosa, pasando a la oral cuando el paciente alcanza la estabilidad clínica y puede ingerir.

En los pacientes con NAC grave, que suelen requerir ingreso en la UCI, todas las guías están de acuerdo en que hay que cubrir neumococo y las bacterias "atípicas" con una terapia combinada que incluya, además del  $\beta$ -lactámico, un macrolido o una quinolona. En caso de sospecha de legionelosis hay que preferir una fluoroquinolona en cuanto se ha demostrado ser más eficaz que los macrólidos [96]. La mayor eficacia de la terapia combinada vs. la monoterapia en los pacientes con NAC grave no depende solo de su actividad contra las bacterias atípicas, en cuanto se ha observado también en los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica [97]. Hay estudios de pacientes con neumonía neumocócica

bacteriémica donde el impacto favorable sobre la mortalidad de la terapia combinada se observaba solo en aquellos con enfermedad grave y/o en shock [98, 99].

En los pacientes con NAC grave se recomienda, además, descartar siempre la presencia de factores de riesgo para *P. aeruginosa* (EPOC avanzado, bronquiectasias, terapia antibiótica previa, uso de corticoides, hospitalización previa) o SARM (enfermedad renal terminal, diabetes mellitus, colonización nasal, familiares con infección o colonización por SARM, neumonía necrotizante después de un síndrome gripal). En países donde hay una elevada prevalencia de CA-SARM hay que elegir linezolid o combinar la vancomicina con clindamicina para reducir la producción de toxinas, en particular de la toxina de Panton Valentine que se retiene uno de los factores de virulencia más importante en la patogénesis de la neumonía necrotizante [34].

### **1.2.7.3 Desescalamiento**

La práctica de des-escalar se ha demostrado muy útil para prevenir la emergencia y difusión de microorganismos MR en el

manejo de la neumonía nosocomial, y muy en particular en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM). Consiste en el reducir el espectro de la terapia empírica en base a los resultados de las pruebas microbiológicas [3].

En los últimos años dicha practica se ha introducido también en el manejo de la NAC [2]. Sin embargo, como comentado previamente, el establecimiento del diagnostico etiológico en la NAC es bajo, menor del 50% en la mayoría de los estudios.

Se ha debatido si en la neumonía neumocócica bacteriémica sea mejor mantener la doble terapia por la evidencia de una mayor eficacia del tratamiento combinado en los pacientes con NAC grave [97, 98, 100]. Sin embargo, estudios comparativos han demostrado que la presencia de bacteriemia en los pacientes con neumonía neumocócica no es una contraindicación para de-escalar el tratamiento antibiótico [101].

#### **1.2.7.4      *Terapia secuencial***

La terapia secuencial consiste en pasar del tratamiento intravenoso al tratamiento oral. Todas las sociedades recomiendan

realizar la terapia secuencial en cuanto el paciente alcance la estabilidad clínica, siempre cuando pueda ingerir los fármacos por vía oral y tenga un buen tránsito intestinal [2, 42, 85]. En la Tabla 6 se ilustran los criterios de estabilidad clínica que más comúnmente se aplican en la práctica clínica [102].

**Tabla 6. Criterios de estabilidad clínica en los pacientes con NAC.**

---

<b>Criterios de estabilidad clínica</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Temperatura <math>\leq 37.8^{\circ}\text{C}</math></li><li>• Frecuencia cardíaca <math>\leq 100</math> lpm</li><li>• Frecuencia respiratoria <math>\leq 24</math> apm</li><li>• Tensión sistólica <math>\geq 90</math> mmHg</li><li>• Saturación de <math>\text{O}_2</math> en aire ambiente <math>\geq 90\%</math> o <math>\text{PaO}_2 \geq 60</math> mmHg</li><li>• Capacidad de ingerir sólidos y líquidos</li><li>• No alteraciones del estado mental</li></ul>

---

Generalmente los pacientes con neumonía alcanzan la estabilidad clínica en los primeros 3 días, y la mayoría entro de la primera semana de tratamiento.

Algunos autores han propuesto pasar al tratamiento oral de forma sistemática, independientemente de la evolución clínica, a partir del segundo día de tratamiento. En un estudio aleatorizado de

103 pacientes con NAC grave, algunos recibieron tratamiento oral precoz a partir del segundo día (48 pacientes) y otros tratamiento IV durante 10 días (55 pacientes). Los pacientes que pasaron a tratamiento oral precozmente presentaron la misma tasa de fracaso terapéutico del grupo control (25% vs. 24%), pero la tasa de efectos adversos fue significativamente menor [103].

Por las razones comentadas anteriormente, las fluoroquinolonas son la clase mas indicada para el tratamiento por vía oral. Gracias a su alta biodisponibilidad los niveles sericos alcanzan el 100% de la dosis administrada por vía oral, a diferencia de los beta-lactamicos de los cuales solo algunos (amoxicilina) alcanzan niveles del 60% de la dosis ingerida. Sin embargo, las guías no consideran necesario cambiar la clase de antibiótico para pasar a tratamiento oral en aquellos pacientes **en tratamiento IV con un  $\beta$ -lactamico** y con respuesta clínica favorable [2, 42].

#### **1.2.7.5 Duración del tratamiento antibiótico**

La duración recomendada del tratamiento de la NAC ha sido

durante varios años de 7-10 días. En los últimos años, estudios clínicos aleatorizados han demostrado que los pacientes con NAC leve o moderada, tanto hospitalizados como no hospitalizados, presentan la misma tasa de curación si tratados durante 3-7 días o > 7 días, independientemente de la clase de antibióticos empleada [104, 105].

Las últimas guía americanas y europeas recomiendan tratar los pacientes con NAC, con cualquier nivel de gravedad, durante mínimo 5 días, y a partir de entonces suspender el tratamiento si el paciente se mantiene afebril y clínicamente estable desde hace 48-72 horas (ver Tabla 5) [2, 42, 85]. Se recomienda prolongar el tratamiento antibiótico en los pacientes con diagnóstico etiológico que resultan no haber recibido un tratamiento eficaz a nivel empírico, en los pacientes con complicaciones extrapulmonares como meningitis y/o endocarditis, en caso de aislamiento de patógenos difíciles de erradicar como *P. aeruginosa*, y en la neumonía bacteriémica por *S. aureus* [2]. En los pacientes con patología pulmonar de base, la presencia de bronquiectasias o de cavidades puede favorecer la persistencia, sobre-infección y/o recurrencia de la neumonía, un tratamiento prolongado e incluso una profilaxis con

antibióticos por vía inhalatoria (aerosol) podría ser útil en estos casos.

#### **1.2.7.6 Manejo del paciente que no responde al tratamiento antibiótico**

Si el paciente no presenta una mejoría del cuadro clínico a las 72 horas del inicio del tratamiento, o en caso de empeoramiento clínico durante ese intervalo, es necesario considerar una infección por microorganismos resistentes a la terapia administrada o por patógenos inusuales (tuberculosis, ántrax, *Coxiella burnetii*, *Burkholderia pseudomallei*, *Pasteurella multocida*, hongos endémicos o hantavirus), una complicación de la neumonía (empiema, absceso pulmonar, embolias sépticas), o que se trate de un proceso no infeccioso que mima a una neumonía (bronquiolitis obliterante, neumonitis de hipersensibilidad, vasculitis pulmonar, carcinoma broncoalveolar, linfoma, embolia pulmonar). La valoración del paciente con fracaso terapéutico debe ser individualizada y puede incluir TC de tórax, broncoscopia, y si preciso una biopsia pulmonar.

### **1.2.8 Prevención**

La prevención de la NAC es importante para todos los grupos de pacientes, y sobretodo para los ancianos en cuanto tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad y de desarrollar complicaciones secundarias.

La vacunación neumocócica y la vacunación de la gripe constituyen las principales medidas de prevención de la neumonía, y se consideran un estándar de calidad en el manejo del paciente con NAC [106]. También la interrupción del hábito tabagico es fuertemente recomendada.

Muy resumidamente las indicaciones para la vacunación neumocócica y de la gripe incluyen personas mayores de 65 años o individuos con menos de 65 años que presentan unas condiciones subyacentes que los exponen a un mayor riesgo de padecer infección grave o complicada. En la Tabla 7 se ilustran las indicaciones para ambas vacunaciones.

**Tabla 7. Indicaciones para la vacunación neumocócica y de la gripe.**

	<b>Vacuna neumocócica polisacarídica</b>	<b>Vacuna de la gripe inactivada</b>
<b>Indicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 65</math> años</li> <li>- 2-64 años con factores de riesgo</li> <li>- Fumadores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 50</math> años</li> <li>- 6 meses-49 años con factores de riesgo</li> <li>- Familiares de personas con factores de riesgo</li> <li>- Personal sanitario</li> </ul>
<b>Factores de riesgo específicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática crónica</li> <li>- Diabetes mellitas</li> <li>- Leaks de LCR</li> <li>- Alcoholismo</li> <li>- Asplenia</li> <li>- Inmunodepresión</li> <li>- Residencia en casa de cuidados crónicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad cardiovascular y/o pulmonar crónica</li> <li>- Enfermedades metabólicas</li> <li>- Insuficiencia renal</li> <li>- Hemoglobinopatías</li> <li>- Inmunodepresión</li> <li>- Compromiso función respiratoria o riesgo de aspiración</li> <li>- Embarazo</li> <li>- Residencia en una clínica de cuidados crónicos</li> </ul>

En los pacientes hospitalizados con neumonía se recomienda investigar el estado vacunal contra el neumococo y, si el paciente no está vacunado y presenta indicación, se recomienda realizar la vacunación al alta o durante el seguimiento después del alta. El momento más adecuado para la realización de la vacunación es después de la resolución de la fiebre, para evitar que una eventual

reacción inmunológica a la vacunación pueda ser interpretada como una sobre-infección o complicación de la neumonía. La vacuna de la gripe se recomienda en los pacientes con indicación que ingresan desde octubre hasta diciembre [2].

#### **1.2.8.1      *Vacuna neumocócica***

La vacunación polisacarídica capsular neumocócica puede prevenir la neumonía en individuos previamente sanos, como demostrado inicialmente en los mineros del Sur América y en las reclutas militares americanas. Los beneficios de la vacuna en las personas de edad avanzada, o con enfermedades subyacentes, en ausencia de una epidemia, han sido demostrados en estudios clínicos caso-control, pero no en estudios clínicos randomizados. En pacientes inmunocompetentes mayores de 65 años, se ha estimado una eficacia del 75%, mientras varía entre el 65% y el 84% en los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica y asplenia [107]. La eficacia no está demostrada en los pacientes inmunodeprimidos como individuos con

insuficiencia renal, hipogammaglobulinemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia y mieloma múltiple. En los pacientes con más de 65 años se recomienda revacunar a los 5 años si la primera vacunación se realizó antes de los 65 años. Si la vacunación inicial se realizó con más de 65 años, la revacunación a los 5 años está indicada solo si el paciente presenta una asplenia anatómica o funcional, o alguna otra condición de inmunodepresión.

La vacunación disponible es la vacuna neumocócica 23-valente que exprime los 23 serotipos causales de la mayoría de las infecciones clínicas. Ha sido comercializada una vacuna neumocócica conyugada que aparece más inmunogénica de la anterior, pero contiene solo 7 serotipos y está actualmente recomendada solo en niños sanos. Sin embargo, se ha visto eficaz para los adultos también cuando administrada solo a los niños, demostrando un efecto de inmunidad de grupo. Desafortunadamente, se han descrito casos de neumonía grave necrotizante por cepas de neumococo no incluidas en la vacuna 7-valente, especialmente por el serotipo 3, en niños previamente vacunados con dicha vacuna [108].

### **1.2.8.2      *Vacuna de la gripe***

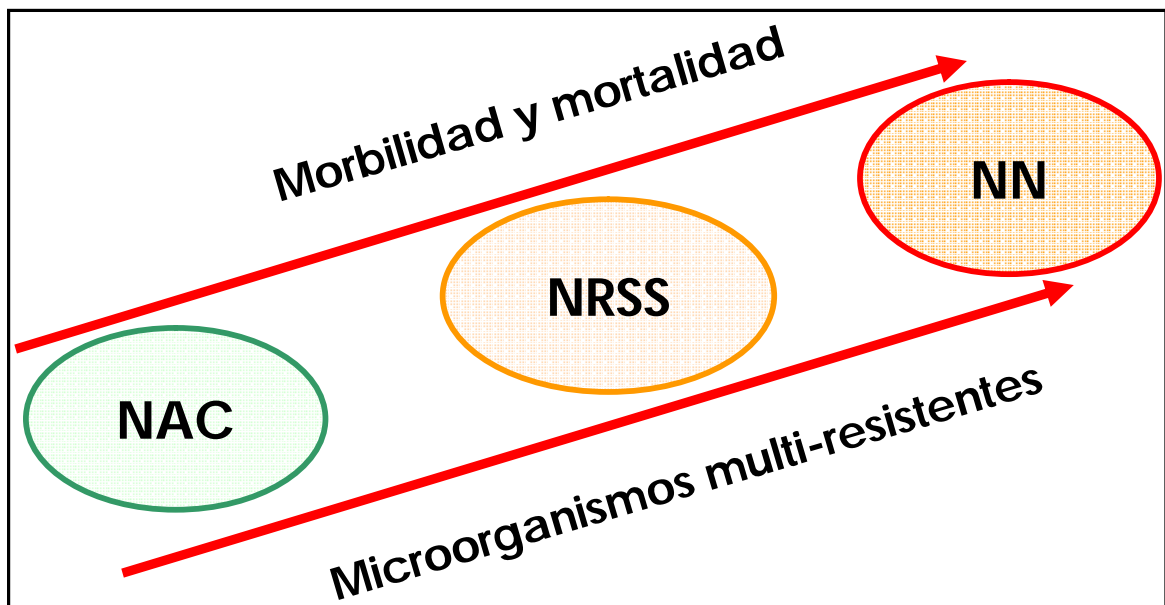
La vacuna actual de la gripe incluye 3 cepas: dos Influenza A virus (H3N2 y H1N1) y un Influenza B virus. Se recomienda vacunar cada año a todas las personas mayores de 65 años, a los pacientes con enfermedades crónicas, y a los familiares de los pacientes de alto riesgo (ver Tabla 7). Cuando la vacuna cubre la cepa viral circulante, previene la gripe en el 70-90% de las personas sanas mayores de 65 años. En los pacientes con comorbilidades la eficacia en prevenir la infección es mas baja, pero la infección suele ser de menor gravedad causando menos complicaciones a nivel del tracto respiratorio inferior.

### **1.3 Neumonía relacionada al sistema sanitario**

En los últimos años en consecuencia del envejecimiento de la población y de los cambios en el manejo de algunas enfermedades crónicas, se ha observado un cambio en la epidemiología y etiología de las infecciones en aquella población de pacientes que, a pesar de no estar hospitalizada, tiene un contacto muy frecuente con el ambiente hospitalario por sus condiciones de base. Estas infecciones se han definido como relacionadas al sistema sanitario. Los primeros en usar esta definición fueron Friedman et al. en una serie de pacientes con bacteriemia donde observaron que la etiología de los episodios en los pacientes que habían tenido un contacto previo con el ambiente sanitario (residencia en asilo, terapia a domicilio, tratamiento intravenoso a domicilio o en una institución, hospitalización en los últimos 3 meses) era similar a la etiología de los episodios de bacteriemia nosocomial, con una alta prevalencia de SARM (52%), y que la mortalidad de este grupo era significativamente mas alta (29% vs. 16%;  $p=0.019$ ) de la encontrada en los pacientes sin contactos previos con el ambiente sanitario [109]. Por análogas observaciones en los pacientes con neumonía, en particular en los pacientes residentes en asilos [110-112], en las

últimas guías internacionales (ATS/IDSA) sobre el manejo de la neumonía nosocomial, se ha propuesto una nueva clase de pacientes con neumonía relacionada al ambiente sanitario (NRSS) [3]. Se trata de una población de pacientes que a pesar de no estar hospitalizada, presenta unas condiciones subyacentes que la exponen a un mayor riesgo de etiología por microorganismos de difícil tratamiento, complicaciones secundarias a la neumonía, y mayor mortalidad. Por dichas características se coloca en una posición intermedia entre la NAC y la NN (ver Figura 5).

**Figura 5. Representación grafica del continuum de características demográficas y etiológicas entre las tres clases de neumonías.**



### **1.3.1 Definición**

Los criterios utilizados en las guías ATS/IDSA para identificar los pacientes con NRSS son: hospitalización previa durante  $\geq 2$  días en los últimos 3 meses; residencia en una casa de ancianos o de cuidados crónicos; haber recibido terapia antibiótica intravenosa, quimioterapia o cura de heridas en el domicilio en los últimos 30 días; o acudir a un hospital o a una clínica de hemodiálisis en los últimos 30 días [3].

Desde la publicación de dichas guías se han realizado varios estudios sobre la epidemiología, etiología y pronóstico de los pacientes con neumonía relacionada al sistema sanitario (NRSS) comparados con los de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) [113-119]. En la Tabla 8 se ilustran los criterios de inclusión en el grupo de pacientes con NRSS en cada estudio.

Tabla 8. Criterios empleados para definir la NRSS en las guías ATS/IDSA y en los estudios.

	Guías ATS/IDSA A 2005 [3]	Kollef et al. 2005 [117]	Micek et al. 2007 [115]	Carratalá et al. 2007 [116]	Venditti et al. 2009 [119]	Shindo et al. 2009 [114]	García-Vidal et al. 2011 [113]	Grenier et al. 2011 [118]	Chalmer s et. al 2011 [120]
<b>Procedencia de institutos de cuidados crónicos o asilos</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Intervalo desde hospitalización previa</b>	3 meses	3 meses	12 mese s	3 meses	6 meses	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses
<b>Terapia IV, hemodiálisis, cura de heridas en los últimos 30 días</b>	+	Solo hemodiálisi s	+	+	+	+	+	+	+
<b>Inmunodepresi ón</b>	-	-	+	Quimioterapi a IV en los últimos 30 días	Quimioterapi a IV en los últimos 30 días	-	Quimioterapi a IV en los últimos 30 días	Quimioterapi a IV en los últimos 30 días	-

Como ilustrado en la Tabla 8 las principales modificaciones aportadas a los criterios de la ATS/IDSA en los estudios publicados consisten en la extensión del tiempo de exposición previo al ambiente sanitario desde 3 meses a 6-12 meses y en la inclusión de pacientes con cualquier tipo de inmunodepresión. Los autores que han extendido el tiempo previo de hospitalización a 6-12 meses, los han justificado por la evidencia en trabajos previos de la duración prolongada de la colonización por microorganismos difíciles de erradicar, en particular *P. aeruginosa*, en los pacientes dados de alta [119]. En cuanto a la inclusión de pacientes inmunodeprimidos, en casi todas las series se han incluidos solo pacientes oncológicos en tratamiento activo con quimioterapia por vía intravenosa, dando más importancia a la presencia de un dispositivo intravascular como factor de riesgo para una infección por microorganismos resistentes (en particular SARM) que a la inmunodepresión *per se*.

Hay que notar que, a pesar que el tratamiento antibiótico previo sea un factor de riesgo largamente reconocido de inducción, colonización e infección por microorganismos multiresistentes, esto aparece en la guías y en los otros estudios como criterio de NRSS

solo si administrado por vía intravenosa. Muchos pacientes con historia de EPOC moderada-grave asumen antibióticos por vía oral en su domicilio de forma sistemática o antes una reagudización leve de la enfermedad, en caso de desarrollo de neumonía estos pacientes tienen un mayor riesgo de infección por bacilos entericos Gram-negativo y *P. aeruginosa*, pero quedarían fuera del grupo de NRSS.

### **1.3.2 Epidemiología**

No hay datos de incidencia de la NRSS en estudios poblacionales, y los datos de prevalencia de la NRSS varían según los criterios de definición empleados (ver Tabla 8), el tipo de estudio y la población estudiada. En estudios retrospectivos que abarcan a toda la población de pacientes hospitalizados con neumonía, la prevalencia de NRSS varía desde el 22% hasta el 60% [114, 115, 117], mientras resulta menor, variando desde el 17% hasta el 26%, en estudios prospectivos de pacientes que acuden al Servicio de Urgencia por neumonía [113, 116, 120].

En todos los estudios los pacientes con NRSS resultan ser más ancianos, tener más comorbilidades, un peor estado funcional, y estar más predispuestos a aspiración de las secreciones orofaríngeas, comparados con los pacientes con NAC. En cuanto a la evolución de la neumonía, los pacientes con NRSS suelen presentar una estancia hospitalaria más prolongada y mayor mortalidad (11-25%) de los pacientes con NAC. La mayoría de los autores han demostrado que la mayor mortalidad está relacionada

las condiciones de base de los pacientes [116, 118, 120], mientras otros a la no conformidad de la terapia antibiótica empírica con las recomendaciones de las guías ATS/IDSA [115, 119].

### **1.3.3 Etiología**

El patógeno principal de la NRSS resulta, en la mayoría de las series publicadas, *S. pneumoniae* como en la NAC [113, 116, 118, 120]. Hay solo dos estudios retrospectivos realizados en EE.UU donde el patógeno más frecuente era SARM [115, 117]. Con respecto a los otros patógenos hay estudios que han evidenciado una alta prevalencia de bacilos entericos Gram-negativo y *P. aeruginosa*, mientras otros han encontrado una distribución de los agentes etiológicos prácticamente igual a la etiología de la NAC. En la Tabla 9 se ilustra la distribución etiológica de la NRSS en los distintos estudios publicados.

Tabla 9. Distribución etiológica de la NRSS en los distintos estudios.

País	Autor	Periodo	S. <i>pneumoniae</i>	M. <i>pneumoniae</i>	C. <i>pneumoniae</i>	L. <i>pneumophila</i>	H. <i>influenzae</i>	P. Enterobacteriaceae <i>aeruginosa</i>	SARM	
USA	Kollef [117]	2002-2003	5,5%	-	-	-	6%	25%	15%	30,6%
USA	Micek [115]	2003-2005	10%	-	-	0,2%	4%	25%	20%	31%
Canadá	Grenier[118]	1997-2008	32%	0,9%	-	-	15%	8%	12%	2%
Japón	Shindo [114]	2005-2007	13,5%	0	0,7%	0	2,8%	5,7%	13,4%	3,5%
España	Carratala [116]	2001-2004	28%	0,8%	0	2,4%	12%	2%	2%	0,8%
España	Garcia-Vidal [113]	2001-2009	39%	1,2%	-	1,4%	17%	1,4%	1,2%	0,2%
UK	Chalmers [120]	2005-2009	49,4%	1,1%	2,2%	3,4%	14,6%	2,2%	6,7%	2,2%

Los dos estudios realizados en España sobre la etiología de la NRSS han evidenciado una baja prevalencia de microorganismos MR. Sin embargo hay que hacer algunas observaciones: ambos estudios se han llevado a cabo en un centro donde la prevalencia de SARM es muy baja, y la inclusión de los pacientes se realizaba en el Servicio de Urgencia [113, 116]. Estudios de pacientes hospitalizados por neumonía quizá puedan encontrar una distribución etiológica más problemática.

### **1.3.4 Criterios de ingreso**

El manejo de los pacientes con NRSS en cuanto al diagnóstico clínico y radiológico de la neumonía es idéntico al manejo del paciente con NAC. Por la edad avanzada de los pacientes y la presencia de comorbilidades, el cuadro clínico puede ser más subdolo y confundirse con las exacerbaciones de las patologías de base. La radiografía está siempre indicada para confirmar el diagnóstico y evidenciar eventuales patrones de mal pronóstico (infiltrado multilobular, cavitaciones) o complicaciones (empiema).

La aplicación de los criterios de ingreso en los pacientes con NRSS es un tema abierto. Las características demográficas y las enfermedades de base de estos pacientes representan por algunos autores unos criterios de ingreso ya por si mismo, independientemente de la gravedad de la neumonía, mientras otros han propuestos el uso de los mismos criterios empleados en la NAC [86]. Hasta la fecha se ha publicado un solo estudio, donde se investiga la sensibilidad de varios scores de estratificación de

gravidad de la NAC en los pacientes con NRSS [121]. Los autores observan que el PSI es el score más sensible para predecir la mortalidad en los pacientes con NRSS, seguido por el CURB-65 [121]. Faltan todavía estudios que validen el uso del PSI o del CURB-65 para la decisión del manejo intra o extra-hospitalario de los pacientes con NRSS. En un documento de consenso sobre varios aspectos de la NRSS, se ha propuesto mandar a domicilio, o en el asilo, los pacientes con NRSS de bajo riesgo según el PSI o el CURB-65, re-evaluando esos pacientes a las 48-72 horas [86].

Con respecto a la decisión de ingreso en la UCI, el estudio de Fang ha demostrado que el criterio de la ATS/IDSA (ver Tabla 4) era, entre varios, el más sensible para predecir la necesidad de ingreso en la UCI en los pacientes que acudían al Servicio de Urgencia con NRSS [121]. Faltan estudios prospectivos que validen el uso de este criterio para decidir el ingreso en la UCI de los pacientes con NRSS grave.

### **1.3.5 Diagnóstico etiológico**

No hay unas recomendaciones específicas para el diagnóstico etiológico en los pacientes con NRSS. El debate sobre el estudio microbiológico universal o dirigido en los pacientes con NAC, afortunadamente todavía no se ha extendido a los pacientes con NRSS. El riesgo intrínseco de estos pacientes de padecer una infección por microorganismos multiresistentes, y la variabilidad de la distribución etiológica observada en los distintos estudios, mantienen alto el interés hacia la etiología de esta entidad. Además el establecimiento del diagnóstico etiológico puede tener unas implicaciones importantes en el manejo del paciente como ajuste del tratamiento antibiótico, desescalamiento y realización de otras pruebas diagnósticas para descartar metástasis a distancia. También el resultado negativo de las pruebas microbiológicas puede ser importante, en cuanto se ha visto que los pacientes con NRSS y cultivo negativo presentaban una enfermedad menos grave con estancia hospitalaria más corta (6 vs. 12 días,  $p < 0.001$ ) y menor mortalidad (7,4% vs. 20,6%,  $p < 0.001$ ), comparados con los pacientes con NRSS y cultivo positivo [122].

