



Normativa SEPAR

## Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Community Acquired Pneumonia. New Guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)

Rosario Menéndez<sup>a,\*</sup>, Antoni Torres<sup>b</sup>, Javier Aspa<sup>c</sup>, Alberto Capelastegui<sup>d</sup>, Cristina Prat<sup>e</sup> y Felipe Rodríguez de Castro<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, CIBERES, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clinic, Barcelona, CIBERES, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, GRQ, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital de La Princesa, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Galdakao, Galdakao, España

<sup>e</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, CIBERES España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de junio de 2010

Aceptado el 18 de junio de 2010

On-line el 15 de septiembre de 2010

### Introducción

Esta nueva actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha sido elaborada con el propósito de ampliar el conocimiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en sus aspectos epidemiológicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos, presentando información sistematizada y reciente basada en la evidencia científica actual. Para la elaboración de dichas recomendaciones, los autores han diferenciado 6 secciones: epidemiología, evaluación de la gravedad y escalas pronósticas, diagnóstico microbiológico, tratamiento antimicrobiano, NAC que no responde al tratamiento y prevención. Como en documentos anteriores, las recomendaciones atañen a las NAC que se presentan en personas inmunocompetentes y adultas, es decir de 18 o más años de edad. Las infecciones que afectan a diversas subpoblaciones de sujetos con otras características (p. ej., niños, pacientes con cáncer u otros estados de inmunodepresión, pacientes institucionalizados, etc.) requieren una consideración diferente no contemplada en el marco de la presente normativa.

Al final del documento y antes de la bibliografía aparece un resumen de las recomendaciones con la calidad de la evidencia correspondiente a cada una de ellas. En síntesis, el grado I recoge

los siguientes tipos de estudios: metanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA con diferentes grados de riesgo de sesgos; el grado II: revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con diversos grados de riesgo de confusión; el grado III: estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos), y el grado IV: opiniones de expertos. Asimismo, también se ha tenido en cuenta la fuerza de la recomendación (alta, moderada, baja, muy baja) en la exposición explícita de los puntos clave<sup>1</sup>.

### Epidemiología

#### Incidencia

Los estudios poblacionales prospectivos sitúan una incidencia anual de NAC entre el 5 y el 11% de la población adulta<sup>2,3</sup>. Es bien conocido que la enfermedad es más frecuente en varones, en los extremos de la vida, en invierno y en presencia de diversos factores de riesgo, entre ellos, consumo de alcohol y tabaco, malnutrición, uremia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>4</sup>. En los diferentes países, el número ingresos por NAC oscila entre 1,1 y 4 por 1.000 pacientes. Entre otros motivos, esta variabilidad podría estar en función de las diferencias en la atención de los pacientes en los servicios de atención primaria o atención especializada<sup>5</sup>. Asimismo, el número de ingresos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmenend@separ.es (R. Menéndez).

aumenta con la edad (1,29 por 1.000 en pacientes de 18