Los autores concluyen que el resultado de las pruebas microbiológicas marca a dos poblaciones de pacientes con NRSS muy distintas. Los factores independientemente asociados a cultivo positivo en este estudio fueron la edad, la residencia en asilo, el APACHE II score y la ventilación mecánica.

Desafortunadamente la rentabilidad del estudio microbiológico en los pacientes con NRSS no es muy brillante, en las series publicadas el porcentaje de positividad microbiológica variaba desde el 31 hasta el 74%, siendo en la mayoría de los casos alrededor del 45% [113, 114, 116, 118, 120, 122, 123]. Con respecto a las pruebas específicas, el cultivo de esputo con tinción de Gram y la antigenuria para neumococo y *Legionella* resultaron las pruebas más rentables en un estudio realizado en España, con un porcentaje de positividad del 29% y 34% respectivamente, la rentabilidad de los hemocultivos fue del 10% [113]. Sin embargo, la información de la presencia de una bacteriemia tiene una importancia pronóstica y terapéutica fundamental en este grupo de pacientes. En caso de NRSS grave, la obtención de muestras invasivas del tracto

respiratorio inferior, como aspirado traqueal o broncoscopia con lavado broncoalveolar, es ausplicable por su mayor rentabilidad.

### **1.3.6 Tratamiento**

El manejo terapéutico de la NRSS es un tema muy debatido por las divergentes opiniones de muchos expertos sobre la real diferencia, desde el punto de vista de la etiología, entre la NRSS y la NAC [124]. Así que las principales discusiones se refieren a la elección del tratamiento empírico.

No hay datos sobre el tiempo optimal de administración de la primera dosis de antibióticos en los pacientes con NRSS. Por la evidencia comentada del impacto favorable de la administración precoz de los antibióticos (primeras 4 horas) sobre la mortalidad y el tiempo de respuesta clínica en los pacientes con NAC, se ritiene necesario aplicar esta medida también en los pacientes con NRSS. La primera dosis del tratamiento antibiótico debería administrarse en el Servicio de Urgencia una vez formulado el diagnóstico y obtenidas las muestras microbiológicas, en un tiempo máximo de 4-6 horas. En los pacientes residentes en asilos cuyo traslado al

hospital puede tardar más de 6 horas, debería considerarse el inicio del tratamiento antes de la hospitalización.

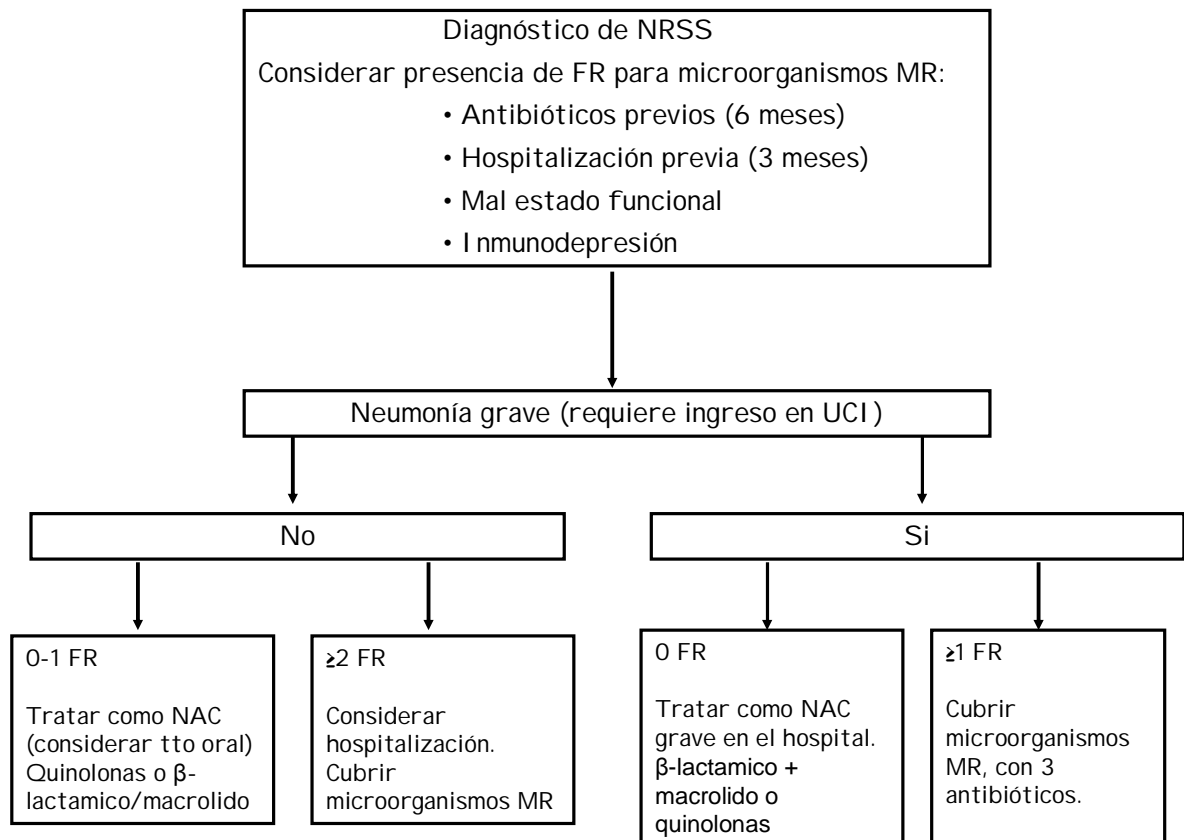
#### **1.3.6.1 Elección del tratamiento antibiótico empírico**

Como se ha mencionado, el tratamiento empírico de la NRSS es un tema muy debatido. Según las guías americanas [3] todos los pacientes que cumplen los criterios de NRSS (ver Tabla 8) están a riesgo de padecer una infección por microorganismos multiresistentes (MR), y en particular por SARM y *Pseudomonas aeruginosa*, así que recomiendan incluir en el tratamiento empírico un fármaco eficaz frente a SARM y dos frente a *Pseudomonas* ( $\beta$ -lactámico + aminoglucosido o ciprofloxacina a dosis altas). Esta recomendación ha sido rechazada por algunos expertos en base a la evidencia de una baja prevalencia de microorganismos MR en los pacientes con NRSS en varios estudios realizados fuera de EEUU (ver Tabla 9) [113, 116, 118, 120, 124]. Además, en la vida real, el

tratamiento de amplio espectro para la NRSS resulta muy poco empleado [119].

Algunos autores han sugerido que las diferencias en la distribución etiológica de la NRSS, encontradas en los varios estudios, dependen de la heterogeneidad de los pacientes que cumplen los criterios de NRSS [122, 125]. En una elegante revisión, Brito y Niederman sostienen que no todos los pacientes que cumplen los criterios de NRSS tienen el mismo riesgo de infección por microorganismos MR, y proponen un algoritmo terapéutico en base a la presencia de determinados factores cuales: gravedad de la neumonía; hospitalización previa en los últimos 3 meses; terapia antibiótica en los 6 meses previos; mal estado funcional; e inmunodepresión (ver Figura 6) [126].

Figura 6. Algoritmo terapéutico para la elección del tratamiento empírico en los pacientes con NRSS, propuesto por Brito y Niederman [125].



### **1.3.6.2 Desescalamiento**

Como mencionado en la NAC, la practica de des-escalar se recomienda para prevenir la emergencia y difusión de microorganismos MR y consiste en el reducir el espectro de la terapia empírica en base a los resultados de las pruebas microbiológicas [3]. Dicha practica se ha propuesto, también, para el manejo de la NRSS [3]. Sin embargo, como se ha comentado previamente, el establecimiento del diagnostico etiológico en los pacientes con NRSS raramente supera el 50% de los pacientes estudiados.

Algunos autores han propuesto de realizar el desescalamiento también en caso de resultado negativo de las pruebas microbiológicas. Un estudio ha demostrado que el de-escalamiento a una fluoroquinolona respiratoria en los pacientes con NRSS y resultados negativos de los cultivos (hemocultivos y cultivo de esputo) era seguro y tenía incluso un impacto favorable sobre la duración de la hospitalización y la mortalidad [127]. Faltan pero estudios prospectivos comparativos aleatorizados que demuestren la

seguridad del desescalamiento en los pacientes con cultivos negativos.

## **1.4 Neumonía nosocomial**

Por neumonía nosocomial (NN) se entiende una neumonía que ocurre al menos 48 horas después de la hospitalización, y que no estaba en incubación al momento del ingreso [3]. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) representa un subgrupo particular de la neumonía nosocomial, con incidencia, etiología, diagnóstico y evolución en parte diferentes de la otra.

### **1.4.1 Epidemiología**

La neumonía es la segunda infección adquirida en el hospital más común, después de la infección del tracto urinario. En un estudio europeo multicentrico de 10,000 pacientes, se observó una prevalencia de la neumonía nosocomial del 10%, representando el 47% de las infecciones adquiridas en las UCIs [128]. El riesgo de adquirir una neumonía en el hospital se reduce a lo largo de la estancia hospitalaria. Por ejemplo, el riesgo de desarrollar una NAVM es del 3% por día hasta el día 5, bajando al 2% hasta el día

10 y al 1% hasta el día 15 [129]. El desarrollo de una NN suele prolongar la estancia de 5-9 días, con un importante coste sanitario. La incidencia varía según el tipo de hospital y planta, y la edad del paciente. La incidencia suele ser más baja en hospitales primarios y secundarios, en las plantas médicas y pediátricas, mientras es más elevada en los grandes hospitales universitarios (posiblemente por la mayor complejidad de los pacientes atendidos), y en los pacientes de edad mayor a los 65 años [130].

La mortalidad de la NN varía entre un 13% y 55% en las series publicadas. Esta variabilidad depende en gran medida del tipo de pacientes estudiados (médicos, quirúrgicos, de trauma), y de la heterogeneidad en los criterios diagnósticos empleados. La gravedad de las enfermedades de base es un factor condicionante muy importante, y a veces la relación causa/efecto (neumonía/muerte) es difícil de establecer [130]. Así que en muchos estudios sobre la prevención de la NAVM se ha conseguido bajar la incidencia de la neumonía, pero no la mortalidad de la población estudiada. Hay pocos estudios sobre el pronóstico de la NN en pacientes no intubados. En un estudio caso-control de pacientes hospitalizados, se ha

comparado la evolución de los pacientes que desarrollaron NN frente a los que no la presentaron, encontrando que la mortalidad era parecida en los dos grupos (20% vs. 14%) [131].

### **1.4.2 Patogénesis**

La neumonía nosocomial se produce generalmente por la aspiración en las vías aéreas del tracto inferior de las secreciones orofaríngeas. La flora bacteriana que coloniza el orofaringe de los pacientes hospitalizados suele ser diferente de la flora de los pacientes residentes en la comunidad sin contactos con el ambiente sanitario, por la presencia de bacilos Gram-negativo. La presencia de estas bacterias es mayor cuanto más graves son las condiciones de base del paciente, si ha recibido previamente antibióticos, y con la duración de la estancia hospitalaria. La microaspiración de las secreciones faríngeas suele ser clínicamente silente, y puede ocurrir hasta en personas sanas durante el sueño, pero es muy frecuente en los pacientes con disminución del nivel de conciencia.

En los individuos sanos, eventuales secreciones suelen ser eficazmente eliminadas a través de la actividad muco-ciliar y de los macrófagos. Cuando las defensas del huésped son alteradas, las bacterias consiguen proliferar y producir la neumonía. La infección del tracto respiratorio inferior está facilitada por algunos cambios

en las células del epitelio bronquial y alveolar que favorecen la adherencia de las bacterias. Desde un punto de vista histológico la NN se caracteriza por la presencia de un infiltrado de polimorfonucleados alrededor de un foco infeccioso, estudios anatomopatológicos han descrito cuatro estadios histológicos sucesivos en pacientes muertos con NAVM [132]. Estos estadios pueden estar simultáneamente presentes en una lesión neumónica, reflejando repetidas siembras en el tracto respiratorio inferior por los patógenos. Las lesiones suelen predominar en el pulmón derecho y en los segmentos pulmonares dependientes.

Con menor frecuencia pueden estar involucrados otros mecanismos patogénicos, como la difusión hematológica desde infecciones localizadas en otros órganos, y la inhalación de patógenos aerosolizados, tanto por equipos respiratorios contaminados (ventilados, nebulizador), como por el ambiente hospitalario (duchas y sistemas hídrico contaminado con *Legionella* spp.).

### 1.4.3 Etiología

El espectro de los potenciales agentes etiológicos de la NN es mas amplio del espectro de la NAC. La distribución de los microorganismos depende del tiempo de aparición de la neumonía después del ingreso y de otros factores como la exposición previa a antibióticos, el tipo de paciente (medico, quirúrgico, de trauma) y la presencia de comorbilidades.

Según el tiempo de aparición después del ingreso, la NN se define precoz cuando ocurre antes de 5 días, y tardía cuando ocurre después de ese intervalo [133]. En general, el espectro etiológico de la NN "precoz" suele estar protagonizado por microorganismos de adquisición comunitaria como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, especialmente en los pacientes que no hayan recibido terapia antibiótica previa. Mientras el espectro de la NN "tardía" suele estar protagonizado por microorganismos de adquisición nosocomial, como bacilos entericos Gram-negativos, *P. aeruginosa* y *S. aureus* (prevalentemente SARM). En los pacientes expuestos a múltiples terapias antibióticas previas, o ingresados en servicios con alta

presión antibiótica (generalmente UCIs quirúrgicas), los microorganismos multiresistentes como bacilos entericos Gram-negativo productores de beta-lactamasis de espectro extendido (BLEE), *P. aeruginosa* MR, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii* pueden estar implicados con una cierta frecuencia. La difusión hospitalaria de SARM es un problema universal en la mayoría de los países desarrollados, a pesar de las numerosas estrategias de control y erradicación de este microorganismo, SARM es actualmente una de las causa principales de NN, y en particular de NAVM, en muchos países [117].

La detección de múltiples agentes causales es frecuente, especialmente en la NAVM, ocurriendo en el 30% los episodios en algunas series [134]. El pronóstico de los pacientes con NN polimicrobiana comparado con lo de pacientes con NN monomicrobiana es peor (duración más prolongada de la estancia hospitalaria, mayor mortalidad).

El papel de los virus en la NN es todavía un tema de debate. La reactivación de los herpesvirus en los pacientes con NAVM parece

ser frecuente y asociada a peor pronóstico, pero no está claro si el virus actúa simplemente de espectador o de patógeno activo de la NAVM [135]. Datos preliminares sobre la detección sistemática (con PCR) del virus influenza en las muestras del tracto respiratorio inferior provenientes de pacientes ingresados en las UCIs con sospecha de infección, durante las epidemias estacionales de gripe, evidencian que el 30% de las infecciones eran virales, y que el 39% de los episodios de gripe documentados eran de adquisición hospitalaria.

En los últimos años *Aspergillus fumigatus* ha sido un patógeno emergente de infección pulmonar en los pacientes ingresados en las UCIs, especialmente en inmunodeprimidos y pacientes con EPOC avanzado. La exposición a dosis altas de corticoides, la neutropenia y la no respuesta al tratamiento antibiótico son unos factores sugestivos de aspergillosis pulmonar invasora (API) en un paciente crítico y con aislamiento de *A. fumigatus* en una muestra del tracto respiratorio inferior. La API es una de las complicaciones descritas en pacientes con gripe A pandémica (H1N1)v [136].

#### **1.4.4 Diagnóstico clínico**

El diagnóstico de NN es indiscutible en los pacientes sin antecedentes o sintomatología de enfermedad respiratoria al ingreso, que desarrollan durante la estancia hospitalaria un cuadro de fiebre ( $TC > 38^{\circ}C$ ) con leucocitosis o leucopenia, y síntomas respiratorios (en particular expectoración purulenta o aumento de las secreciones traqueobronquiales), con la evidencia en la radiografía de tórax de un nuevo infiltrado pulmonar [137]. Sin embargo, en los pacientes hospitalizados las condiciones de base pueden alterar las manifestaciones clásicas de la neumonía, como la fiebre que puede faltar en los pacientes ancianos o en terapia con fármacos antiinflamatorios, la tos puede no manifestarse en pacientes con alteraciones neurológicas y la leucocitosis puede faltar en caso de terapia inmunosupresora. Por otro lado algunas enfermedades como insuficiencia cardiaca descompensada, tromboembolia, vasculitis y neoplasia pulmonar pueden producir una sintomatología similar a un cuadro neumónico. Por lo tanto, el diagnóstico clínico se considera muy sensible pero poco específico, a diferencia del diagnóstico microbiológico.

Para mejorar la especificidad del diagnóstico clínico, Pugin et al. han diseñado un score, el "Clinical Pulmonary Infection Score" (CPI S) o "score de Pugin", que combina variables clínicas, radiológicas, fisiológicas y microbiológicas obteniendo una puntuación total (ver Tabla 10) [138]. Si esta puntuación es  $\geq 6$  se ha visto que hay una correlación bastante buena con el diagnóstico microbiológico realizado mediante cultivo cuantitativo (sensibilidad 77%, especificidad 42%) [137]. Algunos autores han propuesto el uso del score sin las variables microbiológicas, o considerando solo el resultado de la tinción de Gram. Singh et al., han demostrado la utilidad del CPI S modificado para hacer un tratamiento de corta duración en los pacientes con sospecha de neumonía y score bajo ( $\leq 6$ ) al primer día, revaluándolos a las 72 horas; la suspensión del tratamiento en los pacientes con score  $< 6$  al tercer día era eficaz y segura [139].

**Tabla 10. Clinical Pulmonary Infection Score.**

<b>Variables</b>	<b>Puntuación</b>
TC > 38,5°C	1
TC > 39°C o < 36°C	2
Aumento secreciones respiratorias	1
Secreciones respiratorias de aspecto purulento	2
PaO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub> < 240 en ausencia de ARDS	2
Leucocitos > 11.000/μl o < 4.000/ μl	1
Leucocitosis neutrofila	1
Infiltrados múltiples	1
Infiltrado localizado	2
Visualización en la tinción de Gram de microorganismos	1
Aislamiento en el cultivo de microorganismos significativos	1

En los últimos años se ha propuesto también el uso de marcadores biológicos para el diagnóstico y la monitorización de la respuesta al tratamiento de la NN. La procalcitonina y el receptor trigger de las células mieloides (sTREM-1) se han demostrado ambos útiles, como herramientas complementarias al manejo clínico y microbiológico, en el diagnóstico de la NN [140]. La determinación seriada de dichos marcadores podría ser una estrategia para

reducir los días de tratamiento antibiótico en los pacientes que presentan una rápida disminución de estos marcadores.

### **1.4.5 Diagnóstico etiológico**

A diferencia de la NAC, en la NN es esencial intentar establecer el diagnóstico etiológico, para confirmar el diagnóstico mismo de neumonía, y para ajustar el tratamiento antibiótico empírico.

Hay que realizar siempre hemocultivos, a pesar de la baja rentabilidad diagnóstica (8-20%), por el importante valor pronóstico de la presencia de bacteriemia, y por la posible información sobre los mecanismos patogénicos de la neumonía (difusión hematogena desde otros focos). En presencia de un empiema hay que realizar siempre una toracentesis diagnóstica y terapéutica. En los centros con riesgo de contaminación del sistema hidráulico por *Legionella* spp. hay que realizar también antigenuria, recordando que es específica para el serogrupo 1.

El cultivo de las secreciones respiratorias del tracto respiratorio inferior es el estándar de oro para el diagnóstico de NN. La muestra ideal sería una muestra no contaminada por la flora del tracto respiratorio superior, fácil de obtener, barata y que

permita diferenciar entre colonización e infección. A pesar que en los últimos 25 años se han introducido nuevas técnicas para obtener muestras del tracto respiratorio inferior, ninguna cumple todos los criterios mencionados, y sigue la controversia entre los expertos sobre la utilidad de las muestras invasivas y no-invasivas para el diagnóstico de la NN y de la NAVM.

La única muestra no invasiva es el esputo. El problema principal de esta muestra es la contaminación con la flora bacteriana del tracto respiratorio superior, sobretodo en los pacientes hospitalizados donde la colonización de las vías aéreas altas por bacilos entericos Gram-negativo es común, y estos patógenos se pueden aislar con igual frecuencia en los pacientes con y sin neumonía. Se ha visto que solo el 30-50% de los cultivos de esputo aportan una información concordante con el resultado de otras muestras más fiables como hemocultivos, aspirado traqueal, y lavado broncoalveolar.

El aspirado traqueal (AT) es una muestra minimamente invasiva que sufre, en menor medida del esputo, el problema de la

contaminación por la flora bacteriana del tracto respiratorio superior. Para superar el problema de la contaminación, y diferenciar entre colonización e infección, las últimas guías internacionales para el manejo de la NN recomiendan realizar un cultivo cuantitativo y considerar significativo solo el crecimiento de  $> 10^6$  unidades formadoras de colonias (ufc) [3]. En los pacientes ya expuestos a antibióticos antes de la obtención de la muestra, también el aislamiento de bacterias en cantidades menores ( $10^4$ - $10^5$  ufc) puede considerarse significativo. La recomendación de realizar cultivo cuantitativo se basa sobre los resultados de un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, realizado en Francia, donde los pacientes con sospecha de NAVM tratados según el resultado de los cultivos cuantitativos presentaban un mejor pronóstico, en términos de mortalidad y morbilidad, comparados con los pacientes tratados según el cultivo cualitativo [141]. Sin embargo, en otro estudio clínico aleatorizado multicéntrico, realizado en Canadá, los autores no encontraron diferencias en el uso de la terapia antibiótica dirigida y en la mortalidad entre los pacientes con sospecha de NAVM tratados según el resultado del cultivo cuantitativo del

lavado bronco-alveolar (LBA) y los pacientes manejados en base al resultado del cultivo cualitativo del AT [142]. Hay que destacar que en este estudio no se incluyeron los pacientes colonizados por SARM y *P. aeruginosa*.

Se ha publicado mucho sobre la utilidad de las técnicas invasivas en el manejo del paciente con NN. Sin embargo, la pregunta sobre a quien y cuando realizar estas técnicas queda no resuelta, así como la aplicabilidad de la evidencia científica a la vida real. La fibrobroncoscopia permite una visualización directa de las vías aéreas con obtención de muestras en el segmento interesado. Debería considerarse en los pacientes no ventilados con NN moderada-grave, antes de iniciar la terapia antibiótica. Sin embargo, en la práctica diaria el acceso inmediato a la broncoscopia puede ser limitado y la procedura puede favorecer el deterioro cardio-respiratorio del paciente hipoxiémico, determinando la necesidad de intubación. En el paciente en VM, la broncoscopia es relativamente fácil de realizar y en algunos casos puede ser terapéutica (des-obstrucción de las vías aéreas y re-expansión de una eventual atelectasia).

El LBA se realiza lavando el segmento pulmonar interesado con al menos 100 ml de solución salina estéril para llegar hasta los alvéolos más distantes. La ventaja de esta técnica es que permite obtener una muestra representativa de un segmento amplio del pulmón. Se puede analizar a nivel microscópico para buscar la presencia de microorganismos intracelulares, neutrófilos y realizar un examen citológico, sobre todo cuando el diagnóstico de NN es dudoso. La contaminación del LBA en el canal broncoscópico es una eventualidad, y hay que ser muy prudentes para evitarla. Una vez introducido el broncoscopio en el subsegmento interesado, se instilan 50 ml de solución salina para lavar exclusivamente el bronquio, siendo la porción que más probablemente pueda estar contaminada por las bacterias presentes en el canal del broncoscopio. Esta muestra, luego, debe ser procesada separadamente. La sensibilidad y especificidad del cultivo cuantitativo ( $>10^4$  ufc) del LBA para el diagnóstico de neumonía varía entre el 42-100% y 69-100%, respectivamente. Comparado con el *protected specimen brush* (PSB), el LBA es más sensible pero es un poco menos específico.

El PSB consiste en cepillar la mucosa bronquial con una precisión que requiere el uso del endoscopio. El pequeño volumen de secreciones obtenido (aproximadamente 1  $\mu$ l) explica el número de falsos negativos y la dificultad en realizar la visualización directa y el cultivo de una misma muestra. El cultivo cuantitativo del PSB, con un recuento de  $10^3$  ufc, tiene una sensibilidad del 33-57% para el diagnóstico de NAVM. En caso de PBS con bajo recuento, la realización de una segunda muestra suele ser diagnóstica. Una causa frecuente (30%) de falsos negativos es la administración de antibióticos en las 12 horas previas a la obtención de la muestra.

Entre las otras muestras invasivas hay la punción pulmonar percutánea (PPP) y la punción trans-traqueal. La PPP ha sido empleada con éxito en pacientes no ventilados con lesiones pulmonares. Esta técnica puede ser realizada a pié de cama con un equipo mínimo, el uso de una aguja ultrafina de 25-gauge reduce el riesgo de neumotórax (menor del 5% en los pacientes en respiración espontánea). La sensibilidad de la PPP para el diagnóstico de NN es menor de su especificidad. Cuando ha sido comparada con el resultado del examen histológico *post-mortem*, la PPP ha resultado

la técnica menos sensible pero la más específica entre todas las técnicas invasivas comentadas. La punción trans-traqueal es actualmente muy poco empleada, en cuanto se prefiere el uso de la broncoscopia.

Otro aspecto muy importante es la procesación inmediata de las muestras respiratorias con la realización de una tinción de Gram. Esta técnica aporta una información sobre la calidad de la muestra (presencia de leucocitos y ausencia o escaso recuento de células epiteliales) y sobretodo sobre la visualización de microorganismos. A pesar que no todos los autores están de acuerdo, la información de la tinción de gram es muy útil para guiar el tratamiento antibiótico empírico, sobretodo la cobertura frente a bacterias Gram-positivo, cuya visualización en el Gram tiene un discreto valor predictivo positivo (60%), y su ausencia un elevado valor predictivo negativo (90%).

Por la importancia que tiene la información microbiológica en el manejo de la NN, y en particular de la NAVM, en los últimos años se ha intentado acortar el tiempo de respuesta del laboratorio con

técnicas capaces de proporcionar en 12-24 horas una información fiable sobre la identificación y la sensibilidad antibiótica del agente etiológico. La realización del E-test directo sobre las muestras respiratorias con tinción de Gram positiva permite conocer la identificación y sensibilidad del microorganismo causal en 24 horas, demostrando un impacto favorable sobre la reducción del gasto en antibióticos y de sus efectos adversos [134]. Las técnicas moleculares también son útiles para obtener una información rápida sobre la presencia de determinados microorganismos, pero todavía faltan estudios clínicos que investiguen su validez en el manejo de los pacientes con NAVM.

### **1.4.6 Tratamiento**

Los principios del tratamiento antibiótico en el paciente con NN o NAVM son: el inicio precoz, tras la obtención de las muestras para el diagnóstico etiológico, de una terapia empírica generalmente de amplio espectro, y la reevaluación del paciente a las 48-72 horas para confirmar el diagnóstico de neumonía en base a los resultados microbiológicos, monitorizar la respuesta clínica y ajustar la terapia antibiótica.

#### **1.4.6.1 Elección de la terapia antibiótica empírica**

Varios estudios clínicos observacionales han demostrado que la administración de una terapia inicial inadecuada en los pacientes con sospecha de neumonía se asociaba a mayor mortalidad, y que el escalamiento del tratamiento tras el resultado de los cultivos microbiológicos no reducía la mortalidad [143]. El tiempo de inicio de la terapia antibiótica también es importante, el retraso de más de 24 horas después del diagnóstico de NN en el inicio del tratamiento

antibiótico se ha asociado a estancia más prolongada y mayor mortalidad [144].

Los factores a considerar para la elección del tratamiento empírico son la duración de la hospitalización y la presencia de factores de riesgo para microorganismos multiresistentes (ver Tabla 11).

**Tabla 11: Factores de riesgo para microorganismos multiresistentes en pacientes con NN o NAVM.**

<b>Factores de riesgo para microorganismos multiresistentes en pacientes con NN o NAVM.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Terapia antibiótica en los últimos 3 meses</li><li>• Alta frecuencia de antibiótico-resistencia en la unidad hospitalaria</li><li>• Procedencia de un asilo o clínica de cuidados crónicos</li><li>• Terapia intravenosa o cura de heridas</li><li>• Hemodiálisis crónica</li><li>• Familiares colonizados con microorganismos multiresistentes</li><li>• Enfermedad o terapia inmunosupresora</li></ul>

Si el paciente está hospitalizado desde hace menos de 5 días y no presenta ninguno de los factores de riesgo listados en la Tabla

11, tanto las guías americanas (ATS/IDSA) como las británicas [3, 145] recomiendan iniciar monoterapia con ceftriaxona, levofloxacina, ampicilina/sulbactam o ertapenem, para cubrir esencialmente *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y bacilos entericos Gram-negativo sensibles. Las características de base de los pacientes y la eventual exposición previa a uno de los antibióticos recomendados debe guiar el clínico en la elección del tratamiento. Se recomienda iniciar la terapia por vía intravenosa, para asegurar unos niveles adecuados de antibióticos en sangre, y pasar a la vía oral cuando el paciente alcance la estabilidad clínica.

Si el paciente está hospitalizado desde hace más de 5 días y presenta uno de los factores de riesgo listados en la Tabla 11, las guías recomiendan iniciar una terapia empírica de amplio espectro que cubra SARM y *P. aeruginosa*. Para la cobertura de SARM se recomiendan linezolid o vancomicina como alternativas igualmente validas. En estudios prospectivos aleatorizados el linezolid ha resultado no inferior a la vancomicina en cuanto a erradicación microbiológica y curación clínica de la NAVM por SARM. En estudios retrospectivos el linezolid se ha demostrado superior a la

vancomicina. Las ventajas de este fármaco incluyen: una elevada concentración en las secreciones respiratorias, la alta biodisponibilidad que permite administrarlo también por vía oral, y la falta de nefrotoxicidad. Por otro lado, sus desventajas son que es bacteriostático por lo cual es mejor evitar su uso en las neumonías bacteriémicas, produce pancitopenia con una cierta frecuencia, y la emergencia de cepas de SARM y estafilococos coagulasa negativos resistentes a linezolid asociada al largo empleo de este fármaco, especialmente en las UCIs. Para la cobertura empírica de *P. aeruginosa* se recomiendan dos fármacos para aumentar la **probabilidad que el tratamiento sea eficaz**: un  $\beta$ -lactámico activo frente a este microorganismo (cefalosporinas de 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> generación, carbapenémicos o piperacilina/tazobactam), más un aminoglucosido o ciprofloxacina a dosis altas (400 mg/8 horas). El conocimiento de la epidemiología local (en particular de la sensibilidad antibiótica de los microorganismos más comúnmente aislados en una determinada unidad), la exposición previa del paciente a algunos de los antibióticos recomendados (se recomienda evitar la administración del mismo agente) y la presencia de insuficiencia renal, guiarán el

clínico en la elección de una determinada combinación. En las unidades con alta prevalencia de *Acinetobacter baumannii*, se recomienda cubrir este microorganismo según los datos disponibles sobre su sensibilidad antibiótica.

El tratamiento inicial debe ser por vía intravenosa y a dosis adecuadas según la función renal y las características farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) de los antibióticos elegidos. Se recomienda la monitorización de los niveles terapéuticos al valle en caso de tratamiento con vancomicina, y al valle y al pico en caso de terapia con aminoglicosidos para asegurar la eficacia terapéutica y evitar los efectos tóxicos (nefrotoxicidad, ototoxicidad) de estos fármacos.

#### **1.4.6.2 Desescalamiento**

Como mencionado previamente, la reevaluación del paciente a las 48-72 horas del inicio de la terapia empírica es una parte fundamental del manejo terapéutico del paciente con NN o NAVM, en cuanto permite generalmente reducir el espectro de la terapia

antibiótica, o incluso suspender el tratamiento si los resultados microbiológicos y la evolución clínica descartan el diagnóstico de neumonía [139].

La reducción del uso innecesario de antibióticos en el ambiente hospitalario en general, y en las UCIs en particular, tiene el mismo impacto favorable sobre la mortalidad de la cobertura empírica adecuada [143]. El impacto sobre la morbilidad es todavía mayor, en cuanto se produce una reducción de los efectos adversos de los antibióticos como DACD, tromboflebitis, reacciones alérgicas, con reducción de la estancia hospitalaria. El impacto ecológico, disminución de la inducción y difusión de microorganismos multiresistentes, y el impacto económico, reducción de los gastos sanitarios, también son importantes. Por todo ello, en caso de respuesta clínica favorable se recomienda reducir el espectro terapéutico ajustando la terapia a los resultados de laboratorio. En ausencia de aislamiento de SARM hay que suspender la vancomicina o el linezolid. En caso de aislamiento de *P. aeruginosa* sensible a unos de los  $\beta$ -lactámicos, hay que suspender el aminoglucosido o la

ciprofloxacina, aunque algunos autores recomiendan mantener la terapia combinada en presencia de bacteriemia.

#### **1.4.6.3 Duración del tratamiento**

Desde la evidencia, en un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, que 8 días de tratamiento antibiótico eran igualmente eficaces que 15 días en los pacientes con NAVM que habían recibido una terapia empírica adecuada [146], las últimas guías americanas (ATS/IDSA) recomiendan un tratamiento de 8 días en mayoría de los pacientes con NAVM [3]. Constituyen excepción a esta norma los pacientes con infección por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., en cuanto en el estudio mencionado estos microorganismos se asociaban a una mayor tasa de recidiva en el grupo de tratamiento corto. Algunos autores consideran prudente tratar durante 15 días también los pacientes con NAVM por SARM.

Los pacientes con tratamiento inicial inadecuado deberían ser tratados durante 14 días, a pesar de la etiología, por la falta de evidencia de la seguridad del tratamiento corto en este grupo.

No hay estudios específicos sobre la duración optimal del tratamiento antibiótico en los pacientes con NN no ventilados, en general las recomendaciones para la NAVM se consideran validas también para el paciente con NN. La duración del tratamiento en los pacientes sin aislamiento microbiológico dependerá de la presencia de factores riesgo para infección por *P. aeruginosa* y de la evolución clínica del paciente.

#### **1.4.6.4 Manejo del paciente que no responde al tratamiento antibiótico**

Si la terapia empírica es adecuada se suele asistir ad una mejoría clínica en las 72 horas sucesivas al inicio del tratamiento. La falta de respuesta clínica o el deterioro del paciente deben alertar el clínico sobre un posible fracaso de la terapia por distintas razones: infección producida por microorganismos resistentes o no sensibles a la terapia antibiótica iniciada (virus, micobacteria, hongos); desarrollo de una complicación de la neumonía (empiema, absceso pulmonar, DACD, fiebre por fármacos); causa no infecciosa

del cuadro clínico (atelectasia, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, neoplasia).

La investigación de la causa del fracaso terapéutico debería incluir una ulterior muestra respiratoria, preferiblemente invasiva con examen broncoscópico, para estudio microbiológico (incluyendo la detección de microorganismos inusuales como virus, micobacteria y hongos), y para examen citológico. La radiografía de tórax puede mostrar complicaciones secundarias a la neumonía como empiema y formación de abscesos con cavitación, o complicaciones no infecciosas como edema pulmonar y atelectasia. Pero en algunas circunstancias es necesaria una TC de tórax con medio de contraste para detectar signos característicos de infección por hongos filamentosos (signo del halo), diferenciar entre tumor y absceso y diagnosticar embolia pulmonar.

### **1.4.7 Prevención**

En los últimos años se han estudiado extensamente los factores asociados con el desarrollo de neumonía en los pacientes hospitalizados, y sobretodo en los ventilados mecánicamente, para diseñar estrategias de prevención.

El principal factor de riesgo para la NAVM es la duración de la VM [147]. Así que la implementación de los protocolos para la reducción de la sedación y el destete precoz son fundamentales para reducir la incidencia de NAVM en una UCI. Algunos autores han demostrado que los pacientes manejados con ventilación no invasiva presentan una menor incidencia de neumonía, así que cuando posible es preferible manejar el paciente con ventilación no invasiva.

Dado que la mayoría de los episodios de NN se producen por aspiración de las secreciones orofaríngeas, y en algunos casos de las secreciones gástricas, la descontaminación del cavo oral y del tracto digestivo se ha propuesto como medida preventiva. La descontaminación del cavo oral con clorhexidina se ha demostrado barata, fácil de realizar y eficaz en reducir la incidencia de NN

[148]. La descontaminación intestinal selectiva consiste en la administración de una dosis de cefalosporina de 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> generación por vía IV, y de 2 o 3 fármacos con escasa o nula penetración sistémica por vía oral (amfotericina B, polimixina, aminoglucosido). A pesar que hay estudios que documentan la eficacia de esta medida en reducir la incidencia y la mortalidad secundaria a NAVM, su aplicación es contestada por algunos expertos por el posible impacto ecológico negativo [149].

La profilaxis de la ulcera por estrés con anti-histaminicos o inhibidores de la bomba de protones se ha asociado a una mayor incidencia de NN por el aumento del pH gástrico que favorece la colonización y el crecimiento de las bacterias. El uso del sucralfato parece tener varias ventajas, en cuanto no modifica el pH gástrico, presenta actividad antibacterica, no necesita administración intravenosa, y es menos caro de otros protectores gástricos. Sin embargo, en estudios clínicos aleatorizados el uso del sucralfato no reducía la incidencia de NAVM mientras aumentaba el número de hemorragias digestivas, comparado con el uso de la ranitidina [150]. Por otro lado, estudios observacionales han observado que la

protección gástrica no es necesaria en todos los pacientes críticos, sugiriendo de realizar la profilaxis de la ulcera por estrés solo en los pacientes de alto riesgo y preferiblemente con antihistamínicos [151].

La posición semisentada reduce al mínimo el riesgo de aspiración, sobre todo en los pacientes en nutrición enteral. En un estudio la posición a 45°C de la cama se demostró eficaz en reducir la incidencia de NAVM [152].

La aspiración continua de las secreciones subglóticas es otra medida que se ha propuesto para la prevención de la NAVM, demostrándose eficaz en determinadas poblaciones como los pacientes operados de cirugía cardíaca [153].

Todas las estrategias mencionadas se han demostrado exitosas siempre y cuando se realizan en el ámbito de un programa de prevención que incluye la sensibilización y la educación del personal sanitario. Por supuesto la higiene de mano y las otras medidas de control de las infecciones nosocomiales, también son importantes en la prevención de la NN y de la NAVM.

## **1.5 Participación de los Servicios de Medicina Interna en el manejo de la neumonía y carencias de la literatura**

Una proporción importante de los pacientes hospitalizados con neumonía son atendidos por los Servicios de Medicina Interna. Sin embargo, los datos disponibles en la literatura sobre la carga de trabajo, la distribución de las neumonías, los criterios de ingresos, el uso de la microbiología, el manejo terapéutico, la evolución y la prevención de episodios futuros en la población de pacientes hospitalizados con neumonía en los Servicios de Medicina Interna son escasos y fragmentarios.

Una búsqueda bibliográfica (MEDLINE) de los trabajos publicados en los últimos 10 años (2001-2010) sobre pacientes con neumonía atendidos por internistas (palabras claves "pneumonia" e "internal medicine"), ha evidenciado la presencia de solo 10 estudios con suficiente documentación sobre la carga de trabajo que supone la neumonía para los internistas y el manejo de los pacientes con

neumonía hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna [119, 154-163]. Curiosamente, casi todos los trabajos se llevaron a cabo en España y en Italia, excepto uno realizado en Israel [158]. En la Tabla 12 se ilustran los aspectos principales del manejo de la neumonía en Medicina Interna, que se detallan a continuación.

Tabla 12. Trabajos sobre pacientes hospitalizados por neumonía en los Servicios de Medicina Interna

	[161]	[162]	[154]	[159]	[156]	[163]	[158]	[155]	[160]	[119]
<b>País/año</b>	España 1998	España 2003	Italia 2002	Italia 2002- 2004	España 1998-1999, 2000-2001	España 2005  Pacientes > 80 años	Israel 2002- 2004	Italia 2002- 2004	España 2003	Italia 2007
<b>Carga de trabajo</b>	30% p. hospit. por neumonía	Prevalencia 14%	ND	ND	33,6% p. hospit. por neumonía	75% p. hospit. por neumonía	ND	24% p. hospit. Por neumonía	36,4% p. hospit. Por neumonía	Prevalencia 5-12%
<b>Distribución neumonías</b>	Se incluyen solo NAC	NAC 87%  NN 13%	Se incluyen solo NAC	Se incluyen solo NAC	Se incluyen solo NAC	Procedentes de domicilio 84%  Procedentes de asilos 16%	Procedentes de domicilio 97,5%  Precedentes de asilos 12,5%	Procedentes de domicilio 97%  Precedentes de asilos 13%	Se incluyen solo NAC	NAC 62%  NRSS 25%  NN 13,5%
<b>Criterios de ingreso</b>	ND	ND	PSI I-III 28%  PSI IV-V 72%	ND	PSI I-III 40%  PSI IV-V 60%	PSI I-III 20%  PSI IV-V 80%	PSI I-III 50%  PSI IV-V 50%	PSI I-III 40%  PSI IV-V 60%	PSI I-III 35%  PSI IV-V 65%	PSI I-III 24%  PSI IV-V 76%
<b>Uso de microbiología</b>	ND	Dx etiológico 27,7%	Cultivo esputo 34%	HCS 12,6%	ND	Dx etológico 25%	ND	Dx etológico <12%	HCS 50%  Cultivo esputo 36%	ND

									AU Neumo 34%		
									AU Legio 42%		
<b>Etiología</b>	ND	<i>P. aeruginosa</i> 6,5%	ND	ND		<i>S. pneumoniae</i> 20%	ND	ND	ND	ND	
		<i>S. pneumoniae</i> 4,5%				<i>H. influenzae</i> 2,2%					
						BGN 3%					
<b>Manejo terapéutico</b>	Tto empírico 89%	Tto empírico 99%	Tto secuencial 38,5%	Tto empírico 98%	Inicio <8h 71%	Media inicio tratamiento 6,6 horas	ND		Adecuación/ guías 44%	Adecuación/ guías 72- 90%	Adecuación /guías 52%
		Duración 12,9 días		Duración 11,3 días	Adecuación/ guías 91%						Duración 14-16 días
					Duración 14,4 días						
<b>Evolución</b>	Ingreso UCI 4,5%	ND		ND	Ingreso UCI 1%						
	Mortalidad 9,7%		Mortalidad 9,6%		Mortalidad 14,7%	Mortalidad 17%	Mortalidad 5%	Mortalidad 12%	Mortalidad 3%	Mortalidad 7-18%	

---

<b>Prevención</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
-------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

---

### **1.5.1 Carga de trabajo**

En los estudios sobre pacientes hospitalizados por neumonía, Medicina Interna resulta el primer o segundo servicio, después de Neumología, donde se ingresan los pacientes, con porcentajes que varían desde el 24% hasta el 75,5% dependiendo del lugar del estudio y sobretodo de la edad de los pacientes incluidos [155, 156, 160, 161, 163]. En un estudio que incluía solo pacientes mayores de 80 años hospitalizados por neumonía, el 75,5% fueron ingresados en Medicina Interna [163].

No disponemos de datos sobre la incidencia de neumonía en los Servicios de Medicina Interna, estudios de prevalencia han encontrado que esta oscila entre el 5 y el 14% dependiendo de la época del año, el número de casos es mayor en invierno y suele bajar en verano [119, 157, 162].

### **1.5.2 Distribución de las neumonías**

La mayoría de los pacientes dados de alta de Medicina Interna con el diagnóstico de neumonía habían adquirido la infección en la comunidad (80-90%), y solo una pequeña minoría había desarrollado la infección estando hospitalizada [119, 162]. Dado que el prototipo del paciente que ingresa en Medicina Interna por neumonía es un paciente mayor y/o con múltiples enfermedades de base, la probabilidad que las neumonías atendidas por los internistas sean en gran medida clasificables como NRSS es alta. A pesar que en la mayoría de los estudios publicados, también en las series más recientes, no se ha empleado la nueva clasificación de la neumonía en la triade NAC, NRSS y NN, y que todos los episodios procedentes de la comunidad se clasificaban como NAC, revisando las características de los pacientes se puede observar que alrededor del 15% de ellos eran residentes en asilos [155, 158, 163]. Entre los estudios más recientes, Venditti et al. son los únicos a describir la distribución de las neumonías según la nueva clasificación, encontrando que el 62% de los episodios eran clasificables como NAC, el 25% como NRSS y el 13,5% como NN [119]. El porcentaje de NRSS es similar a lo encontrado en otros estudios de pacientes hospitalizados, mientras es un poco más elevado del

porcentaje encontrado en los pacientes atendidos por los Servicios de Urgencia [116, 117].

### **1.5.3 Criterios de ingreso**

Como se puede ver en la Tabla 12, el PSI es el sistema de estratificación de gravedad de la neumonía más comúnmente utilizado por los internistas. Quizá la elección de este criterio dependa de su amplia consideración de la edad mayor y de las enfermedades de base, que son características de los pacientes habitualmente ingresados en Medicina Interna.

El porcentaje de pacientes hospitalizados con neumonía de bajo riesgo (clases de PSI I-III) es alto en todas las series, oscilando desde el 20% hasta el 50%. Seguramente, a la hora de ingresar los pacientes, los internistas han tenido que ponderar algunos factores no contemplados en el score de Fine, y que aparentemente son bastante comunes en este tipo de población. En casi todos los trabajos estos factores no están muy detallados, a diferencia del estudio realizado en Israel, que es lo que tiene el mayor porcentaje de neumonías de bajo riesgo hospitalizadas, donde se explica que la mayoría de estos episodios habían ocurrido en la población beduina seminómada que a no ser ingresada no hubiera tenido fácil acceso a la terapia y las visitas de control [158].

#### **1.5.4 Uso de la microbiología**

El empleo de los recursos de la microbiología en esta población es prácticamente desconocido. Solo algunos de los trabajos presentados aportan datos parciales sobre las muestras procesadas para el diagnóstico etiológico, o directamente la rentabilidad del estudio microbiológico.

El porcentaje del diagnóstico etiológico no llega al 30% en la mayoría de las series, y en algunos estudios es inferior al 12%. En un solo estudio se describen los tipos de muestras procesadas encontrando que se habían sacado hemocultivos en el 50% de los pacientes, cultivo de esputo en el 36%, antigenuria para neumococo en el 34%, y antigenuria para *Legionella* en el 42%. Los autores aportan los porcentajes de positividad solo para las antigenurias: del 42,8% para el neumococo, y del 6,3% para *Legionella*, para ambas determinaciones los porcentajes de positividad eran mayores en los pacientes con neumonía de alto riesgo (clases IV y V del PSI) [160].

### **1.5.5 Manejo terapéutico**

En todos los estudios, la mayor parte (98-99%) de los pacientes fue tratada inicialmente con un tratamiento empírico.

El tiempo de inicio de la terapia antibiótica se menciona solo en dos trabajos, en uno el 71% de los pacientes había recibido la primera dosis de antibióticos en las primeras 8 horas del diagnóstico, y en el otro el tiempo medio de inicio de la terapia fue de 6,6 horas [163, 164].

La adecuación del tratamiento a las guías nacionales o internacionales resulta muy variable, desde el 33% hasta el 91%, dependiendo del lugar de realización del estudio. En un estudio italiano realizado en dos fases, para evaluar el impacto de la implementación de las guías nacionales de tratamiento de la NAC sobre la mortalidad. En la primera fase retrospectiva la adecuación del tratamiento empírico a las guías fue del 33%, y en la segunda fase prospectiva del 44% [155]. En las dos fases, los pacientes tratados según las guías presentaron una mortalidad significativamente menor comparados con los pacientes tratados no conformemente a las guías nacionales. En otro estudio llevado a cabo en Italia, Venditti et al. han encontrado que la

adecuación del tratamiento empírico a las guías internacionales (IDSA/ATS) era en general baja 52%, y que los pacientes con NRSS recibían un tratamiento empírico conforme a las guías ATS (de amplio espectro) solo en el 27% de los casos [119]. La no adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones terapéuticas internacionales resultaba un factor de riesgo independiente de mortalidad en este estudio.

En ningún estudio se menciona la realización del desescalamiento. Quizá esto esté en relación con el bajo porcentaje de diagnóstico etiológico encontrado en todas las series. Un solo estudio menciona la realización de la terapia secuencial, el 38,5% de los pacientes fue pasado a tratamiento por vía oral para ser dado de alta [154].

La duración del tratamiento en todos los estudios oscila entre 11 y 16 días. Decisamente más prolongada de cuanto se recomiendan en las últimas guías IDSA/ATS [2].

### **1.5.6 Evolución clínica**

Los pacientes con neumonía hospitalizados en Medicina Interna presentan morbilidad y mortalidad más elevadas de los pacientes ingresados en otros servicios [156, 165]. La estancia hospitalaria suele ser prolongada, alrededor de 2 semanas en la mayoría de los estudios, y la mortalidad oscila entre el 3% y el 20% siendo en la mayoría de los casos entorno al 10%. La mortalidad es mayor en los pacientes con NRSS y NN, comparados con los pacientes con NAC [119].

A pesar de estos datos de morbilidad y mortalidad, el porcentaje de los pacientes que ingresan en la UCI es muy bajo (1-4,5%). Esto refleja la edad avanzada y la gravedad del estado general de esta población, por la cual en muchas ocasiones la neumonía representa solo el evento conclusivo de una condición de enfermedad prolongada o de vejez extrema.

### **1.5.7 Prevención de episodios futuros**

Como comentado en el párrafo de prevención de la NAC, las vacunas contra el neumococo y contra la gripe son las principales medidas de prevención de la neumonía. La realización de estas vacunas está recomendada primariamente en personas mayores de 65 años, o en individuos con menos de 65 años pero con condiciones subyacentes que los exponen a un mayor riesgo de desarrollar neumonía o gripe complicada (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, inmunosupresión etc.). A pesar de estas indicaciones, la prevalencia de la vacunación en la población de riesgo es baja, así que cualquier contacto con el ambiente sanitario debería ser visto como una oportunidad para comprobar el estado vacunal y si indicado vacunar el paciente. La realización de la vacunación contra el neumococo y contra la gripe en los pacientes dados de altas con el diagnóstico de neumonía, no vacunados previamente y con indicación, es considerada un estándar de calidad [166]. Como se puede ver en la Tabla 12, esta medida no se menciona y verosímilmente no se cumple en ninguno de los estudios presentados.

## **2. Objetivos del estudio**

Con el presente estudio se pretende abordar algunas cuestiones de máximo interés sobre la neumonía en el paciente hospitalizado en Medicina Interna en España

- a) Averiguar, en dos distintas épocas del año, la carga de trabajo producida por la Neumonía en los servicios de Medicina Interna en España.
- b) Investigar la distribución de las neumonías según la nueva clasificación en NAC, NRSS y NN. El grupo de la NRSS es de particular interés respecto a características clínicas y evolución.
- c) Investigar la política de ingreso en los pacientes con NAC y NRSS. Empleo de los scores oficiales (PSI y CURB-65).
- d) Investigar el uso de los recursos de Microbiología por parte de los servicios de Medicina Interna en España, y las dificultades de diagnóstico microbiológico con las que se encuentran.
- e) Revisar críticamente el manejo terapéutico de los pacientes ingresados con un diagnóstico de neumonía tales como el tiempo de inicio de la terapia antibiótica empírica, el seguimiento de alguna guía oficial para la elección del tratamiento empírico, la

duración del tratamiento antibiótico, el recurso al desescalamiento y/o a la terapia secuencial.

- f) Investigar el pronóstico de los pacientes ingresados en Medicina Interna con diagnóstico de neumonía (duración de la hospitalización, desarrollo de complicaciones, mortalidad)
- g) Investigar la política de alta y la implementación de medidas preventivas de episodios futuros

El objetivo final es encontrar algunas variables susceptibles de mejoría, sobre las cuales consensuar con los Servicios de Medicina Interna participantes una política de actuación para mejorar el manejo de la neumonía en esta población.

### **3. Material y métodos**

#### **3.1 Diseño del estudio**

Se trata de un estudio prospectivo observacional multicéntrico, llevado a cabo con la colaboración de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Todos los miembros de la SEMI han sido invitados a participar en el estudio mediante una "carta de invitación" (ver ANEXO nº 1) que se envió por correo ordinario y por correo electrónico. Los miembros que aceptaron participar tuvieron que firmar, y enviarnos vía fax, el "compromiso previo del investigador" (ver ANEXO nº 2) donde se pedía de indicar a dos investigadores colaboradores (un *senior* y un *junior*) por cada Servicio de Medicina Interna.

Para la recogida de los datos se realizó una página web del estudio (<http://enemi2010.com>) a la cual todos los participantes que habían aceptado participar, tanto los seniors como los juniors, podían acceder con un usuario y contraseña personal. En esta página se encontraban los protocolos del estudio, que se podían cumplimentar directamente por vía electrónica, o descargarlos, imprimirlos,

rellenarlos y luego enviarlos por correo a nuestro Servicio.

El periodo de recogida de datos fue de dos semanas: la primera en invierno desde el 11 hasta el 18 de Enero 2010; la segunda en verano desde el 13 hasta el 20 de Junio 2010. Durante las dos semanas de estudio, se contactaba diariamente con los participantes para monitorizar la inclusión de todos los casos elegibles y para asistirlos en la recogida de datos trámite la página web.

### **3.2 Población estudiada**

Se incluyeron a todos los pacientes adultos (> 16 años), hospitalizados o a cargo de un Servicio de Medicina, y en tratamiento para una neumonía durante el periodo de estudio.

Para la definición de neumonía se utilizó la siguiente: evidencia en la radiografía de tórax de un nuevo infiltrado pulmonar o progresión de un infiltrado previo, en presencia de al menos dos criterios clínicos y de laboratorio entre fiebre > 38°C, tos, expectoración purulenta, disnea o taquipnea (> 20 lpm), dolor pleurítico, y leucocitosis (> 10.000/mm<sup>3</sup>) o leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup>). Los casos de neumonía

diagnosticados durante el periodo de estudio se consideraron casos incidentes, mientras las neumonías en tratamiento durante el periodo de estudio pero diagnosticadas anteriormente al inicio del mismo se consideraron casos prevalentes.

Para la distribución de la neumonía, los episodios se clasificaron como:

- NAC: todos los episodios diagnosticados en las primeras 48 horas del ingreso, en pacientes procedentes de la comunidad que no cumplieran ningún criterio de NRSS;
- NRSS: todos los episodios diagnosticados en las primeras 48 horas del ingreso, en pacientes que presentaban al menos uno de los siguientes criterios:
  - Hospitalización durante  $\geq 48$  horas o cirugía en los 6 meses previos;
  - Residencia en asilos o en clínicas de cuidados crónicos;
  - Frecuentación sistemática del hospital por enfermedad de base crónica;

- Haber recibido terapia intravenosa o cura de heridas por personal especializado en el domicilio en los 30 días previos;
  - Haber recibido quimioterapia en los últimos 30 días:
  - Hemodiálisis crónica.
- NN: todos los episodios diagnosticados después de 48 horas del ingreso, o durante los 10 días después del alta.

### ***3.3 Variables del estudio***

El estudio incluía cuatro protocolos de recogida de datos. Un protocolo con información sobre el Hospital del Servicio de Medicina Interna participante, y tres protocolos clínicos, uno por cada tipo de neumonía NAC, NRSS y NN (ver ANEXOS nº3-4).

Al inicio del estudio se recolectó el número de pacientes hospitalizados en Medicina Interna, la media de días de estancia, y el número de pacientes dados de alta con el diagnóstico de neumonía durante el año anterior (2009), al fin de disponer de una referencia para el cálculo de la incidencia de neumonía durante el periodo

de estudio y comprobar la validez de los datos obtenidos. En cada semana de estudio se recolectaron el número de ingresos en el Servicio de Medicina Interna y el número de pacientes diagnosticados de neumonía durante el periodo de estudio.

Los protocolos clínicos incluían las variables demográficas (edad y sexo); el estado funcional (índice de Barthel) [167]; las comorbilidades (índice de Charlson) [168]; y la presencia de factores de riesgo para disfagia.

Para evaluar la adecuación del ingreso hospitalario de los pacientes con NAC y NRSS, se recolectaron las variables del PSI [38], y del CURB-65 [46], y se preguntó al médico responsable su opinión personal sobre la necesidad del ingreso. Para predecir la necesidad de ingreso en la UCI se utilizó el score IDSA/ATS [2].

Para investigar el uso de los recursos de la microbiología para el diagnóstico etiológico de la neumonía se preguntó si se había intentado filiar la neumonía y en caso afirmativo con que tipo de muestras (hemocultivos, cultivo de esputo, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar, antígeno urinario de neumococo y *Legionella*, serología, y exudado o lavado nasofaríngeo para detección

de gripe). Se investigó el resultado de las muestras obtenidas, el tiempo de respuesta del laboratorio, y la exposición a la terapia antibiótica antes de la recogida de la muestra.

Para analizar el manejo terapéutico se investigó cuantos pacientes recibieron tratamiento empírico; el tiempo de administración de la primera dosis de antibióticos; la adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones terapéuticas de las guías internacionales (IDSA/ATS); la adecuación del tratamiento empírico a la sensibilidad del microorganismo aislado en los cultivos; la realización del desescalamiento; la realización de la terapia secuencial; y la duración del tratamiento antibiótico.

La evolución se analizó en base al tiempo de respuesta clínica (TC  $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ , FC  $< 100$  lpm, FR  $< 24$  lpm, tensión sistólica  $\geq 90$  mmHg, saturación de  $\text{O}_2 > 90\%$  respirando aire ambiente, capacidad de ingerir por vial oral, y estado mental normal); la necesidad de intubación y días de ventilación mecánica; desarrollo de complicaciones como shock séptico, fallo multiorgánico, bacteriemia persistente, desarrollo de resistencia antibiótica en el microorganismo causal durante el tratamiento; duración de la estancia hospitalaria desde el diagnóstico

de neumonía; y mortalidad en el hospital.

Para investigar las estrategias de prevención de episodios futuros, se preguntó si se había realizado o recomendado alguna vacunación, sobretodo contra el neumococo, antes de dar de alta al paciente.

### ***3.4 Aspectos éticos***

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y, dada la naturaleza no intervencionista del estudio y el tratamiento estrictamente confidencial de los datos, se ha obtenido la dispensa de la obtención de un consentimiento informado por escrito de los pacientes incluidos.

A cada paciente se ha asignado un código compuesto por el tipo de neumonía (NAC, NRSS y NN) y el numero de reclutamiento en el estudio, manteniendo en todo momento el anonimato de los pacientes y guardando la normas de seguridad y confidencialidad establecida para estos tipos de estudios.

### **3.5 Análisis estadística**

Las variables recogidas se han guardado en una base de datos creada con el programa estadístico SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Antes de guardarlos en la base, los datos han sido revisados críticamente por un investigador para comprobar la integridad y la validez de los mismos.

Las variables cualitativas se han presentado como números absolutos y relativas frecuencias. Las variables cuantitativas se han presentado como media y desviación estándar (DE) si tenían una distribución normal, y como mediana y rango intercuartil (RIQ) si tenían una distribución no normal.

Se han comparado las variables cualitativas y cuantitativas entre los 3 grupos de neumonía NAC, NRSS y NN. Para las variables cualitativas se han empleado el test del  $\chi^2$  de Pearson y el test exacto de Fisher. Mientras las variables cuantitativas se han comparado usando los tests no-parametricos de Mann-Whitney (entre 2 grupos) y de Kruskal-Wallis (entre 3 grupos). Para la comparación entre parejas

se ha aplicado la corrección *post hoc* de Bonferroni.

Para analizar los factores de riesgo independientes de mortalidad se ha realizado un modelo de regresión logística binaria introduciendo todas las variables con una  $p < 0.1$  en el análisis univariado, y las siguientes variables de confusión: edad, índice de Barthel, índice de Charlson, clasificación de la neumonía (NAC, NRSS y NN), gravedad de la neumonía (escore IDSA/ATS), administración precoz del tratamiento antibiótico (primeras 6 horas), y adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones terapéuticas de las guías internacionales. Se han considerado significativas las diferencias con una  $p < 0.05$ . Para analizar la sensibilidad y la especificidad del modelo se ha realizado también una curva ROC.

## 4. Resultados

### 4.1 características de los hospitales

En total aceptaron participar 72 Servicios de Medicina Interna appartenentes a 66 hospitales de España. La mayoría de los hospitales eran públicos (94%), y el 47% eran clínicas universitarias. La población total de aferencia era de 16.041.888 habitantes, variando desde 35.868 hasta 1.100.000 de habitantes por hospital. El número total de camas de los hospitales era de 28.896, variando desde 82 hasta 1.559 camas por hospital. La Figura 7 ilustra la distribución en el territorio nacional de los hospitales participantes.

**Figura 7. Distribución nacional de los hospitales participantes en el estudio.**



## **4.2 Incidencia de neumonía**

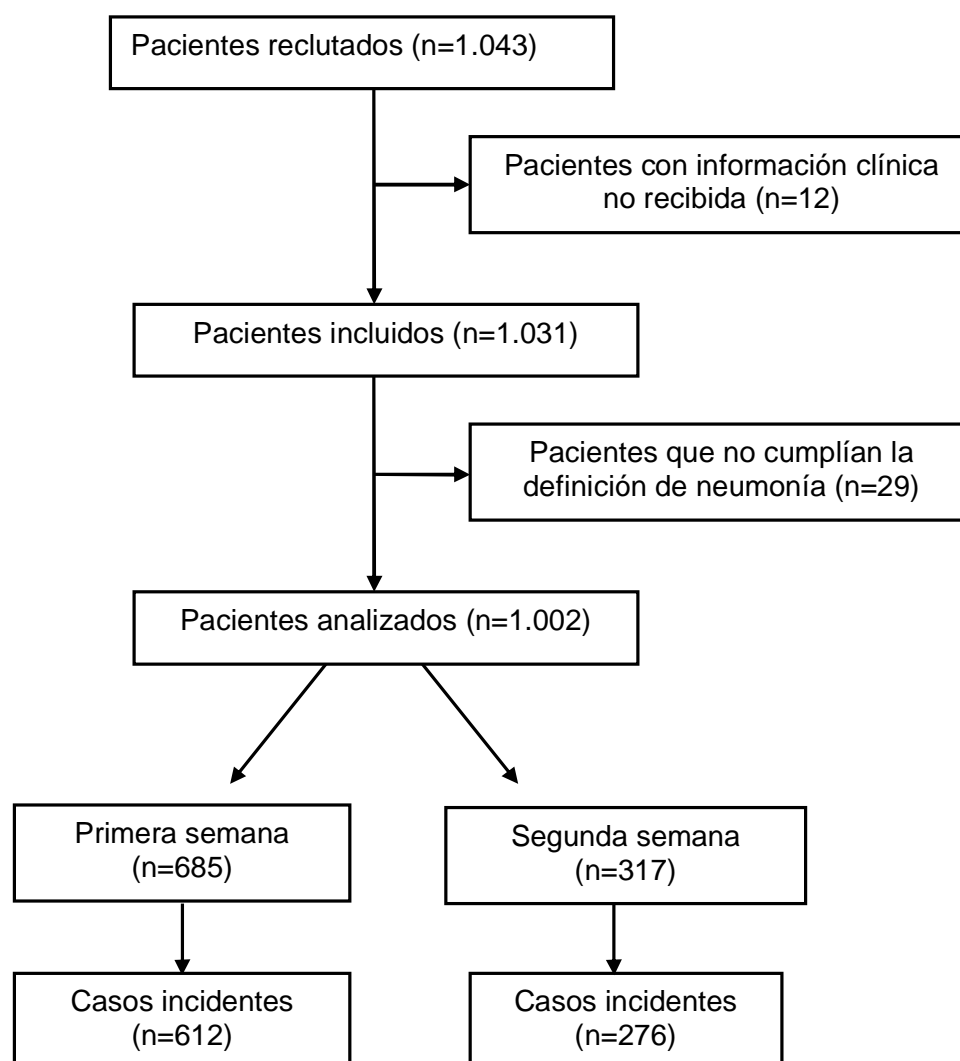
La incidencia de neumonía en los Servicios de Medicina Interna en al año anterior al periodo de estudio (2009) resultó de 117 episodios por 1.000 pacientes hospitalizados.

La incidencia observada durante el periodo de estudio ha sido de 111 episodios por 1.000 pacientes hospitalizados, variando desde 141 episodios por 1.000 pacientes hospitalizados en invierno (semana de enero), hasta 75,3 episodios per 1.000 pacientes hospitalizados en verano (semana de junio).

### 4.3 características de los pacientes

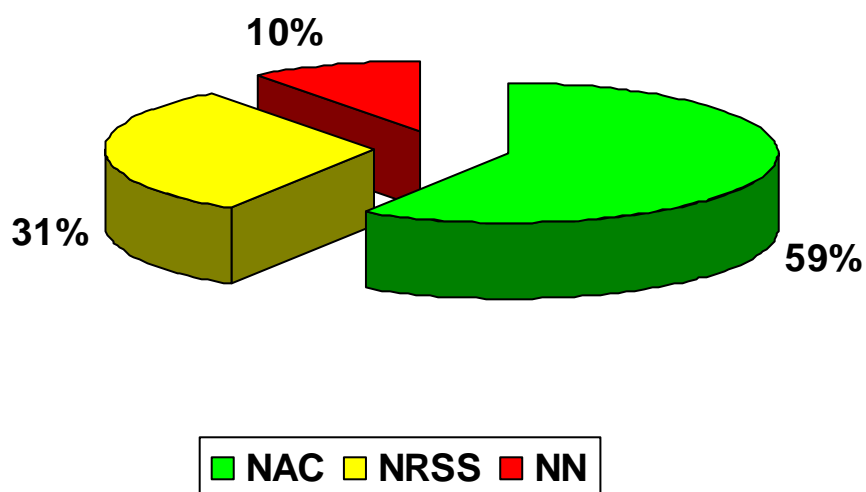
Durante el periodo de estudio se reclutaron 1.043 pacientes, de los cuales en 12 no se disponía de información clínica suficiente, y 29 no cumplían la definición de neumonía empleada, así que los pacientes analizados fueron 1.002. El 68% fueron reclutados durante la primera semana y el 32% durante la segunda semana de estudio. En la Figura 8 se ilustra el diagrama de inclusión de los pacientes.

**Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.**



Según la clasificación de la neumonía empleada, el 58.9% de los episodios se clasificaron como NAC, el 30,6% como NRSS, y el 10.5% como NN (ver Figura 9).

**Figura 9. Distribución de las neumonías en los Servicios de Medicina Interna en España.**



Los criterios más frecuentes entre los pacientes con NRSS fueron la hospitalización previa en los últimos 6 meses, la residencia en asilos, y la frecuentación sistemática del hospital por la enfermedad de base (ver Tabla 13).

**Tabla 13. Criterios de inclusión en el grupo NRSS.**

	N=307 (%)
Hospitalización ( $\geq$ 2 días) en los 6 meses previos	170 (55,4)
Residencia en asilos	169 (55)
Frecuentación sistemática del hospital por enfermedad de base crónica	169 (55)
Cura de herida por personal especializado en el domicilio en los 30 días previos	49 (16)
Terapia intravenosa en el domicilio en los 30 días previos	38 (12,4)
Cirugía en los 6 meses previos	19 (6,2)
Quimioterapia en los 30 días previos	11 (3,6)
Hemodiálisis crónica	0

El 61% de los pacientes analizados eran varones con una edad media de  $75,2 \pm 15,9$  años, una mediana del índice de Charlson de 6 (RI Q 4,7 - 8), una mediana del índice de Barthel de 85 (RI Q 0-100) y el 30% presentaba factores de riesgo para aspiración. En la Tabla 14 se presenta la comparación de las características básicas de los pacientes de los tres grupos de neumonía NAC, NRSS y NN.

**Tabla 14. Comparación de las características básicas de los pacientes entre los tres grupos de neumonía: NAC, NRSS y NN.**

	NAC N=591 (%)	NRSS N=307 (%)	NN N=104 (%)	p
<b>Variables demográficas</b>				
Edad, años (mediana, RI Q)	77, 65-84	83, 76-89	80,5, 73-85,7	<0,001* <sup>^</sup>
Varón	371 (62,8)	177 (57,7)	68 (65,4)	0,22
<b>Comorbilidades</b>				
EPOC	221 (37,4)	125 (40,7)	49 (47)	0,15
Insuficiencia cardíaca congestiva	126 (21,3)	88 (28,7)	38 (36,5)	0,001 <sup>^</sup>
Diabetes mellitus	149 (25,2)	94 (30,6)	33 (31,7)	0,13
Enfermedad cerebrovascular	106 (17,9)	115 (37,5)	24 (23)	<0,001* <sup>†</sup>
Demencia	98 (16,6)	150 (48,9)	28 (26,9)	<0,001* <sup>†</sup>
Neoplasia	77 (13)	69 (22,5)	27 (26)	<0,001* <sup>^</sup>
Insuficiencia renal crónica	78 (13,2)	66 (21,5)	20 (19,2)	0,004*
Insuficiencia hepática crónica	49 (8,3)	30 (9,8)	13 (12,5)	0,35
Enfermedad autoinmune	21 (3,6)	15 (4,9)	5 (4,8)	0,57
Infección por VIH	22 (3,7)	4 (1,3)	4 (3,8)	0,09
Índice de Charlson (mediana, RI Q)	5, 4-7	7, 6-10	7, 5-10	<0,001* <sup>^</sup>
Índice de Barthel (mediana, RI Q)	100, 60-100	30, 0-80	65, 20-100	<0,001* <sup>^†</sup>
Disfagia	108 (18,3)	154 (50,2)	35 (33,7)	<0,001* <sup>^†</sup>

\* $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NRSS

<sup>^</sup> $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NN

<sup>†</sup> $P < 0.01$  para la comparación de NRSS vs. NN

Se puede observar que los pacientes con NRSS se parecían más, en cuanto a características demográficas y enfermedades de base, a los pacientes con NN, que a los con NAC. La mediana de edad de los pacientes con NRSS era de 83 años, la prevalencia de enfermedades cerebrovasculares y demencia era alta en este grupo, y el índice de Barthel era significativamente inferior, no solo comparados con las NAC, sino también frente a las NN. También la presencia de

disfagia era significativamente más elevada en los pacientes con NRSS comparados con los otros dos grupos.

En cuanto a las manifestaciones de la neumonía, como se puede ver en la Tabla 15, los pacientes con NRSS presentaban menos frecuentemente los síntomas clásicos de la neumonía como fiebre, tos y dolor torácico, pero con más frecuencia padecían alteración del estado mental, comparados con los pacientes con NAC.

**Tabla 15. Comparación de las manifestaciones de la neumonía entre los tres grupos NAC, NRSS y NN.**

	NAC N=591 (%)	NRSS N=307 (%)	NN N=104 (%)	p
<b>Manifestaciones de la neumonía</b>				
Fiebre	349 (59)	157 (51)	66 (63,5)	0,03
Tos	480 (81,2)	222 (72,3)	67 (64,4)	<0,001* <sup>^</sup>
Expectoración purulenta	342 (57,9)	150 (48,9)	54 (51,9)	0,03
Disnea	438 (74)	253 (82,4)	92 (88,5)	<0,001* <sup>^</sup>
Dolor pleurítico	158 (26,7)	33 (10,7)	13 (12,5)	<0,001* <sup>^</sup>
Alteración del estado mental	115 (19,5)	142 (46,3)	45 (43,3)	<0,001* <sup>^</sup>
Leucocitosis	434 (73,4)	199 (64,8)	73 (70,2)	0,03*
Leucopenia	24 (4,1)	16 (5,2)	5 (4,8)	0,73
Infiltrados multilobulares	150 (25,4)	85 (27,7)	39 (37,5)	0,04
Cavitación	7 (1,2)	5 (1,6)	0	0,46
Infiltrado intersticial	62 (10,5)	39 (12,7)	10 (9,6)	0,55
Derrame pleural	120 (20,3)	54 (17,6)	27 (26)	0,17

\* $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NRSS

<sup>^</sup> $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NN

<sup>†</sup> $P < 0.01$  para la comparación de NRSS vs. NN

#### 4.4 Evaluación de la adecuación del ingreso

En la Tabla 16 se presenta la estratificación de los pacientes con NAC y NRSS según el riesgo de mortalidad, mediante el sistema de Fine (PSI), y el CURB-65. Según el sistema de Fine, el 11,6% de los pacientes hospitalizados por neumonía (NAC y NRSS) tenía clase I o II, y el 12% clase III. Según el score británico CURB-65, el 11,2% tenía clase 0, el 20,2% clase 1.

**Tabla 16. Estratificación de los pacientes con NAC y NRSS en base al riesgo de mortalidad por el sistema de Fine y por el CURB-65.**

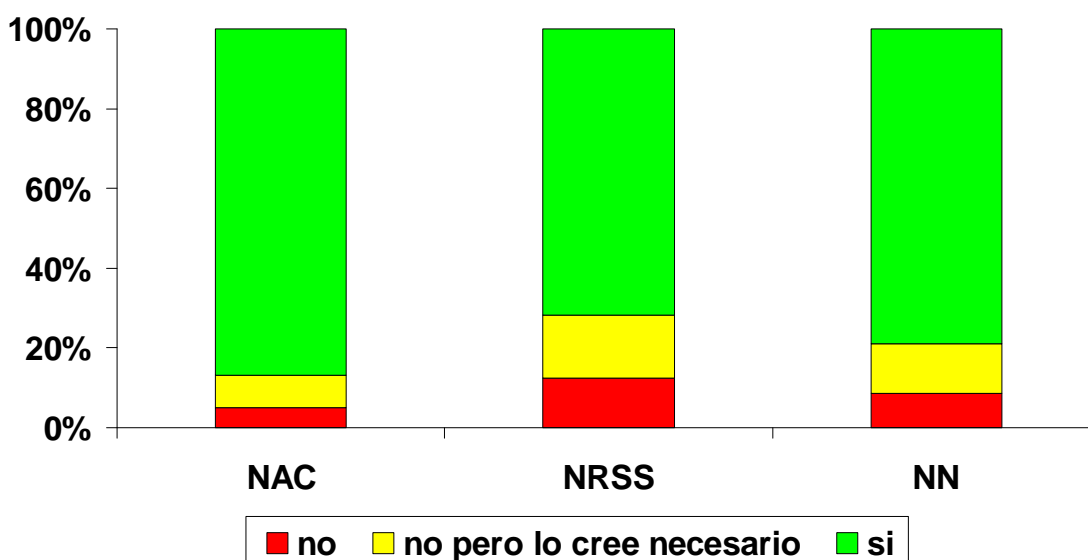
	Total N=898 (%)	NAC N=591 (%)	NRSS N=307 (%)	P
<b>PSI</b>				
Mediana, RI Q	123, 92-152	112.5, 83-139	142.5, 116-169	<0,001
Clase I or II	104 (11,6)	92 (15,5)	12 (4)	
Clase III	109 (12)	95 (16)	14 (5)	
Clase IV	306 (34)	213 (36)	93 (30,3)	
Clase V	375 (42)	188 (32)	187 (61)	
<b>CURB-65</b>				
Mediana, RI Q	2,1-3	2, 1-3	3, 2-3	<0,001
Clase 0	100 (11,2)	86 (14,5)	14 (4,6)	
Clase 1	178 (20,2)	142 (24)	36 (11,8)	
Clase 2	306 (34,2)	206 (35)	100 (32,5)	
Clase 3	190 (21,2)	105 (18)	85 (27,5)	
Clase 4 o 5	120 (13,2)	49 (8)	71 (23,3)	

Si se considera inadecuada la hospitalización de los pacientes con clase de Fine I, II y III, y con un índice CURB-65  $< 2$ , entre el 24% y el 30% de los ingresos podían considerarse inadecuados. Sin embargo, cuando se preguntaba al médico responsable su opinión personal sobre la adecuación del ingreso, la hospitalización se consideraba inadecuada solo en 4,3% de los casos.

#### 4.5 Uso de la microbiología

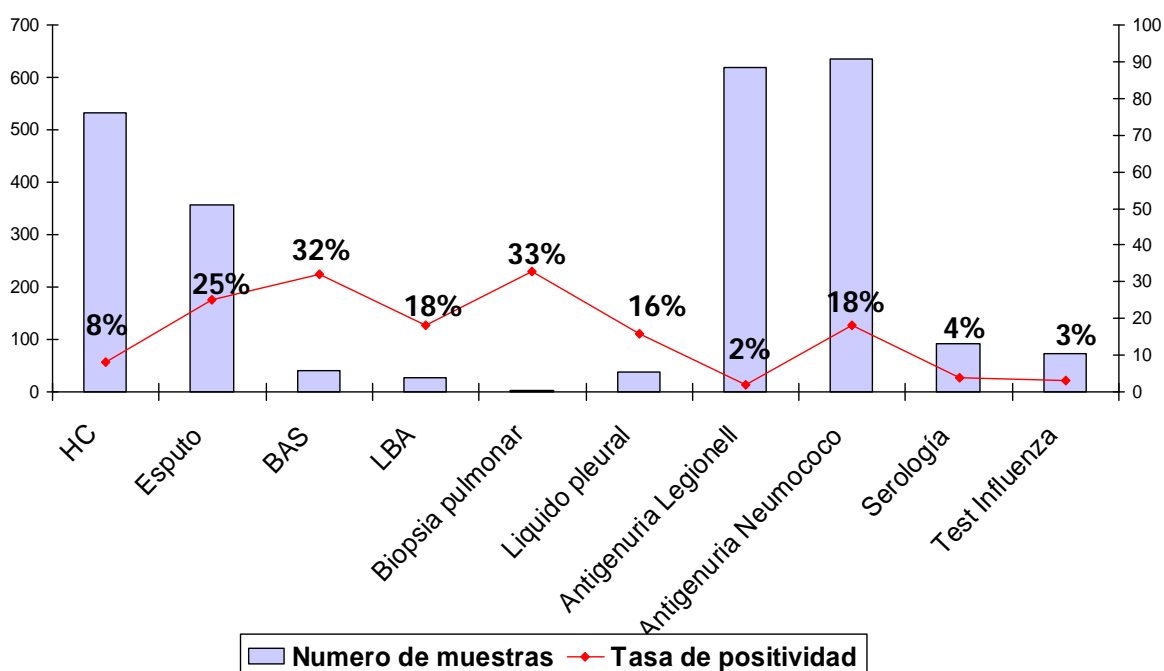
Un intento de diagnóstico etiológico (envío de una o más muestras al Laboratorio de Microbiología para establecer la etiología de la neumonía) se realizó en el 81% de los pacientes, en el 11% no se realizó estudio microbiológico a pesar de considerarlo necesario, mientras en el 8% no se realizó estudio microbiológico porque no se consideraba necesario. Como ilustrado en la Figura 10, el estudio microbiológico se llevó a cabo con menor frecuencia en el grupo NRSS [86,8%, 72% y 78,8% en las NAC, NRSS, y NN, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

**Figura 10. Intento de filiación etiológica en los tres grupos NAC, NRSS y NN.**



Como ilustrado en la Figura 11, los hemocultivos y el cultivo de esputo se realizaron en solo el 53% y 35% de los pacientes, respectivamente. Las pruebas solicitadas con más frecuencia fueron las antigenurias para neumococo (63%) y para *Legionella* (61%). Solo el 18,4% de los pacientes fue estudiado simultáneamente con hemocultivos, cultivo de esputo y antigenurias.

**Figura 11. Muestras enviadas para el diagnóstico de neumonía y relativa positividad.**

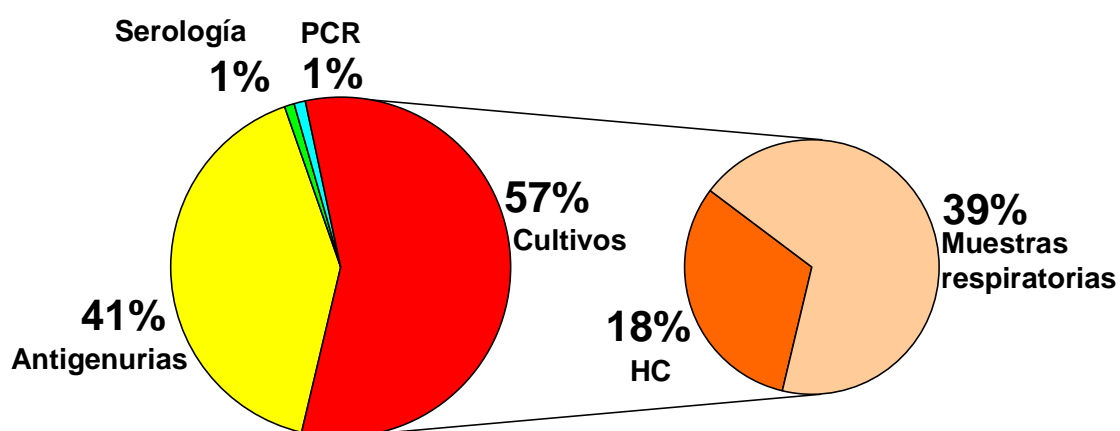


**Abreviaciones:** **BAS:** broncoaspirado; **HC:** hemocultivos; **LBA** lavado broncoalveolar.

El 18,4% de los pacientes ya había recibido una o más dosis de antibióticos antes del envío de las muestras para el estudio microbiológico.

En 234, de los 816 pacientes con estudio microbiológico, se pudo establecer la etiología de la neumonía, así que la rentabilidad global del uso de la microbiología fue del 28,7%. La mediana del tiempo de respuesta del laboratorio fue de 2 días (RIQ 1-5). En los pacientes con diagnóstico etiológico: los cultivos, las antigenurias, la serología y el test para la gripe aportaron el diagnóstico en el 57%, 41%, 1% y 1% de los casos, respectivamente (ver Figura 12).

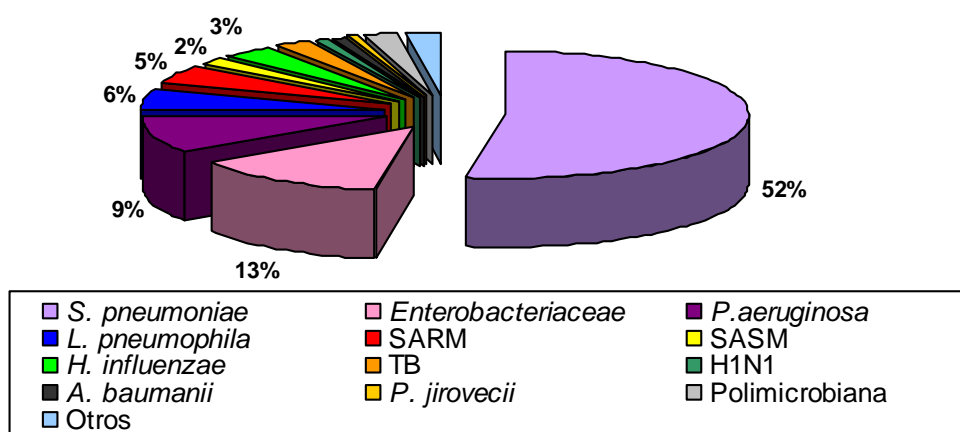
**Figura 12. Aportación de las pruebas microbiológicas al diagnóstico etiológico de la neumonía.**



#### 4.6 Etiología

Los principales microorganismos causales fueron *S. pneumoniae* (52%), las enterobacterias (13%), *P. aeruginosa* (9%) y *L. pneumophila* (6%) (ver Figura 13).

**Figura 13. Microorganismos causales de las neumonías en los Servicios de Medicina Interna.**



Cuando se ha analizado la etiología en los distintos grupos se ha visto que *S. pneumoniae* era el patógeno principal en los pacientes con NAC y NRSS, y *P. aeruginosa* en los pacientes con NN. Sin embargo, en los pacientes con NRSS, *P. aeruginosa* y SARM eran los agentes causales en el 16,9% y 12,3% de los episodios, respectivamente (ver Tabla 17).

**Tabla 17. Comparación de las etiologías entre los tres grupos NAC, NRSS, y NN.**

	NAC N=148 (%)	NRSS N=65 (%)	NN N=21 (%)	P
<b>Virus</b>				
Influenza A (H1N1)v	2 (1,4)	0	0	1
<b>Gram positivos</b>				
<i>S. pneumoniae</i>	94 (63,5)	23 (38,5)	3 (14,3)	<0,001*^
SARM	1 (0,7)	8 (12,3)	2 (9,5)	0,003*
SASM	1 (0,7)	1 (1,5)	2 (9,5)	0,03
<b>Gram negativos</b>				
Enterobacteriaceae	17 (11,5)	8 (12,3)	5 (23,8)	0,26
<i>P. aeruginosa</i>	5 (3,4)	11 (16,9)	6 (28,6)	<0,001*^
<i>L. pneumophila</i>	11 (7,4)	2 (3,1)	0	0,34
<i>H. influenzae</i>	5 (3,4)	3 (4,6)	0	0,73
<i>A. baumannii</i>	0	0	2 (9,5)	0,008
<b>Otros</b>				
<i>M. tuberculosis</i>	5 (3,4)	2 (3,1)	0	1
<i>P. jiroveci</i>	1 (0,7)	0	1 (4,8)	0,24
Polimicrobiana <sup>†</sup>	3 (2)	3 (4,6)	0	0,41
Otros <sup>°</sup>	3 (2)	2 (3,1)	0	0,77

\* $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NRSS

^ $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NN

† $P < 0.01$  para la comparación de NRSS vs. NN

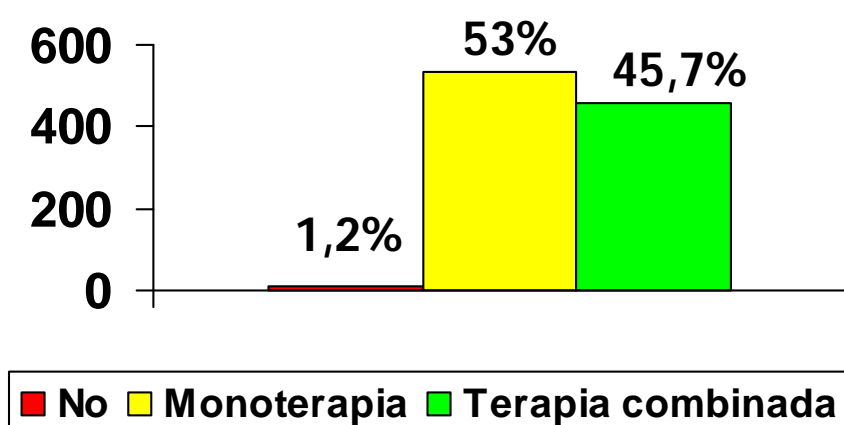
<sup>†</sup> **Polimicrobiana:** incluye tres casos de coinfección por *S. pneumoniae* con Influenza A (H1N1)v virus, SARM y *M. tuberculosis*; dos casos de coinfección por SASM con *Enterobacteriaceae*; y un caso de coinfección por *P. aeruginosa* y *Nocardia* spp. .

<sup>°</sup> **Otros:** incluye un caso de infección por VZV , uno por *C. burnetii*, uno por *C. pneumoniae*, y dos casos de empiema con aislamiento respectivamente de *B. fragilis* y *Peptostreptococcus* spp. en el líquido pleural.

#### 4.7 Tratamiento

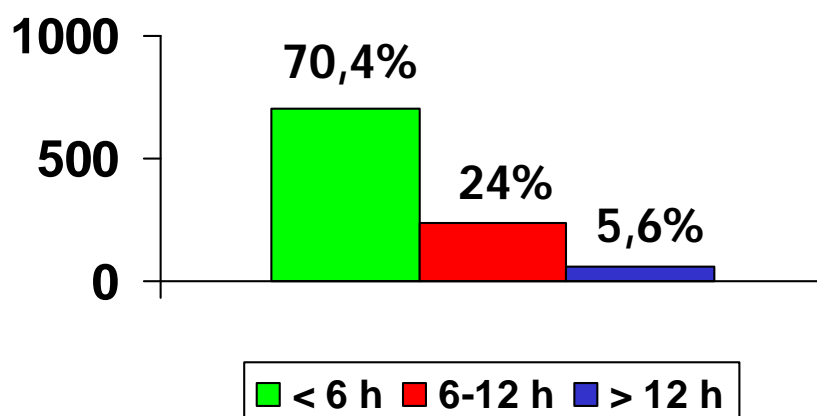
El 99% de los pacientes recibió terapia antibiótica empírica, con monoterapia en el 53% y con terapia combinada en el 45,7% de los casos (ver Figura 14).

**Figura 14. Implementación del tratamiento empírico para la neumonía en los Servicios de Medicina Interna.**



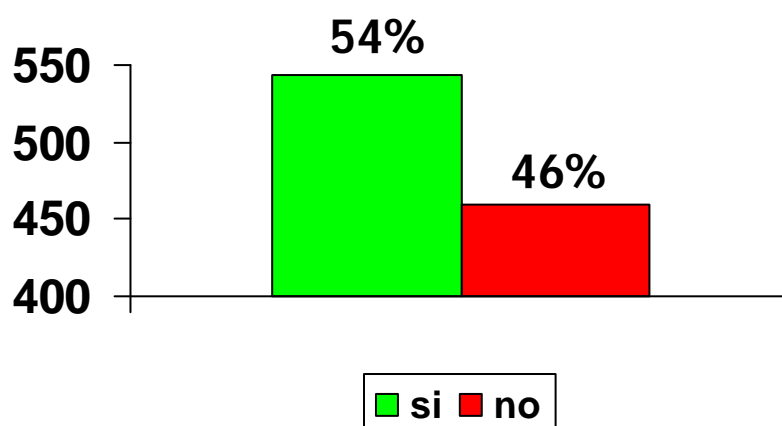
El 70,4% de los pacientes recibió la primera dosis del tratamiento antibiótico en las primeras 6 horas (ver Figura 15).

**Figura 15. Tiempo de administración de la primera dosis del tratamiento antibiótico.**



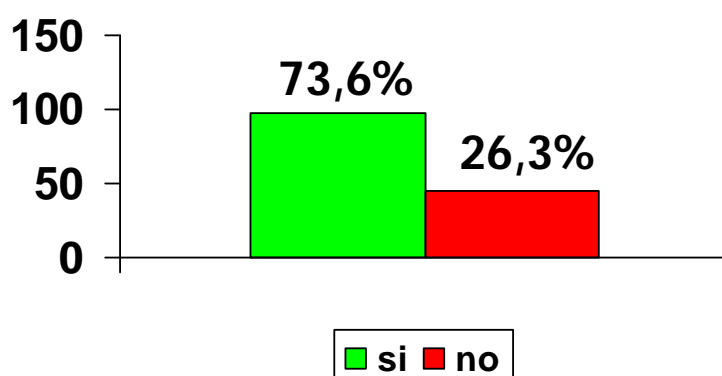
La adecuación de la terapia antibiótica empírica a las recomendaciones terapéuticas de las guías internacionales IDSA 2007 para los pacientes con NAC, y ATS 2005 para los pacientes con NRSS y NN, fue del 54% (ver Figura 16).

**Figura 16. Adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones de las guías IDSA/ATS.**



En los pacientes con cultivo positivo (133) la adecuación del tratamiento empírico a la sensibilidad del microorganismo aislado fue del 73,6% (ver Figura 17).

**Figura 17. Adecuación del tratamiento empírico a la sensibilidad del microorganismo aislado.**



En solo el 60,5% de los pacientes se realizó terapia secuencial y la mediana de duración del tratamiento antibiótico fue de 11 días (RI Q 9-15).

En la Tabla 18 se compara el manejo terapéutico en los tres grupos de neumonía. La adecuación del tratamiento empírico a las guías IDSA/ATS fue significativamente inferior en los pacientes con NRSS comparados con los otros dos grupos. También la adecuación del tratamiento a la sensibilidad antibiótica del microorganismo aislado en los cultivos era más baja en los pacientes con NRSS pero las diferencias no eran significativas.

**Tabla 18. Comparación del manejo terapéutico en los tres grupos NAC, NRSS y NN.**

	NAC N=591 (%)	NRSS N=307 (%)	NN N=104 (%)	P
Tratamiento empírico	588 (99,5)	302 (98,4)	102 (98)	0,10
Administración en < 6 horas	420 (71)	211 (68,7)	74 (71,2)	0,79
Adecuación a las guías	413 (69,9)	70 (22,8)	58 (55,8)	<0,001* <sup>^†</sup>
Adecuación al antibiograma	54/68 (79,4)	29/45 (64,4)	15/20 (75)	0,27
Vía de administración				
Secuencial	409 (69,2)	162 (52,8)	35 (33,7)	<0,001* <sup>^†</sup>
Siempre IV	160 (27)	140 (45,6)	66 (63,5)	<0,001* <sup>^†</sup>
Siempre PO	20 (3,4)	1 (0,3)	3 (2,9)	0,006*
Duración tratamiento (días) (mediana, RI Q)	11, 9-14	11, 9-15	12, 9-15	0,79

\* $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NRSS

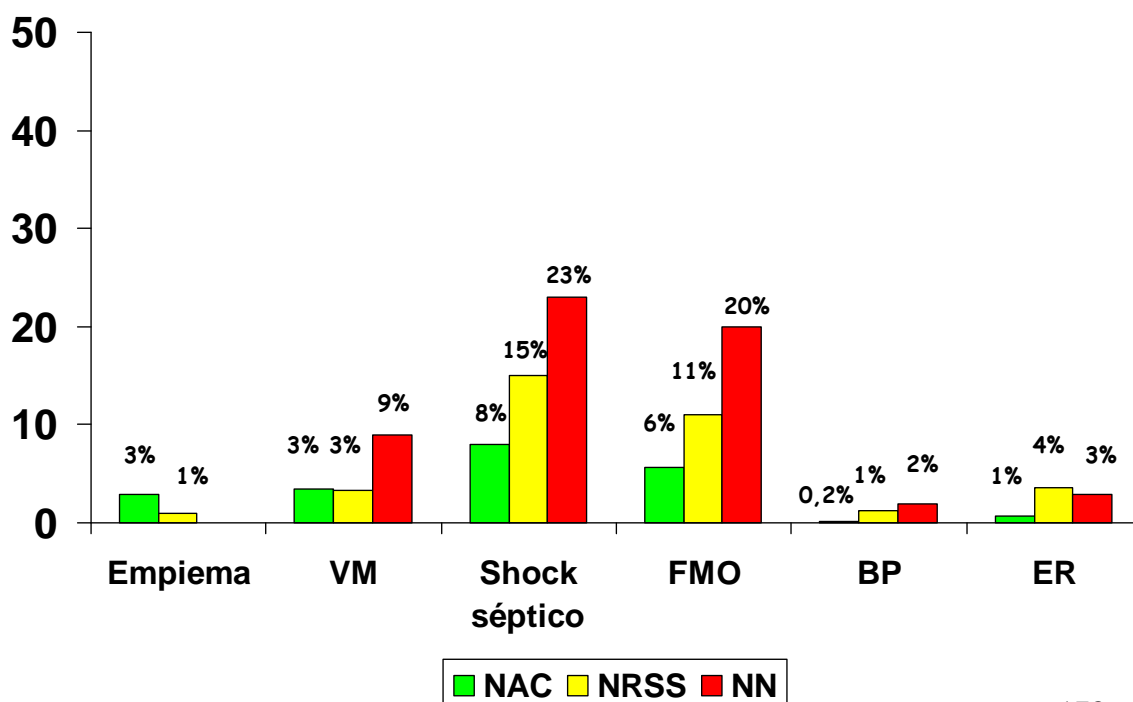
<sup>^</sup> $P < 0.01$  para la comparación de NAC vs. NN

<sup>†</sup> $P < 0.01$  para la comparación de NRSS vs. NN

### 4.8 Evolución

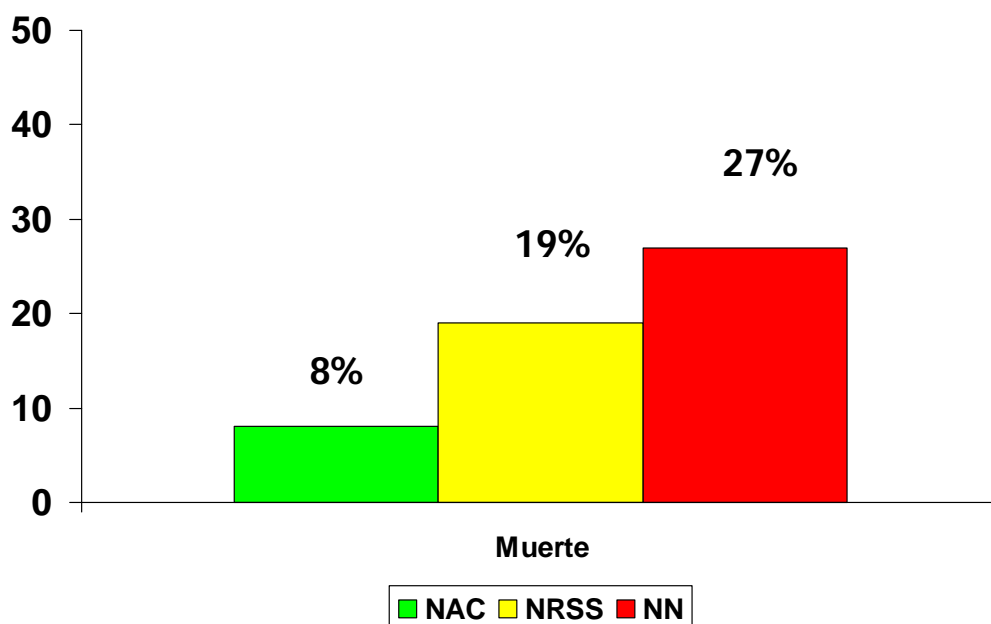
El tiempo para alcanzar la estabilidad clínica fue  $\leq 3$  días en el 61,3%, 39,4% y 49% de los pacientes con NAC, NRSS y NN, respectivamente ( $p < 0,001$ ), y fue mayor de una semana en el 15%, 24,4% y 27% ( $p < 0,001$ ). Las complicaciones como shock séptico, fracaso multiorgánico, bacteriemia persistente, y emergencia de resistencia en el microorganismo causal durante el tratamiento antibiótico se observaron con más frecuencia en los pacientes con NRSS y NN, comparados con los pacientes con NAC, mientras el empiema fue más frecuente en este grupo (ver Figura 18).

**Figura 18. Complicaciones en los pacientes tratados por neumonía en los Servicios de Medicina Interna.**



La mortalidad intra-hospitalaria también resultó más elevada en los pacientes con NRSS y NN, comparados con los pacientes con NAC (ver Figura 19 y Tabla 19).

**Figura 19. Mortalidad intra-hospitalaria en los tres grupos de neumonía.**



**Tabla 19. Comparación de la evolución clínica en los tres grupos de neumonía.**

	NAC N=591 (%)	NRSS N=307 (%)	NN N=104 (%)	P
Tiempo hasta la estabilidad clínica				
< 3 días	362 (61,3)	121 (39,4)	51 (49)	<0,001*
> 3 días	128 (21,7)	93 (30,3)	20 (19,2)	0,01*
> 1 semana	89 (15)	75 (24,4)	28 (27)	<0,001*^
Empiema	17 (2,9)	3 (1)	0	0,05
Shock séptico	46 (7,8)	45 (14,7)	24 (23,1)	0,001*^
Necesidad de VM	20 (3,4)	10 (3,3)	9 (8,7)	0,05
Fracaso multiorgánico	33 (5,6)	34 (11)	21 (20,2)	<0,001*^
Bacteriemia persistente	1 (0,2)	4 (1,3)	2 (1,9)	0,02
Emergencia de MR	4 (0,7)	11 (3,6)	3 (2,9)	<0,004*
Mortalidad intra-hospitalaria	46 (7,8)	58 (18,9)	28 (26,9)	<0,001*^
Días de estancia (mediana, RI Q)	8, 5-13	9, 6-14	11, 6-16	0,002^

Para investigar los factores de riesgo de mortalidad se han realizado un análisis univariado (Tabla 20), y sucesivamente un análisis multivariado (Tabla 21).

**Tabla 20. Factores de riesgo para la mortalidad intra-hospitalaria.**

	<b>Muertos N= 132 (%)</b>	<b>Sobrevividos N= 870 (%)</b>	<b>p</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>			
Edad, media (DS) (años)	82,8 (11,3)	74 (16,5)	<0,001
Varón	81 (61,4)	535 (61,5)	1
<b>COMORBILIDADES</b>			
EPOC	50 (37,9)	345 (39,7)	0,77
Insuficiencia cardiaca congestiva	36 (26,3)	216 (24,8)	0,6
Diabetes mellitus	15 (11,4)	240 (27,6)	1
Enfermedad cerebrovascular	42 (31,8)	202 (23,2)	0,04
Demencia	69 (52,3)	206 (23,7)	<0,001
Neoplasia	32 (24,2)	141 (16,2)	0,02
Enfermedad renal crónica	36 (26,3)	128 (14,7)	0,001
Enfermedad hepática crónica	15 (11,4)	77 (8,9)	0,33
Enfermedad autoinmune	6 (4,5)	35 (4)	0,81
Infección por VIH	4 (3)	26 (3)	1
Índice de Charlson (mediana, RI Q)	8, 7-10	6, 4-8	<0,001
Índice de Barthel (mediana, RI Q)	20, 0-65	90, 35-100	<0,001
Disfagia	75 (56,8)	222 (25,5)	<0,001
<b>CLASIFICACIÓN DE LA NEUMONÍA</b>			
NAC	47 (35,6)	546 (62,8)	<0,001
NRSS	53 (43,2)	248 (28,5)	0,001
NN	28 (21,2)	76 (8,7)	<0,001
<b>MANIFESTACIONES DE LA NEUMONÍA</b>			
Fiebre	67 (50,8)	505 (58)	0,13
Tos	95 (72)	674 (77,5)	0,18
Expectoración purulenta	63 (47,7)	483 (55,5)	0,11
Disnea	122 (92,4)	661 (76)	<0,001
Dolor pleurítico	13 (9,8)	191 (22)	0,001
Alteración del estado mental	93 (70,5)	209 (24)	<0,001
Leucocitosis	87 (65,9)	619 (71)	0,22
Leucopenia	8 (6,1)	37 (4,3)	0,36
Infiltrados multilobulares	69 (52,3)	205 (23,6)	<0,001
Cavitación	2 (1,5)	10 (1,1)	0,66
Infiltrado intersticial	19 (14,4)	92 (10,6)	0,23
Derrame pleural	32 (24,2)	169 (19,4)	0,20
Clase PSI (mediana, RI Q)	IV, IV-IV	III, II-IV	<0,001
Clase CURB-65 (mediana, RI Q)	3, 2-4	2, 1-3	<0,001
Neumonía grave (ATS/IDSA)	99 (75)	249 (28,6)	<0,001

<b>etiología</b>			
<i>S. pneumoniae</i>	13/30 (43,3)	109/204 (53,4)	0,33
Enterobacteriaceae	7/30 (23,3)	23/204 (11,3)	0,08
<i>P. aeruginosa</i>	3/30 (10)	19/204 (9,3)	1
<i>L. pneumophila</i>	0	13/204 (6,4)	0,38
SASM	1/30 (3,3)	3/204 (1,5)	0,42
SARM	2/30 (6,7)	9/204 (4,4)	0,64
Polimicrobiana	2/30 (6,7)	4/204 (2)	0,17
<b>Manejo terapéutico</b>			
Tratamiento empírico	128 (97)	864 (99,3)	0,03
Administración en < 6 h	101 (76,5)	604 (69,4)	0,10
Adecuación a las guías IDSA/ATS	51 (38,6)	492 (56,6)	<0,001
Adecuación al antibiograma	15/21 (71,4)	83/112 (74,1)	0,79
<b>Complicaciones</b>			
Empiema	3 (2,3)	17 (2)	0,74
Shock séptico	47 (35,6)	27 (3,1)	<0,001
Necesidad de VM	17 (12,9)	22 (2,5)	<0,001
Fracaso multiorgánico	73 (55,3)	15 (1,7)	<0,001
Bacteriemia persistente	6 (4,5)	1 (0,1)	<0,001
Emergencia de MR	6 (4,5)	12 (1,4)	0,06

**Abreviaciones:** **CURB-65** confusion-urea-respiratory rate-blood pressure and over 65 years old; **MR** microorganismo resistente; **NAC** neumonía adquirida en la comunidad; **NN** neumonía nosocomial; **NRSS** neumonía relacionada al sistema sanitario; **RIQ** rango intercuartil, **PSI** pneumonia severity index; **SARM** *S. aureus* resistente a meticilina, **SASM** *S. aureus* sensible a meticilina; **VM** ventilación mecánica.

El análisis multivariado se ha ajustado por la edad, el índice de Charlson, el índice de Barthel, la clasificación de la neumonía (NAC, NRSS, y NN), la gravedad de la neumonía según el score ATS/IDSA, la administración precoz del tratamiento antibiótico ( $\leq 6$  horas) y la adecuación a las guías IDSA/ATS. En este modelo, los factores de riesgo independientes de mortalidad resultaron la edad, el índice de

Charlson, la NN, la alteración del estado mental, la disnea, los infiltrados multilobares, la neumonía grave según el score ATS/IDSA y la bacteriemia persistente, mientras la adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones de las guías IDSA/ATS resultó ser un factor protector (ver Tabla 21).

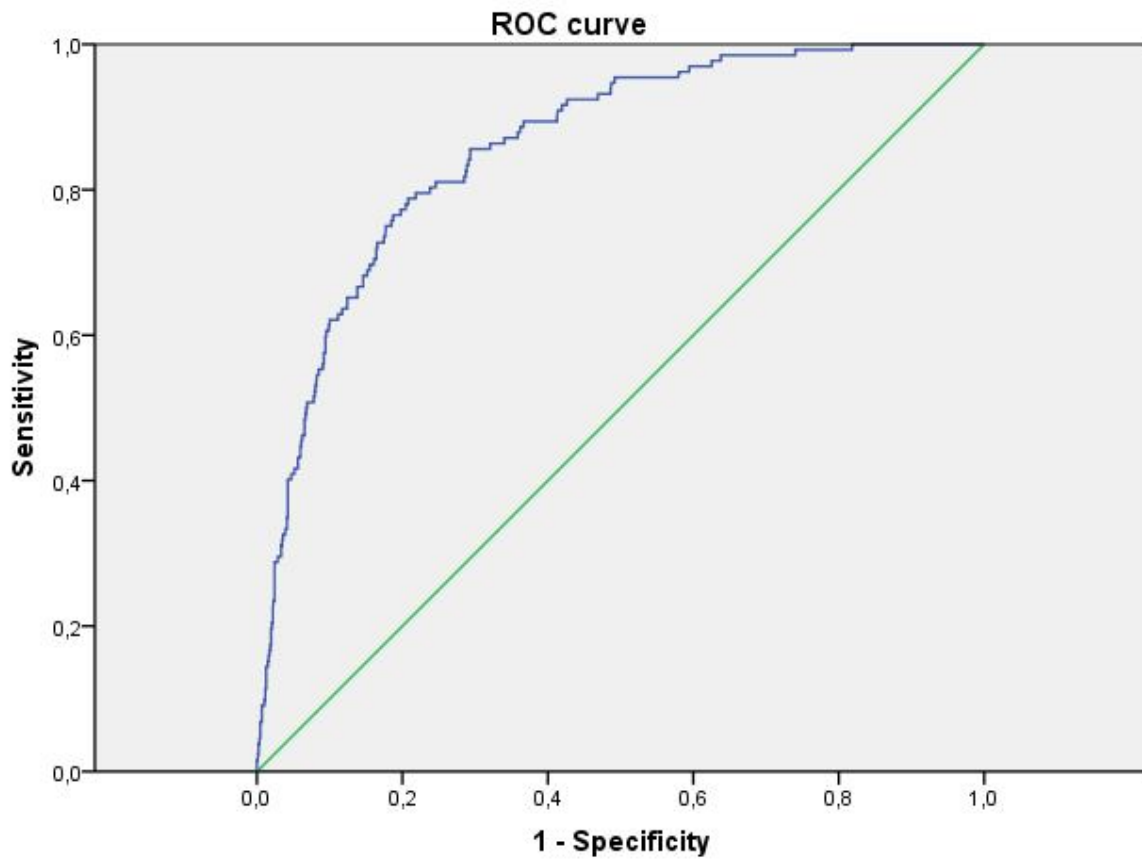
**Tabla 21. Factores de riesgo independientes de mortalidad.**

	Odds ratio (IC 95%)	P
Edad	1,02 (1,00-1,04)	0,03
índice de Charlson	1,14 (1,06-1,22)	0,001
NN	2,12 (1,22-3,69)	0,007
Disnea	2,23 (1,06-4,69)	0,03
Alteración del estado mental	3,04 (1,86-4,96)	<0,001
Infiltrados multilobulares	2,52 (1,61-3,95)	<0,001
Neumonía grave (ATS/IDSA)	2,36 (1,40-3,97)	0,001
Bacteriemia persistente	27,36 (2,94-254,24)	0,004
Adecuación a las guías	0,61 (0,39-0,94)	0,03

**Abreviaciones:** IC intervalo de confianza; NN neumonía nosocomial.

En base a la curva ROC, la sensibilidad y especificidad del modelo resultaron del 80% y 77%, respectivamente (ver Figura 20).

Figura 20. Curva ROC de la capacidad predictiva del análisis multivariado.



### **4.9 Criterios de alta**

Para evaluar la adecuación de la estancia hospitalaria hemos dividido los pacientes en tres grupos en base al tiempo que tardaron para alcanzar la estabilidad clínica:

- Grupo A: tiempo medio para la estabilidad clínica 2 días (509 pacientes);
- Grupo B: tiempo medio para la estabilidad clínica 5 días (238 pacientes);
- Grupo C: tiempo medio para la estabilidad clínica 9 días (182 pacientes).

La mediana de los días de estancia desde el diagnóstico de la neumonía fue de 7, 9 y 15 días respectivamente en el grupo A, B y C. Multiplicando los días de estabilidad clínica y los días de estancia por el número de pacientes de cada grupo, hemos calculado un total de días de estancia ahorrables de 4.589 (4,9 días por paciente) (ver Tabla 22).

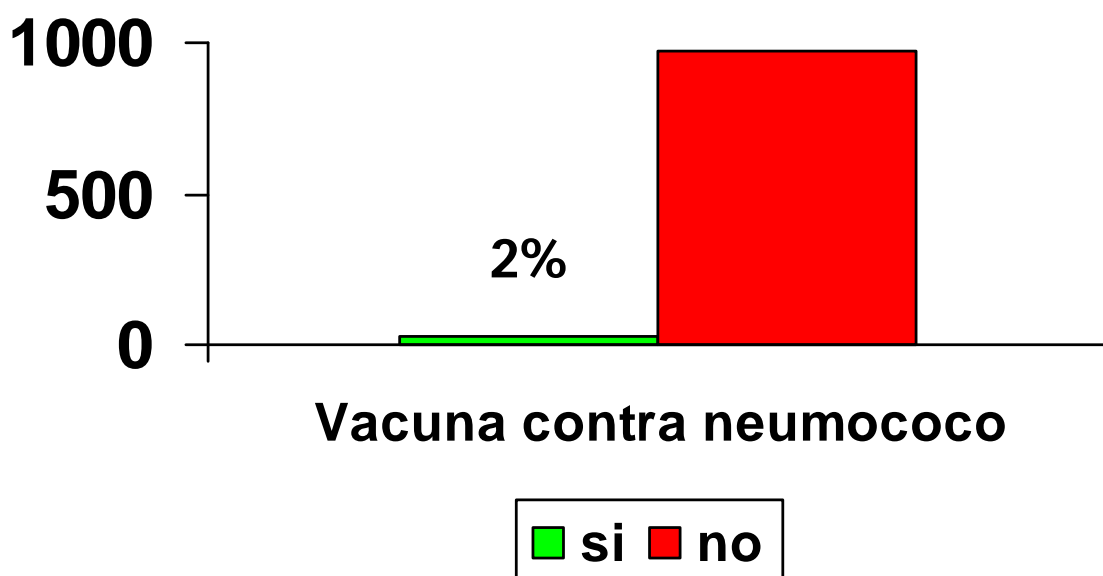
**Tabla 22. Calculo de los días de estancia hospitalaria ahorrables en base al tiempo de respuesta clínica.**

	<b>N</b>	<b>Media días para la estabilidad clínica</b>	<b>Mediana días de estancia</b>	<b>Días de estancia ahorrables</b>
Grupo A	509	2	7	2.545
Grupo B	238	5	9	952
Grupo C	182	9	15	1.092
Total	929			4.589

#### 4. 10 Prevención de episodios futuros

En solo el 2% de los pacientes no vacunados previamente se realizó o se recomendó la vacunación contra el neumococo antes del alta (ver Figura 21), la vacunación contra *H. influenzae* y contra el meningococo se realizó en 3 y 2 pacientes respectivamente.

Figura 21. Realización de la vacunación contra el neumococo antes del alta en los pacientes no vacunados previamente.



## 5. Discusión

El estudio ENEMI ha demostrado que la neumonía supone una importante carga de trabajo para los Servicios de Medicina Interna en España, siendo la causa del 11% de los ingresos en estas plantas. La mayoría de los episodios son NAC (60%), un tercio de los pacientes presentan criterios de NRSS, mientras las NN representan solo el 10% de las neumonías atendidas por los internistas. Los pacientes con NRSS son mayores, y presentan un peor estado funcional, comparados con los otros dos grupos. Aplicando los scores PSI y CURB-65, alrededor de un tercio de los ingresos podían considerarse no necesarios, discrepando de la opinión del médico responsable según la cual solo en el 4% de los pacientes el ingreso podía haberse evitado. El uso de los recursos de la Microbiología es limitado, y la rentabilidad de la misma baja. *S. pneumoniae* es el patógeno principal en los pacientes con NAC y NRSS, mientras *P. aeruginosa* es el agente causal de la mayoría de los episodios de NN. En los pacientes con NRSS, la prevalencia de *P. aeruginosa* y SARM es aproximadamente del 30%. La adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones de las guías internacionales es baja, sobre todo en los pacientes con NRSS. En solo el 60% de los pacientes se realiza terapia secuencial, y la duración de

la estancia hospitalaria suele prolongarse alrededor de 5 días después que el paciente alcance la estabilidad clínica. La prevención de episodios futuros es una medida prácticamente incumplida.

La neumonía es una causa importante de hospitalización [169]. Entre el 24% y el 40% de los pacientes hospitalizados por neumonía son atendidos por internistas [155, 165], y este porcentaje sube al 75% en los pacientes mayores de 80 años [163]. En la literatura no hay datos de incidencia de la neumonía en los Servicios de Medicina Interna. Sin embargo, nuestra estimación de 11,1 episodios por 100 pacientes hospitalizados representa una importante carga de trabajo, y es muy parecida a la prevalencia de neumonía observada por Venditti et al. en los Servicios de Medicina Interna de 59 hospitales italianos. La variación entre el invierno (12%, 14%) y el verano (5%, 7%) también es similar entre Italia y España [119].

Establecer el lugar de adquisición de la neumonía es importante, por las diferentes actitudes diagnóstica y terapéutica que consiguen. También investigar si el paciente ha tenido contactos repetidos y/o recientes con el ambiente sanitario es fundamental, en cuanto la importancia de la NRSS no está todavía clara. En el estudio ENEMI, un

tercio de los pacientes cumplían criterios de NRSS. Los pacientes en este grupo eran significativamente más ancianos, presentaban más comorbilidades y un peor estado funcional comparados con los pacientes con NAC y NN. La hospitalización previa en los últimos 6 meses, y la residencia en un asilo eran las condiciones más comunes entre los pacientes con NRSS. En cuanto a las manifestaciones clínicas de la neumonía, los pacientes con NRSS presentaban menos frecuentemente los síntomas clásicos como fiebre y tos, mientras la alteración del estado mental era común en este grupo. Nuestros datos confirman la importancia de mantener alta la atención hacia a la NRSS, por las características de los pacientes, las diferencias en la etiología, las peculiaridades terapéuticas y el peor pronóstico de esta población [125].

Las guías recomiendan decidir el ingreso del paciente con neumonía según el riesgo de complicaciones (mortalidad, ingreso en UCI), aplicando los sistemas del PSI y/o del CURB-65 para estimar dicho riesgo [2, 170]. A pesar de estas recomendaciones, un porcentaje considerable de los pacientes con neumonía de bajo riesgo sigue siendo hospitalizado [171, 172]. En los estudios de pacientes con neumonía tratados en los Servicios de Medicina Interna, el porcentaje

de pacientes con neumonía de bajo riesgo (PSI clase I-III) varía desde el 20% hasta el 50%, las razones principales del ingreso de estos pacientes son problemáticas socioeconómicas no contempladas en los scores del PSI y del CURB-65, o el tratamiento de las enfermedades de base [158]. En el estudio ENEMI, el 24% de los pacientes hospitalizados por NAC y NRSS tenía una neumonía de bajo riesgo aplicando el PSI (clases I-III), y el 30% aplicando el CURB-65 (clase < 2). La mortalidad observada en estos pacientes fue del 1,9% para ambos scores. Sin embargo, los médicos responsables consideraron el ingreso no necesario en solo el 4% de los casos. En una encuesta reciente dirigida a médicos, enfermeros, pacientes y familiares, se preguntó sobre la posibilidad de un manejo extra-hospitalario de los pacientes hospitalizados por infección del tracto respiratorio inferior [172]. Todos manifestaron la misma opinión, afirmando que en el 10-20% de los casos el ingreso hubiera podido evitarse, la sobreestimación del riesgo de complicaciones de la neumonía resultó la razón principal de hospitalización en este estudio. Los autores concluyen que un mejor establecimiento, y una mejor comunicación a los pacientes y familiares, del riesgo real de las complicaciones médicas permitiría un uso más adecuado de los recursos

sanitarios [172].

El uso de la microbiología en los pacientes con NAC que no requieren hospitalización, no constituye una recomendación universal a causa de los costes, de su baja rentabilidad, y de la evolución generalmente favorable de estos pacientes con el tratamiento empírico. A pesar que las indicaciones de las guías internacionales (IDSA/ATS) de realización del estudio microbiológico en los pacientes con NAC que requieren hospitalización son un poco ambiguas [2], nosotros creemos que la investigación microbiológica es necesaria en los pacientes hospitalizados por NAC, así como en los con NRSS o NN, por razones epidemiológicas, por el riesgo de patógenos multiresistentes o inusuales, y por el potencial desescalamiento [3, 86]. Además, el establecimiento del diagnóstico etiológico se ha asociado a una menor mortalidad en los pacientes hospitalizados por NAC [59]. Por todo ello, consideramos el dato de un 20% de pacientes sin investigación microbiológica en el estudio ENEMI como un aspecto susceptible de mejoría.

La distribución de los agentes etiológicos de los episodios de NAC y NN en el estudio ENEMI es la esperada y refleja los datos de la

literatura [3, 173-175]. Sin embargo, la etiología de la NRSS varía, y en algunos estudios se describe una distribución de los agentes causales más parecida a la observada en la NAC [116], mientras en otros la etiología se parece más a la observada en los pacientes con NN [115, 117]. Nuestros datos se colocan en una posición intermedia, en cuanto a pesar que *S. pneumoniae* era el agente causal principal de los episodios de NRSS (40%), hemos encontrado una prevalencia elevada de *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, y SARM (microorganismos difíciles de tratar) en este grupo. Son necesarios ulteriores estudios para caracterizar la distribución etiológica de la NRSS en los pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna.

El inicio de la terapia antibiótica en las primeras 4 horas del diagnóstico de neumonía en los pacientes con NAC, se considera una estándar de calidad. Sin embargo, esta medida ha sido también criticada por el potencial impacto negativo sobre el uso y la rentabilidad del estudio microbiológico, y el aumento del uso inadecuado de antibióticos [81, 84, 176-178]. Como resultado de estas polémicas, las últimas guías internacionales (IDSA/ATS) recomiendan iniciar la terapia antibiótica lo antes posible pero sin medir el tiempo máximo de administración [2], mientras otros expertos han extendido

el tiempo máximo a 6 horas [166]. Por otro lado, la administración en las primeras 4 horas sigue siendo asociada a menor mortalidad, sobre todo en las poblaciones de mayor riesgo como los niños [179]. Además, el impacto de la administración precoz de la terapia antibiótica en los pacientes con NRSS es todavía desconocido. Un porcentaje importante de los pacientes con NAC (29%) y con NRSSA (31%) en el estudio ENEMI, recibieron la primera dosis de antibióticos después de 6 horas del diagnóstico de neumonía.

En las últimas décadas, han sido realizadas varias guías nacionales e internacionales para mejorar el manejo terapéutico de la neumonía. Sin embargo, son escasos los estudios que han investigado la adherencia a dichas recomendaciones en la vida real [155, 180, 181]. En los pacientes con NAC, la adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones de las guías, nacionales o internacionales, varía entre el 33% y el 80% según el lugar de realización del estudio [119, 155, 180]. Con respecto al manejo terapéutico de los pacientes con NRSS y NN, los únicos datos disponibles son aquellos de Venditti et al. que describen una adherencia a las guías internacionales (ATS/IDSA 2005) del 26,7% en los pacientes con NRSS y del 69,4% en los pacientes con NN [119]. Nosotros hemos analizado la adecuación del

tratamiento empírico a las recomendaciones de las guías internacionales (IDSA/ATS) para el manejo del paciente con NAC [2], y del paciente con NRSS o NN [3], encontrando que el porcentaje de adecuación era muy variable en los tres grupos siendo del 70%, 23% y 56% en los pacientes con NAC, NRSS y NN, respectivamente. En la literatura el porcentaje de pacientes tratados empíricamente con antibióticos ineficaces según el resultado del antibiograma es mayor en los pacientes con NRSS, comparados con los pacientes con NAC [115, 116, 119]. Nosotros también hemos confirmado este dato. Estos resultados pueden indicar una baja consideración de la presencia de microorganismos difíciles de tratar como potenciales patógenos de la NRSS.

De acuerdo a los datos encontrados en la literatura, nosotros hemos observado un incremento progresivo de la duración de la estancia hospitalaria y de la mortalidad en el hospital entre los pacientes con NAC, NRSS y NN [115-117, 119]. La gravedad inicial del cuadro clínico de la NAC ha sido asociada a peor pronóstico en varios estudios [76, 165, 182], mientras solo una minoría ha podido demostrar un impacto favorable de la adherencia a las recomendaciones terapéuticas de las guías [59, 155]. En nuestro

estudio, la edad avanzada, las condiciones subyacentes, la adquisición en el hospital de la neumonía, y la gravedad del cuadro clínico inicial estaban asociados independientemente a la mortalidad intra-hospitalaria, mientras la adecuación del tratamiento empírico a las recomendaciones de las guías internacionales tenía un impacto favorable sobre el pronóstico.

Las guías recomiendan realizar terapia secuencial en cuanto el paciente alcance la estabilidad clínica y pueda ingerir los fármacos por vía oral [2]. En solo el 60,5% de los pacientes del estudio ENEMI se realizó terapia secuencial, y la mediana de los días de estancia después de haber alcanzado la estabilidad clínica fue de 5 días por paciente. En una encuesta sobre la decisión de dar de alta un paciente en tratamiento por NAC clínicamente estable, los médicos responsables contestaron que la valoración diagnóstica o el tratamiento de las comorbilidades, el cumplimiento del ciclo estándar de antibióticos, y la organización de la asistencia médica o social en el domicilio eran las principales razones del retraso del alta [183]. Mejorar la eficiencia de estos aspectos y proveer programas de hospitalización a domicilio podría ayudar a acortar la duración de la estancia hospitalaria de los

pacientes con neumonía.

La vacunación es una medida coste-eficaz en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora. Sin embargo, la tasa de vacunación en los individuos mayores de 65 años, y/o con comorbilidades es baja, variando desde el 23% hasta el 54% [184, 185]. Para aumentar la tasa de vacunación entre los pacientes con indicación, cualquier contacto con el ambiente sanitario debería considerarse una oportunidad para establecer si hay indicación, el estado vacunal y si preciso realizar la vacunación en un determinado paciente. La tasa de vacunación intra-hospitalaria es todavía inferior a la observada en los estudios poblacionales, variando desde el 3% hasta el 7% [185]. Se han propuesto medidas multidisciplinarias para mejorar este porcentaje, inclusive un surveillance electrónico desde los datos de la historia clínica para identificar los pacientes no vacunados elegibles de vacunación [186, 187]. En el estudio ENEMI, solo el 2% de los pacientes no vacunados previamente, recibieron la vacunación contra el neumococo.

El estudio ENEMI presenta dos principales limitaciones. En primer lugar, solo en una minoría de los pacientes se pudo establecer

el diagnóstico etiológico, limitando la información sobre la distribución etiológica, sobretodo en los pacientes con NRSS donde es todavía debatida la importancia de los patógenos difíciles de tratar. Sin embargo, desde los pocos datos obtenidos se ha evidenciado una prevalencia no despreciable, alrededor del 30%, de microorganismos difíciles de tratar en este grupo. En segundo lugar, la heterogeneidad de los hospitales participantes podría reflejarse en una variabilidad en el manejo de los episodios de neumonía entre un centro y el otro.

## **6. Conclusiones**

1. La neumonía supone una importante carga de trabajo para los Servicios de Medicina Interna en España, con una incidencia que oscila entre 7 y 14 casos por 1.000 pacientes ingresados, dependiendo de la época del año.
2. Un tercio de los pacientes ingresados con neumonía en los Servicios de Medicina Interna cumplen los criterios de NRSS. Los pacientes de este grupo son mayores, presentan un peor estado funcional, y más comorbilidades comparados con los pacientes con NAC y NN.
3. Entre el 20-30% de los pacientes hospitalizados con neumonía en los Servicios de Medicina Interna tenía un score de gravedad bajo según el PSI y el CURB-65. Sin embargo los médicos responsables consideraban que el ingreso había sido inadecuado sólo en el 4% de los casos.
4. En el 20% de los pacientes hospitalizados por neumonía no se realizó ninguna prueba para el diagnóstico etiológico, y solo en el

53% se sacaron hemocultivos.

5. La rentabilidad del estudio microbiológico fue del 28,4%, evidenciando *S. pneumoniae* como el principal agente etiológico de las NAC y de las NRSS, y *P. aeruginosa* como el principal patógeno de las NN. Sin embargo, el 16% y 12% de las NRSS con diagnóstico etiológico estaban causadas por *P. aeruginosa* y SARM, respectivamente.
  
6. El análisis del manejo terapéutico ha evidenciado un retraso en el inicio del tratamiento empírico de más de 6 horas desde el diagnóstico de la neumonía en el 30% de los casos; una baja adherencia a las recomendaciones terapéuticas de las guías oficiales, sobretodo en el tratamiento empírico de la NRSS; y una implementación de la terapia secuencial en solo el 60% de los pacientes.
  
7. La duración de la estancia hospitalaria se prolongaba aproximadamente de 5 días por paciente después de haber alcanzado la estabilidad clínica.

8. En solo el 2% de los pacientes que no estaban vacunados previamente se realizó la vacunación contra el neumococo antes del alta.

## 7. Bibliografía

- [1] Tillett WS, Cambier MJ, McCormack JE. The Treatment of Lobar Pneumonia and Pneumococcal Empyema with Penicillin. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1944 Mar;20(3):142-78.
- [2] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
- [3] Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388-416.
- [4] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008 May;86(5):408-16.
- [5] Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):977-88.
- [6] Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998 Jul-Aug;20(4):820-37.
- [7] Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, Owings MF, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2514-20.

- [8] Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *Jama*. 2005 Dec 7;294(21):2712-9.
- [9] DeFrances CJ, Hall MJ. 2005 National Hospital Discharge Survey. Advance data. 2007 Jul 12(385):1-19.
- [10] El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 15;167(12):1650-4.
- [11] Niederman MS. The pathogenesis of airway colonization: lessons learned from the study of bacterial adherence. *Eur Respir J*. 1994 Oct;7(10):1737-40.
- [12] Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):710-6.
- [13] Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1599-604.
- [14] Waterer GW, Wunderink RG. Genetic susceptibility to pneumonia. *Clin Chest Med*. 2005 Mar;26(1):29-38.
- [15] Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with

community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 1999 Apr;106(4):385-90.

[16] Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax.* 1996 Feb;51(2):179-84.

[17] de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest.* 2004 Apr;125(4):1343-51.

[18] Niederman MS, Brito V. Pneumonia in the older patient. *Clin Chest Med.* 2007 Dec;28(4):751-71, vi.

[19] Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis.* 2005 Jan 1;40(1):100-7.

[20] Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Martinez S, Canizares R, de la Tabla VO, et al. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2008 Jan;19(1):15-21.

[21] Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest.* 2000 Apr;117(4):1017-22.

[22] Garnacho-Montero J, Garcia-Cabrera E, Diaz-Martin A, Lepe-Jimenez JA, Iraurgi-Arcarazo P, Jimenez-Alvarez R, et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early

adequate treatment. *Scand J Infect Dis.* Mar;42(3):185-92.

[23] Berjahn CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein PH, Metlay JP. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2008 May;87(3):160-6.

[24] Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, Frei CR, Anzueto A, Mortensen EM. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Jul;26(7):447-51.

[25] Moine P, Vercken JB, Chevret S, Gajdos P. Severe community-acquired pneumococcal pneumonia. The French Study Group of Community-Acquired Pneumonia in ICU. *Scand J Infect Dis.* 1995;27(3):201-6.

[26] Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health.* 2000 Feb;90(2):223-9.

[27] Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005 May 1;40(9):1288-97.

[28] Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Jr., Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med.* 1997 Aug 11-25;157(15):1709-18.

[29] 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 Nov 22;159(21):2562-72.

[30] Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states : 1993, 1995, and 1997. *Chest.* 2001 May;119(5):1420-6.

[31] Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2002 Nov 1;35(9):1039-46.

[32] Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1849-58.

[33] Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Aug;27(8):657-61.

[34] Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2732-8.

[35] Monaco M, Antonucci R, Palange P, Venditti M, Pantosti A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *Emerg Infect Dis.* 2005 Oct;11(10):1647-8.

- [36] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. Apr 9;377(9773):1264-75.
- [37] Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 14;157(13):1453-9.
- [38] 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 Jan 23;336(4):243-50.
- [39] Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec;156(6):1908-14.
- [40] McFadden JP, Price RC, Eastwood HD, Briggs RS. Raised respiratory rate in elderly patients: a valuable physical sign. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Feb 27;284(6316):626-7.
- [41] Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax*. 1989 Dec;44(12):1031-5.
- [42] Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55.
- [43] Syrjala H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lahde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia.

Clin Infect Dis. 1998 Aug;27(2):358-63.

[44] Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 1;142(3):165-72.

[45] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):963-8.

[46] 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 May;58(5):377-82.

[47] Auble TE, Yealy DM, Fine MJ. Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 1998 Sep;12(3):741-59, x.

[48] Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 20;143(12):881-94.

[49] Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. *Eur Respir J.* 2006 Jan;27(1):9-11.

[50] Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for

prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005 Apr;118(4):384-92.

[51] Busing KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax.* 2006 May;61(5):419-24.

[52] Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995 Jan;21(1):24-31.

[53] Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006;10 Suppl 2:S1.

[54] Phua J, Ngerng WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* Oct;36(4):826-33.

[55] Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerng WJ, et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009 Jul;64(7):598-603.

[56] Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piner R, et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb

15;48(4):377-85.

[57] Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, et al. Validation of the infectious diseases society of america/american thoracic society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis*. Sep;53(6):503-11.

[58] van der Eerden MM, Vlasplolder F, de Graaff CS, Groot T, Bronsveld W, Jansen HM, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax*. 2005 Aug;60(8):672-8.

[59] Garau J, Baquero F, Perez-Trallero E, Perez JL, Martin-Sanchez AM, Garcia-Rey C, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Apr;14(4):322-9.

[60] Benenson RS, Kepner AM, Pyle DN, 2nd, Cavanaugh S. Selective use of blood cultures in emergency department pneumonia patients. *J Emerg Med*. 2007 Jul;33(1):1-8.

[61] Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):342-7.

[62] Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. Jul;138(1):121-9.

- [63] Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):165-9.
- [64] Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med*. 2004 Sep 13;164(16):1807-11.
- [65] Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):506-26.
- [66] Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest*. 2001 Jan;119(1):243-9.
- [67] Murdoch DR, O'Brien KL, Scott JA, Karron RA, Bhat N, Driscoll AJ, et al. Breathing new life into pneumonia diagnostics. *J Clin Microbiol*. 2009 Nov;47(11):3405-8.
- [68] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):242-8.
- [69] Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):865-71.

[70] Dambrava PG, Torres A, Valles X, Mensa J, Marcos MA, Penarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J.* 2008 Oct;32(4):892-901.

[71] Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2006 Jul;130(1):93-100.

[72] Fishbane S, Niederman MS, Daly C, Magin A, Kawabata M, de Corla-Souza A, et al. The impact of standardized order sets and intensive clinical case management on outcomes in community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2007 Aug 13-27;167(15):1664-9.

[73] Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *Jama.* 1997 Dec 17;278(23):2080-4.

[74] 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 Mar 22;164(6):637-44.

[75] Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad Emerg Med.* 1999 Dec;6(12):1243-8.

[76] Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially

admitted to the ICU. *Chest*. 2005 Apr;127(4):1260-70.

[77] Silber SH, Garrett C, Singh R, Sweeney A, Rosenberg C, Parachiv D, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1798-804.

[78] Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med*. 2002 Mar 25;162(6):682-8.

[79] Ziss DR, Stowers A, Feild C. Community-acquired pneumonia: compliance with centers for Medicare and Medicaid services, national guidelines, and factors associated with outcome. *South Med J*. 2003 Oct;96(10):949-59.

[80] Baum SG, Kaltsas A. Guideline tyranny: primum non nocere. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1879-80.

[81] Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168(4):351-6.

[82] Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, Siddiqui F, Nsa W, Bratzler DW. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? 2006. *Chest*. 2009 Nov;136(5 Suppl):e30.

[83] Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency

Medicine. *J Emerg Med.* 2009 Oct;37(3):335-40.

[84] Wachter RM, Flanders SA, Fee C, Pronovost PJ. Public reporting of antibiotic timing in patients with pneumonia: lessons from a flawed performance measure. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 1;149(1):29-32.

[85] Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodriguez de Castro F. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol.* Oct;46(10):543-58.

[86] Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, Craven DE, McGowan JE, Jr., Micek ST, et al. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes--proceedings of the HCAP Summit. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 15;46 Suppl 4:S296-334; quiz 5-8.

[87] BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax.* 2001 Dec;56 Suppl 4:IV1-64.

[88] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005 Dec;26(6):1138-80.

[89] File TM, Jr., Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004 May;125(5):1888-901.

[90] Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin*

Infect Dis. 2006 Aug 15;43(4):432-8.

[91] Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS, Andrews CP, McIvor A, Abdulla RH, et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med.* 2004;3(5):329-36.

[92] Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Nov;51(11):3977-82.

[93] Epstein BJ, Gums JG. Optimal pharmacological therapy for community-acquired pneumonia: the role of dual antibacterial therapy. *Drugs.* 2005;65(14):1949-71.

[94] Nyamande K, Laloo UG, John M. TB presenting as community-acquired pneumonia in a setting of high TB incidence and high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Dec;11(12):1308-13.

[95] Grupper M, Potasman I. Fluoroquinolones in community-acquired pneumonia when tuberculosis is around: an instructive case. *Am J Med Sci.* 2008 Feb;335(2):141-4.

[96] Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest.* 2004 Jun;125(6):2135-9.

[97] Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs

monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest*. 2005 Aug;128(2):940-6.

[98] Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15;170(4):440-4.

[99] Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med*. 2007 Jun;35(6):1493-8.

[100] Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001 Aug 13-27;161(15):1837-42.

[101] Bordon J, Peyrani P, Brock GN, Blasi F, Rello J, File T, et al. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort study. *Chest*. 2008 Mar;133(3):618-24.

[102] Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *Jama*. 1998 May 13;279(18):1452-7.

[103] Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Penarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a

randomized controlled trial. *Am J Med.* 2001 Oct 1;111(5):367-74.

[104] Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007 Sep;120(9):783-90.

[105] Dimopoulos G, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs.* 2008;68(13):1841-54.

[106] Shorr AF, Owens RC, Jr. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Jun 15;66(12 Suppl 4):S8-14.

[107] Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003 May 1;348(18):1747-55.

[108] Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, Mason EO, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008 May 1;46(9):1346-52.

[109] Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 19;137(10):791-7.

[110] Graham DR, Keldermans MM, Klemm LW, Semenza NJ, Shafer ML. Infectious complications among patients receiving home intravenous therapy with peripheral, central, or peripherally placed central venous catheters. *Am*

J Med. 1991 Sep 16;91(3B):95S-100S.

[111] Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med.* 1998 Oct;105(4):319-30.

[112] Craven DE. Blood cultures for community-acquired pneumonia: piecing together a mosaic for doing less. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 1;169(3):327-8.

[113] Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Feb 1.

[114] Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest.* 2009 Mar;135(3):633-40.

[115] Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3568-73.

[116] Carratala J, Mykietiuk A, Fernandez-Sabe N, Suarez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007 Jul 9;167(13):1393-9.

[117] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest.* 2005

Dec;128(6):3854-62.

[118] Grenier C, Pepin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier MS, et al. Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011 May 17.

[119] Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2009 Jan 6;150(1):19-26.

[120] Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 15;53(2):107-13.

[121] Fang WF, Yang KY, Wu CL, Yu CJ, Chen CW, Tu CY, et al. Application and comparison of scoring indices to predict outcomes in patients with healthcare-associated pneumonia. *Crit Care.* 2010 Jan 19;15(1):R32.

[122] Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. A comparison of culture-positive and culture-negative health-care-associated pneumonia. *Chest.* 2010 May;137(5):1130-7.

[123] Falcone M, Venditti M, Corrao S, Serra P. Role of multidrug-resistant pathogens in health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2011 Jan;11(1):11-2; author reply 2-3.

[124] Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect*

Dis. 2010 Apr;10(4):279-87.

[125] Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Jun;22(3):316-25.

[126] Brito V, Niederman MS. Predicting mortality in the elderly with community-acquired pneumonia: should we design a new car or set a new 'speed limit'? *Thorax.* 2010 Nov;65(11):944-5.

[127] Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection.* 2010 Oct;38(5):357-62.

[128] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama.* 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.

[129] Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sep 15;129(6):433-40.

[130] Chastre J. Conference summary: ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005 Jul;50(7):975-83.

[131] Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol.* 1989

Jun;129(6):1258-67.

[132] Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Oct;146(4):1059-66.

[133] Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med.* 1987;13(5):342-6.

[134] Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):382-7.

[135] Bouza E, Giannella M, Torres MV, Catalan P, Sanchez-Carrillo C, Hernandez RI, et al. Herpes simplex virus: A marker of severity in bacterial ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2011 Aug;26(4):432 e1- e6.

[136] Lat A, Bhadelia N, Miko B, Furuya EY, Thompson GR, 3rd. Invasive aspergillosis after pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis.* 2010 Jun;16(6):971-3.

[137] Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999 Oct;54(10):867-73.

[138] Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol.* 2002 Apr;68(4):261-5.

[139] Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):505-11.

[140] Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Combes A. New diagnostic and prognostic markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Oct;12(5):446-51.

[141] Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 18;132(8):621-30.

[142] A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006 Dec 21;355(25):2619-30.

[143] Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep;31 Suppl 4:S131-8.

[144] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002 Jul;122(1):262-8.

[145] Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jul;62(1):5-34.

[146] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama*. 2003 Nov 19;290(19):2588-98.

[147] Hortal J, Giannella M, Perez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med*. 2009 Sep;35(9):1518-25.

[148] DeRiso AJ, 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest*. 1996 Jun;109(6):1556-61.

[149] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):20-31.

[150] Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1998 Mar 19;338(12):791-7.

[151] Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med*. 2003 Aug;29(8):1306-13.

[152] Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Nov

27;354(9193):1851-8.

[153] Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest*. 2008 Nov;134(5):938-46.

[154] Artom A, Artom P, Rattenni S, Castello C, Lo Pinto G. [MIPS: multicenter Italian pneumonia study. Results of an observational, prospective and multicenter study on the clinical approach to community-acquired pneumonia]. *Infez Med*. 2004 Sep;12(3):181-5.

[155] Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008 Oct;32(4):902-10.

[156] Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Gorordo I, Martinez Urquiri A, Idoiaga I, et al. [Patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a comparative study of outcomes by medical specialty area]. *Arch Bronconeumol*. 2005 Jun;41(6):300-6.

[157] Delgado Morales JL, Alonso del Busto R, Pascual Calleja I, Villacorta Martin MM, Ergueta Martin P, Gonzalez Sarmiento E. [Observational study of patients admitted to an Internal Medicine service]. *An Med Interna*. 2004 Jan;21(1):3-6.

[158] Etzion O, Novack V, Avnon L, Porath A, Dagan E, Riesenberk K, et al. Characteristics of low-risk patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2007 May;18(3):209-14.

[159] Giannelli G, Minchella L, Lopalco PL, Mastromarco G, Antonaci S.

Treatment of community-acquired pneumonia: a descriptive study in an Apulian department of internal medicine. *Med Sci Monit.* 2005 Sep;11(9):CR434-9.

[160] Martinez D, Alvarez Rodriguez V, Ortiz de Zarate MM, Rivas M, Gimenez MJ, Aguilar L, et al. Management in the emergency room of patients requiring hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2009 Mar;22(1):4-9.

[161] Medrano Gonzalez F, Solis Garcia del Pozo J, Gomariz Garcia S, Solera Santos J. [Community-acquired pneumonia requiring hospital admission. A comparison of the clinical management, resource use and prognosis by different medical specialties]. *Rev Clin Esp.* 2001 Feb;201(2):65-8.

[162] Picazo JJ, Perez-Cecilia E, Herreras A. [Respiratory infections in adults hospitalized in internal medicine and pneumology departments. DIRA (Adult Respiratory Infection Day) study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003 Apr;21(4):180-7.

[163] Zubillaga Garmendia G, Sanchez Haya E, Benavente Claveras J, Ceciaga Elexpuru E, Zamarreno Gomez I, Zubillaga Azpiroz E, et al. [Pneumonia above 80 years, admitted to the hospital]. *An Med Interna.* 2008 Mar;25(3):117-21.

[164] Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Gorordo I, Sanudo C, Bilbao A. [Evaluation of clinical practice in patients admitted with community-acquired pneumonia over a 4-year period]. *Arch Bronconeumol.* 2006 Jun;42(6):283-9.

[165] Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Mortality during hospitalisation for pneumonia in Alberta, Canada, is associated with physician

volume. *Eur Respir J*. 2003 Jul;22(1):148-55.

[166] Shorr AF, Owens RC, Jr. Guidelines and quality for community-acquired pneumonia: measures from the Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jun 15;66(12 Suppl 4):S2-7.

[167] Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965 Feb;14:61-5.

[168] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51.

[169] Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008 May;14(5):727-33.

[170] Johnstone J, Majumdar SR, Marrie TJ. The value of prognostic indices for pneumonia. *Current infectious disease reports*. 2008 May;10(3):215-22.

[171] Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med*. 1997 Jan 13;157(1):36-44.

[172] Baehni C, Meier S, Spreiter P, Schild U, Regez K, Bossart R, et al. Which patients with lower respiratory tract infections need inpatient treatment? Perceptions of physicians, nurses, patients and relatives. *BMC Pulm Med*. 2010; 10:12.

[173] Almirall J, Boixeda R, Bolibar I, Bassa J, Sauca G, Vidal J, et al. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: a population-based study. *Respir Med.* 2007 Oct;101(10):2168-75.

[174] Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest.* 2008 Dec;134(6):1141-8.

[175] Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio Martinez J, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2011 Apr 1;50(7):945-52.

[176] Barlow G, Nathwani D, Myers E, Sullivan F, Stevens N, Duffy R, et al. Identifying barriers to the rapid administration of appropriate antibiotics in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):442-51.

[177] Yu KT, Wyer PC. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008 May;51(5):651-62, 62 e1-2.

[178] Cheng AC, Buising KL. Delayed administration of antibiotics and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2009 May;53(5):618-24.

[179] Muszynski JA, Knatz NL, Sargel CL, Fernandez SA, Marquardt DJ, Hall MW. Timing of Correct Parenteral Antibiotic Initiation and Outcomes From Severe Bacterial Community-acquired Pneumonia in Children. *Pediatr*

Infect Dis J. 2010 Oct 27.

[180] Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin-Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 15;172(6):757-62.

[181] Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006 Sep;130(3):794-9.

[182] Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):329-34.

[183] Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med*. 1997 Jan 13;157(1):47-56.

[184] Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, Fortunato F, Reggio P, Germinario C, et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control*. 2010 May;38(4):e8-e15.

[185] Nowalk MP, Middleton DB, Zimmerman RK, Hess MM, Skledar SJ, Jacobs MA. Increasing pneumococcal vaccination rates among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Jul;24(7):526-31.

[186] Thomas CM, Loewen A, Coffin C, Campbell NR. Improving rates of

pneumococcal vaccination on discharge from a tertiary center medical teaching unit: a prospective intervention. *BMC Public Health*. 2005;5:110.

[187] Kishel JJ, Maguire M, Pankratz L, Julian K. Implementing an electronically based, nurse-driven pneumococcal vaccination protocol for inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jul 15;66(14):1304-8.

## ANEXOS

### ANEXO 1: Resumen de la tesis en ingles

**BACKGROUND:** A high proportion of hospitalized patients with pneumonia are treated in Internal Medicine Departments (IMDs). However, information on pneumonia in this setting is scarce.

**METHODS:** We invited physicians working in 72 IMDs to report on all patients with pneumonia hospitalized in their department during two-week-study period (January and June 2010).

**RESULTS:** Overall, 1,002 episodes of pneumonia were analyzed. Incidence was 111 episodes per 1,000 IMD admissions. Patients were classified as having community-acquired (CAP) (58.9%), health-care-acquired (HCAP) (30.6%) and hospital-acquired pneumonia (HAP) (10.4%). According to PSI and CURB-65 scores, the admissions seemed unnecessary ranged from 24% to 30%. Etiologic diagnostic testing ( $\geq 1$  sample) was made in 87%, 72%, and 79% of CAP, HCAP, and HAP ( $p < 0.001$ ), with an overall yield of 29%. *S. pneumoniae* was the main pathogen in CAP and HCAP cases. However, *P. aeruginosa*, MRSA and *Enterobacteriaceae* caused 16.9%, 12.3% and 12.3% of HCAP episodes, respectively. Overall, 30% of patients did not receive any antibiotic within 6 hours of evaluation. Adherence to the therapeutic recommendations of guidelines was 70%, 23% and 56% in CAP, HCAP and HAP ( $p < 0.001$ ). Switched therapy was performed in 60% of patients, and discharge was delayed for a median of 5 days from the clinical stability. In-hospital mortality was 8%, 19%, and 27% for CAP,

HCAP, and HAP ( $p < 0.001$ ). In the multivariate analysis age, underlying diseases, hospital acquisition and severity of pneumonia were independently associated with mortality, while adherence to guidelines improved survival. Only 2% of patients were vaccinated against *S. pneumoniae* at discharge.

**CONCLUSIONS:** Pneumonia represents a high proportion of the workload (11%) of the IMDs. HCAP is frequently unrecognised and inadequately treated at admission. There is room for improvement in the management of pneumonia in this important setting.

## **ANEXO 2: Carta de invitación**

A LA ATENCIÓN DEL JEFE DE SERVICIO/SECCIÓN DE MEDICINA INTERNA

Estimado colega,

El motivo de la presente, es invitarte formalmente a participar en el estudio ENEMI (Estudio de Neumonía en Medicina Interna en España) en nombre del Grupo de Estudio de Infecciones de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), del programa de Centros de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y del Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Como sabes, la neumonía es una de las principales causas de ingreso en Medicina Interna, suponiendo una importante carga de trabajo y en algunas ocasiones un verdadero desafío para el clínico. La etiología se conoce sólo en una pequeña proporción de los pacientes, pero carecemos de datos nacionales sobre los recursos microbiológicos disponibles y sobre el uso que hacemos de ellos. Ambos aspectos van a ser abordados por nuestro estudio.

Hemos creado una página Web (<http://microhugqm.laboratoriosmadrid.com>) donde vamos a colgar el diseño del estudio, un protocolo que podrá cumplimentarse por vía electrónica, y una hoja explicativa de como rellenar dicho protocolo. Los sujetos del estudio serán los pacientes ingresados en Medicina Interna, o a su cargo, con un nuevo diagnóstico de neumonía durante los siguientes dos periodos: una semana en invierno (11-18 de enero 2010), y una semana en verano (13-20 de junio 2010).

Los resultados, serán un elemento de reflexión para internistas y

microbiólogos de España y constituirán la base de unas recomendaciones que haremos en conjunto y que serán emitidas tanto a los Servicios de Medicina Interna como a los de Microbiología de las distintas instituciones.

Dos investigadores por centro participante serán considerados co-autores de las potenciales publicaciones y recibirán precozmente información sobre los resultados obtenidos.

Si aceptas esta invitación, como deseo, te ruego que me devuelvas cumplimentado y firmado el compromiso de participación por correo electrónico o fax. Recibirás un nombre de usuario y una clave de acceso para poder usar la base de datos. Te envío, por el momento, una sinopsis del estudio.

Por parte de los tres grupos (SEMI, CIBERES y Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del H.G.U.G.M.) te agradecemos tu colaboración y estamos a la espera de recibir lo antes posible tu respuesta.

Te enviamos un cordial saludo

Dr. E. Bouza

Dr. J.A. Capdevila

Por el Servicio de Microbiología Clínica HGUGM

Por la SEMI

y por el CIBERES

Madrid 25 de Noviembre, 2009

**ANEXO 3: Compromiso previo del investigador****COMPROMISO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE  
NEUMONIA EN MEDICINA INTERNA EN ESPAÑA (ENEMI)****DATOS DEL SERVICIO**

Jefe de Servicio (nombre y apellidos): .....
Correo electrónico:.....
Servicio:.....
Hospital:.....
Dirección:.....Ciudad:.....
CP:.....Teléfono:.....Fax:.....

**DATOS DEL INVESTIGADOR DE CONTACTO**

Nombre y Apellidos:.....
Correo electrónico:.....
Teléfono:..... Fax:.....

**Si, quiero participar en el estudio**

**No, no quiero/no puedo participar en el estudio**

Firma del Jefe de Servicio

Firma del Investigador de contacto

D.N.I. :.....

D.N.I. :.....

Por favor reenviar lo antes posible, por fax o correo electrónico, a:

**Dr. Emilio Bouza**

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario Gregorio Marañon

Calle del Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain

**E-mail: [ebouza@microb.net](mailto:ebouza@microb.net) - Fax: +34 91 5044906**

**ANEXO 4: Protocolo con los datos sobre la Institución y el Servicio  
de Medicina Interna**

## 1.1 DATOS GENERALES

Jefe del Servicio (Nombre y Apellidos): _____	
PROTOCOLO RELLENADO POR (persona de contacto para el estudio):	
Nombre: _____	Apellidos: _____
Posición: _____	Servicio: _____
Hospital: _____	
Dirección: _____	
Ciudad: _____	CAP: _____
Teléfono: _____	Fax: _____
E-mail: _____	
Fecha: _____	Firma: _____

1.2 INFORMACIONES GENERALES DE LA INSTITUCION RELATIVAS AL  
AÑO 2009

Su institución es:	<input type="checkbox"/>	<b>1:</b> Universitaria, <b>2:</b> No Universitaria
Su institución es:	<input type="checkbox"/>	<b>1:</b> Privada, <b>2:</b> Publica, <b>3:</b> Ambas
Nº habitantes del área atendida por su hospital	<input type="text"/>	
Numero total de camas de su hospital	<input type="text"/>	

Numero de ingresos/año (> 24 h) en el hospital

### 1.3 INFORMACIONES GENERALES DEL SERVICIO RELATIVAS AL AÑO 2009

Numero total de camas (fijas y a cargo) del servicio

Numero total de ingresos en el 2009 (camas fijas y a cargo)

Mediana de los días de estancia media en el servicio

Nº de pacientes dados de alta con diagnóstico de neumonía

### 2.1 INFORMACIONES GENERALES DE SU SERVICIO DURANTE LA PRIMERA SEMANA DE ESTUDIO

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Numero de camas de MI disponibles

Numero de camas de MI ocupadas

Numero de camas de MI a cargo

Numero de pacientes con diagnóstico de neumonía

- vistos durante la semana de estudio

2.2 INFORMACIONES GENERALES DE SU SERVICIO DURANTE LA SEGUNDA SEMANA DE ESTUDIO

Fecha: _____/_____/_____	
Numero de camas de MI disponibles	<input type="text"/>
Numero de camas de MI ocupadas	<input type="text"/>
Numero de camas de MI a cargo	<input type="text"/>
Numero de pacientes con diagnostico de neumonía - vistos durante la semana de estudio	<input type="text"/>

**ANEXO 5: Protocolo clínico**

Rellenar uno por cada paciente visto en la semana de estudio.

**1. DATOS GENERALES DEL PACIENTE**

Numero de Historia	<input type="text"/>	Iniciales del paciente	<input type="text"/>
SEXO	<input type="text"/>	1. varon 2. mujer	EDAD <input type="text"/>
		Fecha de nacimiento	<input type="text"/>
FECHA INGRESO EN EL HOSPITAL:			<input type="text"/>
FECHA INGRESO EN MEDICINA INTERNA:			<input type="text"/>

**1.1 Breve resumen historia clínica**

**2. ENFERMEDADES DE BASE**

2.1 Enfermedad de base\*\*\* (clasificación de McCabe y Jackson):

1. Rápidamente mortal (muerte esperada en menos de 2 meses)
2. Últimamente mortal (muerte esperada en menos de 4 años)
3. No mortal (no se espera la muerte en los próximos 4 años)

2.2 Comorbilidad de Charlson modificada:

PUNTUACION: SI = 1, NO = 0	
Infarto de miocardio	
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Enfermedad vascular periférica	
Enfermedad cerebrovascular	
Demencia	
Enfermedad pulmonar crónica	
Colagenosis	
Enfermedad ulcerosa	
Hepatopatía leve	
Diabetes	

PUNTUACION: SI = 2, NO = 0	
Hemiplejía	
Nefropatía moderada/ grave	
Diabetes con repercusión orgánica	
Cualquier tumor	
Leucemia	
Linfoma	

PUNTUACION: SI = 3, NO = 0	
Hepatopatía moderada/ grave	

PUNTUACION: SI = 6, NO = 0	
Tumor metastático	
SIDA	

PUNTUACION: SI = 1, NO = 0	
Cada 10 años sobre 40 años	

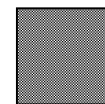
SUMATORIA DE PUNTOS	
Índice de Comorbilidad de Charlson	

## 2.3 índice de Barthel

<b>Actividades</b>	<b>Puntuacion</b>	
<b>ALIMENTACION</b>		
INDEPENDIENTE. Capaz de usar cualquier instrumento. Come en un tiempo razonable.	10	
AYUDA. Necesita ayuda para cortar, extender mantequilla,...	5	
DEPENDIENTE	0	
<b>BAÑO</b>		
INDEPENDIENTE. Se lava completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin una persona presente.	5	
DEPENDIENTE	0	
<b>VESTIDO</b>		
INDEPENDIENTE. Se viste, se desnuda y ajusta la ropa. Se ata los zapatos. Se pone braguero o corse, si lo precisa.	10	
AYUDA. Necesita ayuda, pero al menos la mitad de las tareas las realiza en un tiempo razonable.	5	
DEPENDIENTE	0	
<b>ASEO PERSONAL</b>		
INDEPENDIENTE. Se lava cara, manos y dientes. Se afeita y maneja el enchufe si usa máquina eléctrica.	10	
DEPENDIENTE	0	
<b>DEPOSICION</b>		
CONTINENTE. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita enemas o supositorios, se arregla solo.	10	
INCONTINENTE OCASIONAL. Episodios ocasionales o necesita ayuda para usar enemas o supositorios.	5	
INCONTINENTE	0	
<b>MICCION</b>		
CONTINENTE. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, atiende a su cuidado solo.	10	
INCONTINENTE OCASIONAL. Episodios ocasionales Necesita ayuda en el uso de sonda o colector.	5	
INCONTINENTE	0	
<b>USO DEL RETRETE</b>		
INDEPENDIENTE. Usa el retrete o cuña. Se sienta, se levanta solo o con barras. Se limpia y se pone la ropa solo.	10	
AYUDA. Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse o ponerse y quitarse la ropa.	5	
DEPENDIENTE	0	
<b>TRASLADO SILLÓN - CAMA</b>		
INDEPENDIENTE. No necesita ninguna ayuda. Si usa silla de ruedas, lo hace independientemente.	15	
MÍNIMA AYUDA. Necesita una mínima ayuda o supervisión.	10	

GRAN AYUDA. Es capaz de sentarse, pero necesita mucha asistencia para el traslado.	5	
DEPENDIENTE	0	
<b>DEAMBULACION</b>		
INDEPENDIENTE. Camina al menos 50 metros independientemente o con ayudas (baston, andador)	15	
AYUDA. Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda o supervisión.	10	
INDEPENDIENTE SILLA DE RUEDAS. Propulsa su silla de ruedas al menos 50 metros.	5	
DEPENDIENTE	0	
<b>ESCALERAS</b>		
INDEPENDIENTE. Sube o baja escaleras sin supervisión aunque use barandilla o instrumentos de apoyo.		
AYUDA. Necesita ayuda física o supervisión para subir o bajar escaleras.		
DEPENDIENTE		
<b>PUNTUACION TOTAL</b>		

2.4 El paciente presenta factores de riesgo de disfagia?



1. si  
2. no

2.4.1 En caso de respuesta afirmativa indique si se ha realizado un test de "screening" y cual:

Test	1. si, 2. no, 3. no sabe
Manometria	
pH metria	
Otro (especificar)	

### 3. CRITERIOS EN LOS QUE SE BASA EL DIAGNOSTICO DE NEUMONIA

#### 3.1 CRITERIOS A (radiológicos)

	SI	NO	No hay Rx
Aparición de un nuevo infiltrado			
Progresión de un infiltrado previo			
Afección multilobular			
Presencia de cavitaciones			
Afección intersticial			
Derrame pleural/empiema			

#### 3.2 CRITERIOS B (clínicos y de laboratorio)

	SI	NO
Fiebre (TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )		
Tos de nueva aparición		
Expectoración purulenta		
Disnea o taquipnea ( $> 20$ R/min.)		
Dolor pleurítico		
Leucocitosis ( $> 10,000/\mu\text{l}$ )		
Leucopenia ( $< 4,000/\mu\text{l}$ )		

3.3 Su paciente cumple criterios de Neumonía:

1. SI
2. NO

- 1 criterio A +  $\geq$  2 criterios B

3.4 Todo lo anterior es explicable por causas distintas de la Neumonía:

SI

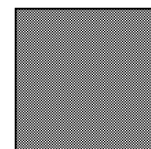
FECHA DEL DIAGNOSTICO DE LA NEUMONIA:

#### 4. LUGAR DE ADQUISICION DE LA NEUMONIA

A. COMUNITARIA

B. RELACIONADA CON EL SISTEMA SANITARIO

C. NOSOCOMIAL



<b>Comunitaria</b>	Diagnóstico de neumonía en las primeras 48 h de hospitalización, en un paciente que no presenta ningún criterio de neumonía relacionada con el sistema sanitario
<b>Relacionada con el sistema sanitario</b>	Diagnóstico de neumonía en las primeras 48 h de hospitalización en un paciente que presenta $\geq 1$ de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ha estado hospitalizado por <math>\geq 2</math> días, o sometido a cirugía, durante los 6 meses previos al diagnóstico de neumonía</li> <li>• reside en una casa de ancianos o en una clínica de cuidados crónicos</li> <li>• ha recibido cualquier tipo de terapia intravenosa, o curación de herida (por personal especializado, familiares o amigos), en el propio domicilio, en los 30 días previos al diagnóstico de neumonía</li> <li>• esta en hemodiálisis, acude crónicamente al sistema sanitario por otra enfermedad, o ha recibido quimioterapia en los 30 días previos al diagnóstico de neumonía</li> </ul>
<b>Nosocomial</b>	Desarrollo de neumonía después de 48h de la hospitalización, sin evidencia de incubación al momento del ingreso, o en los 10 días tras el alta.

DEPENDIENDO DEL LUGAR DE ADQUISICION RELLENE EL PROTOCOLO QUE CORRESPONDE:

**PROTOCOLO A:** NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

**PROTOCOLO B:** NEUMONIA RELACIONADA CON EL SISTEMA

## Protocolo A, para rellenar solo en pacientes con NAC

### 1. GRAVEDAD DE LA NEUMONIA

1.1 Pneumonia Severity Index (PSI) en el momento del diagnóstico:

Variables	Puntos asignados	Puntuación paciente
Factores demográficos		
Edad		
Varón	Edad en años	
Mujer	Edad en años -10	
Residencia en asilo	+10	
Enfermedades coexistentes		
Neoplasia	+30	
Enfermedad hepática	+20	
Insuficiencia cardiaca congestiva	+10	
Enfermedad cerebrovascular	+10	
Enfermedad renal	+10	
Examen físico		
Alteración de consciencia	+20	
Frec. respiratoria >30rpm	+20	
TAS < 90mmHg	+20	
Temperatura <35° o >40°	+15	
Pulso > 125 lpm	+10	
Hallazgos de laboratorio y radiológicos		
pH arterial	+30	
Urea > 30 mg/dl	+20	
Na < 130	+20	
Glucosa > 250 mg/dl	+10	
Htco < 30%	+10	
PO2 < 60 mmHg	+10	
Derrame pleural	+10	
Total		

1.2 CURB-65 en el momento del diagnóstico:

Variables	Puntos asignados	Puntuación paciente
Alteración del nivel de conciencia	1	
Urea > 30 mg/dl	1	
FR ≥ 30 rpm	1	
TA sistólica < 90 mmHg media < 60 mmHg	1	
Edad ≥ 65 años	1	
Total		

1.3 El paciente cumple criterios de neumonía grave:

1. SI  
2. NO

- 1 criterio mayor o  $\geq$  3 menores

<b>Criterios mayores</b>	<b>1. SI, 2. NO</b>
Requiere ventilación mecánica	<input type="checkbox"/>
Presenta shock séptico	<input type="checkbox"/>

<b>Criterios menores</b>	<b>1. SI, 2. NO</b>
Frecuencia respiratoria $\geq$ 30	<input type="checkbox"/>
pO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub> $\leq$ 250	<input type="checkbox"/>
Infiltrados multilobulares	<input type="checkbox"/>
Confusión/desorientación	<input type="checkbox"/>
Urea $\geq$ 20 mg/dl	<input type="checkbox"/>
Leucopenia $<$ 4,000 cel/mm <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/>
Trombocitopenia $<$ 100,000 cl/mm <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/>
Hipotermia (TC $<$ 36°C)	<input type="checkbox"/>
Hipotensión (sistólica $<$ 90 mmHg)	<input type="checkbox"/>

1.4 A su juicio este paciente:

- A.** Está adecuadamente ingresado y en el lugar adecuado  
**B.** Está bien ingresado pero debería estar en otro lugar (p. ej. UCI)  
**C.** No debería haberse ingresado

## 2. DIAGNOSTICO ETIOLOGICO Y USO DE LOS RECURSOS DE MICROBIOLOGIA

2.1 Se han enviado muestras para el diagnostico etiológico en este paciente:

1. No, y no lo cree necesario
2. No, pero lo cree necesario
3. Si
4. No sabe

2.2 En caso que se haya tomado muestras, por favor indique muestras y resultado:

Muestras	Se realizo: 1. SI , 2. NO	Fue positiva: 1. SI , 2. NO
HEMOCULTIVOS		
CULTIVO DE ESPUTO		
ASPIRADO TRAQUEAL		
LAVADO BRONCOALVEOLAR		
BIOPSIA PULMONAR		
LÍQUIDO PLEURAL		
ANTI GENURIA LEGIONELLA		
ANTI GENURIA NEUMOCOCCO		
SEROLOGIA MYCOPLASMA Y CHLAMYDIA		
SEROLOGIA COXI ELLA		
TEST DE LA GRIPE		
OTRAS (especificar)		

2.4 Hay filiación microbiológica demostrada de la neumonía:

1. SI

2. NO

2.4.1 En caso afirmativo cual es el agente causal:

1. virus

2. bacterias

3. hongos

2.4.2 Nombre del microorganismo causal:

2.3 El paciente recibía antibióticos antes de tomar las muestras:

1. SI

2. NO

2.5 Fecha de la confirmación del diagnóstico microbiológico:

### 3. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

3.1 Fecha inicio tratamiento antibiótico:

3.2 Momento de la primera dosis del tratamiento antibiótico tras el diagnóstico de neumonía:

1. < 6 h
2. 6 - 12 h
3. 12 - 24 h
4. 24 - 48 h
5. > 48 h

3.3 Numero de fármacos administrados como tratamiento empírico:

- a) 0
- b) 1
- c)  $\geq 2$

3.4 antibióticos y fechas

antibiótico	Fecha inicio	Fecha final
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___

3.5 La vía de administración del tratamiento fue:

1. siempre IV
2. siempre oral
3. secuencial

3.6 En que fecha se pasó al tratamiento secuencial:

3.7 Se hizo desescalamiento:

1. si, en base al diagnostico etiologico
2. si, pero sin el diagnostico etiológico
3. no

3.8 A su juicio el tratamiento antibiótico de esta neumonía se ajusta a guías terapéuticas Oficiales:

1. SI
2. NO

3.9 En caso afirmativo anote las guías de Practica Clínica con las que es

concordante este tratamiento:

Guías de Practica Clínica con las que concordó el tratamiento de esta neumonía	Conoces estas guías 1. SI, 2. NO, 3. NO SABE	Ha seguido esta guía en fase empírica 1. SI, 2. NO, 3. NO SABE
guías IDSA 2007		
guías SEIMC		
guías ATS 2001		
Otras		

**ATS:** American Thoracic Society; **IDSA:** Infectious Diseases Society of America; **SEIMC:** Sociedad Española de Microbiología Clínica

3.10 En caso de que conozca el diagnóstico etiológico, el tratamiento antibiótico elegido era activo (según el antibiograma) frente al microorganismo causal?

1. SI
2. NO

#### 4. EVOLUCION

4.1 Tiempo de resolución de la fiebre

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

4.2 Resolución subjetiva de los síntomas (disnea, dolor torácico)

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

4.3 Tiempo de estabilidad clínica

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

#### Criterios de estabilidad clínica

- TC  $\leq$  37,8°C
- Frecuencia cardiaca  $\leq$  100 lpm
- Frecuencia respiratoria  $\leq$  24
- Tensión sistólica  $\geq$  90 mmHg
- Saturación arterial de O<sub>2</sub>  $\geq$  90% en aria ambiente
- Capacidad de alimentarse

- 4.4 Días de ventilación mecánica:  
(si procede)
- 4.5 Muerte durante el ingreso:  1. SI, 2. NO
- 4.6 Fecha de alta:

## 4.7 Desarrollo de alguna complicación durante el tratamiento

	1. SI, 2. NO
Emplema	<input type="text"/>
Shock séptico	<input type="text"/>
Fracaso multiórgano	<input type="text"/>
Bacteriemia persistente	<input type="text"/>
Aparición de resistencia antibiótica	<input type="text"/>

## 6. PREVENCIÓN DE EPISODIOS FUTUROS

6.1 Se ha realizado alguna vacunación en este paciente después del episodio de neumonía?

1. si  
2. no  
3. no sabe

6.2 En caso afirmativo, indique las vacunaciones realizadas:

Vacunación	Se realizó: 1. SI, 2. NO
Virus Gripe estacional	<input type="text"/>
Virus Gripe A	<input type="text"/>
Neumococo	<input type="text"/>
<i>Haemophylus influenzae</i>	<input type="text"/>
Meningococo	<input type="text"/>
Otras	<input type="text"/>

## Protocolo B, para rellenar solo en pacientes con NRSS

### 1. CRITERIOS EN LOS QUE SE BASA EL DIAGNOSTICO DE NEUMONIA RELACIONADA CON EL SISTEMA SANITARIO

Diagnóstico de neumonía en las primeras 48 h de hospitalización en un paciente que presenta $\geq 1$ de los siguientes criterios:	1. SI, 2. NO, 3. NO SABE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha estado hospitalizado por <math>\geq 2</math> días durante los 6 meses previos al diagnóstico de neumonía</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha estado sometido a alguna intervención quirúrgica en los últimos 6 meses</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reside en una casa de ancianos o en una clínica de cuidados crónicos</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha recibido cualquier tipo de terapia intravenosa en el propio domicilio, en los 30 días previos al diagnóstico de neumonía</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha recibido curación de herida por personal especializado en los 30 días previos al diagnóstico de neumonía</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Está en hemodiálisis</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha recibido quimioterapia en los 30 días previos al diagnóstico de neumonía</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acude crónicamente al sistema sanitario por su enfermedad de base</li> </ul>	

## 2. GRAVEDAD DE LA NEUMONIA

### 2.1 Pneumonia Severity Index (PSI) en el momento del diagnóstico:

VARIABLES	PUNTOS ASIGNADOS	Puntuación paciente
<b>Factores demográficos</b>		
Edad		
Varón	Edad en años	
Mujer	Edad en años -10	
Residencia en asilo	+10	
<b>Enfermedades coexistentes</b>		
Neoplasia	+30	
Enfermedad hepática	+20	
Insuficiencia cardíaca congestiva	+10	
Enfermedad cerebrovascular	+10	
Enfermedad renal	+10	
<b>Examen físico</b>		
Alteración de consciencia	+20	
Frec. respiratoria >30rpm	+20	
TAS < 90mmHg	+20	
Temperatura <35° o >40°	+15	
Pulso > 125 lpm	+10	
<b>Hallazgos de laboratorio y radiológicos</b>		
pH arterial	+30	
BUN > 30	+20	
Na <130	+20	
Glucosa > 250	+10	
Htco < 30%	+10	
PO2 < 60 mmHg	+10	
Derrame pleural	+10	
<b>Total</b>		

### 2.2 CURB-65 en el momento del diagnóstico:

VARIABLES	PUNTOS ASIGNADOS	Puntuación paciente
Alteración del nivel de consciencia	1	
Urea > 30 mg/dl	1	
FR ≥ 30 rpm	1	
TA sistólica < 90 mmHg media < 60 mmHg	1	
Edad ≥ 65 años	1	
<b>Total</b>		

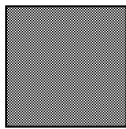
2.3 El paciente cumple criterios de neumonía grave:

- 1 criterio mayor o  $\geq$  3 menores

<b>Criterios mayores</b>	<b>1. SI, 2. NO</b>
Requiere ventilación mecánica	
Presenta shock séptico	

<b>Criterios menores</b>	<b>1. SI, 2. NO</b>
Frecuencia respiratoria $\geq$ 30	
pO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub> $\leq$ 250	
Infiltrados multilobulares	
Confusión/desorientación	
Uremia $\geq$ 20 mg/dl	
Leucopenia $<$ 4,000 cel/mm <sup>3</sup>	
Trombocitopenia $<$ 100,000 cl/mm <sup>3</sup>	
Hipotermia (TC $<$ 36°C)	
Hipotensión (sistólica $<$ 90 mmHg)	

2.3 A su juicio este paciente:



- A.** Está adecuadamente ingresado y en el lugar adecuado
- B.** Está bien ingresado pero debería estar en otro lugar (p. ej. UCI)
- C.** No debería haberse ingresado

### 3. DIAGNOSTICO ETIOLOGICO Y USO DE LOS RECURSOS DE MICROBIOLOGIA

3.1 Se han enviado muestras para el diagnostico etiológico en este paciente:

1. No, y no lo cree necesario
2. No, pero lo cree necesario
3. Si
4. No sabe

3.2 En caso que se haya tomado muestras, por favor indique muestras y resultado:

Muestras	Se realizo: 1. SI , 2. NO	Fue positiva: 1. SI , 2. NO
HEMOCULTIVOS		
CULTIVO DE ESPUTO		
ASPIRADO TRAQUEAL		
LAVADO BRONCOALVEOLAR		
BIOPSIA PULMONAR		
LIQUIDO PLEURAL		
ANTIGENURIA LEGIONELLA		
ANTIGENURIA NEUMOCOCCO		
SEROLOGIA MYCOPLASMA Y CHLAMYDIA		
SEROLOGIA COXIELLA		
TEST DE LA GRIPE		
OTRAS (especificar)		

3.4 Hay filiación microbiológica demostrada de la neumonía:

1. SI
2. NO

3.4.1 En caso afirmativo cual es el agente causal:

1. virus
2. bacterias
3. hongos

3.4.2 Nombre del microorganismo causal:

3.3 El paciente recibía antibióticos antes de tomar las muestras:

1. SI  
2. NO

3.5 Fecha de la confirmación del diagnóstico microbiológico:

**4. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO**

4.1 Fecha inicio tratamiento antibiótico:

4.2 Momento de la primera dosis del tratamiento antibiótico tras el diagnóstico de neumonía:

6. < 6 h  
7. 6 - 12 h  
8. 12 - 24 h  
9. 24 - 48 h  
10. > 48 h

4.3 Numero de fármacos administrados como tratamiento empírico:

- d) 0  
e) 1  
f)  $\geq 2$

4.4 antibióticos y fechas

Antibiótico	Fecha inicio	Fecha final
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___

4.5 La vía de administración del tratamiento fue:

1. siempre IV  
2. siempre oral  
3. secuencial

4.6 En que fecha se paso al tratamiento secuencial:

4.7 Se hizo desescalamiento:

1. si, en base al diagnostico etiologico
2. si, pero sin el diagnostico etiológico
3. no

4.8 A su juicio el tratamiento antibiótico de esta neumonía se ajusta a guías terapéuticas Oficiales:

1. SI
2. NO

4.9 En caso afirmativo anote las guías de Practica Clínica con las que es concordante este tratamiento:

Guías de Practica Clínica con las que concordó el tratamiento de esta neumonía	Conoces estas guías 1. SI , 2. NO, 3. NO SABE	Ha seguido estas guías en fase empírica 1. SI , 2. NO, 3. NO SABE
Guía IDSA 2007		
Guía ATS 2005		
Guía SEIMC		
Otras		
Conoce estas guías		

**ATS:** American Thoracic Society; **IDSA:** Infectious Diseases Society of America; **SEIMC:** Sociedad Española de Microbiología Clínica

4.10 En caso de que conoce el diagnostico etiológico, el tratamiento antibiótico elegido era activo (según el antibiograma) frente al microorganismo causal?

1. SI
2. NO

## 5. EVOLUCION

5.1 Tiempo de resolución de la fiebre

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

5.2 Resolución subjetiva de los síntomas (disnea, dolor torácico)

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

5.3 Tiempo de estabilidad clínica

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

### Criterios de estabilidad clínica

- TC  $\leq$  37.8°C
- Frecuencia cardiaca  $\leq$  100 lpm
- Frecuencia respiratoria  $\leq$  24
- Tensión sistólica  $\geq$  90 mmHg
- Saturación arterial de O<sub>2</sub>  $\geq$  90% en aria ambiente
- Capacidad de alimentarse

5.4 Días de ventilación mecánica:  
(si procede)

5.5 Muerte durante el ingreso:

1. SI, 2. NO

5.6 Fecha de alta:

5.7 Desarrollo de alguna complicación durante el tratamiento

	1. SI, 2. NO
Empiema	<input type="checkbox"/>
Shock séptico	<input type="checkbox"/>
Fracaso multiórgano	<input type="checkbox"/>
Bacteriemia persistente	<input type="checkbox"/>
Aparición de resistencia antibiótica	<input type="checkbox"/>

**6. PREVENCIÓN DE EPISODIOS FUTUROS**

6.1 Se ha realizado alguna vacunación en este paciente después del episodio de neumonía?

1. **si**
2. **no**
3. **no sabe**

6.2 En caso afirmativo, indique las vacunaciones realizadas:

<b>Vacunación</b>	Se realizó: 1. SI, 2. NO
Virus Gripe estacional	
Virus Gripe A	
Neumococo	
<i>Haemophylus influenzae</i>	
Meningococo	
Otras	

**Protocolo C**, para rellenar solo en pacientes con NN**1. GRAVEDAD DE LA NEUMONIA**

- 1.1 El paciente cumple criterios de neumonía grave:  **1. SI**  
**2. NO**
- 1 criterio mayor o  $\geq$  3 menores

<b>Criterios mayores</b>	<b>1. SI, 2. NO</b>
Requiere ventilación mecánica	
Presenta shock séptico	

<b>Criterios menores</b>	<b>1. SI, 2. NO</b>
Frecuencia respiratoria $\geq$ 30	
pO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub> $\leq$ 250	
Infiltrados multilobulares	
Confusión/desorientación	
Uremia $\geq$ 20 mg/dl	
Leucopenia $<$ 4,000 cel/mm <sup>3</sup>	
Trombocitopenia $<$ 100,000 cl/mm <sup>3</sup>	
Hipotermia (TC $<$ 36°C)	
Hipotensión (sistólica $<$ 90 mmHg)	

- 1.2 A su juicio este paciente:

- A.** Está ingresado en el lugar adecuado  
 **B.** Debería estar en otro lugar (p. ej. UCI)

## 2. DIAGNOSTICO ETIOLOGICO Y USO DE LOS RECURSOS DE MICROBIOLOGIA

2.1 Se han enviado muestras para el diagnostico etiológico en este paciente:

1. No, y no lo cree necesario
2. No, pero lo cree necesario
3. Si
4. No sabe

2.2 En caso que se haya tomado muestras, por favor indique muestras y resultado:

Muestras	Se realizo: 1. SI , 2. NO	Fue positiva: 1. SI , 2. NO
HEMOCULTIVOS		
CULTIVO DE ESPUTO		
ASPIRADO TRAQUEAL		
LAVADO BRONCOALVEOLAR		
BIOPSIA PULMONAR		
LIQUIDO PLEURAL		
ANTI GENURIA LEGIONELLA		
ANTI GENURIA NEUMOCOCCO		
SEROLOGIA MYCOPLASMA Y CHLAMYDIA		
SEROLOGIA COXI ELLA		
TEST DE LA GRIPE		
OTRAS (especificar)		

2.4 Hay filiación microbiológica demostrada de la neumonía:

1. SI

2. NO

2.4.1 En caso afirmativo cual es el agente causal:

1. virus

2. bacterias

3. hongos

2.4.2 Nombre del microorganismo causal:

2.3 El paciente recibía antibióticos antes de tomar las muestras:

- 1. SI
- 2. NO

2.5 Fecha de la confirmación del diagnóstico microbiológico:

### 3. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

3.1 Fecha inicio tratamiento antibiótico:

3.2 Momento de la primera dosis del tratamiento antibiótico tras el diagnóstico de neumonía:

- 1. < 6 h
- 2. 6 - 12 h
- 3. 12 - 24 h
- 4. 24 - 48 h
- 5. > 48 h

3.3 Numero de fármacos administrados como tratamiento empírico:

- a) 0
- b) 1
- c) ≥ 2

3.4 Antibióticos y fechas

Antibiótico	Fecha inicio	Fecha final
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___
	___/___/___	___/___/___

3.5 La vía de administración del tratamiento fue:

- 4. siempre IV
- 5. siempre oral
- 6. secuencial

3.6 En que fecha se pasó al tratamiento secuencial:

3.7 Se hizo desescalamiento:

4. si, en base al diagnostico etiologico  
5. si, pero sin el diagnostico etiológico  
6. no

3.8 A su juicio el tratamiento antibiótico de esta neumonía se ajusta a guías terapéuticas Oficiales:

3. SI  
4. NO

3.9 En caso afirmativo anote las guías de Practica Clínica con las que es concordante este tratamiento:

Guías de Practica Clínica con las que concordó el tratamiento de esta neumonía	1. SI, 2. NO, 3. NO SABE
guías ATS 2005	
guías SEIMC	
Otras	
Conoce estas guías	

**ATS:** American Thoracic Society; **IDSA:** Infectious Diseases Society of America; **SEIMC:** Sociedad Española de Microbiología Clínica

3.10 En caso de que conozca el diagnostico etiológico, el tratamiento antibiótico elegido era activo (según el antibiograma) frente al microorganismo causal?

## 4. EVOLUCION

4.1 Tiempo de resolución de la fiebre

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

4.2 Resolución subjetiva de los síntomas (disnea, dolor torácico)

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

4.3 Tiempo de estabilidad clínica

1. < 3 días
2. > 3 días
3. > 1 semana

4.4 Días de ventilación mecánica:  
(si procede)

4.5 Muerte durante el ingreso:

1. SI, 2. NO

4.6 Fecha de alta:

4.7 Desarrollo de alguna complicación durante el tratamiento

	1. SI, 2. NO
Empiema	<input type="checkbox"/>
Shock séptico	<input type="checkbox"/>
Fracaso multiórgano	<input type="checkbox"/>
Bacteriemia persistente	<input type="checkbox"/>
Aparición de resistencia antibiótica	<input type="checkbox"/>

**Criterios de estabilidad clínica**

- TC  $\leq$  37.8°C
- Frecuencia cardíaca  $\leq$  100 lpm
- Frecuencia respiratoria  $\leq$  24
- Tensión sistólica  $\geq$  90 mmHg
- Saturación arterial de O<sub>2</sub>  $\geq$  90% en aria ambiente
- Capacidad de alimentarse

**5. PREVENCIÓN DE EPISODIOS FUTUROS**

5.1 Se ha realizado alguna vacunación en este paciente después del episodio de neumonía?

1. **si**
2. **no**
3. **no sabe**

5.2 En caso afirmativo, indique las vacunaciones realizadas:

<b>Vacunación</b>	Se realizó: 1. SI, 2. NO
Virus Gripe estacional	
Virus Gripe A	
Neumococo	
<i>Haemophylus influenzae</i>	
Meningococo	
Otras	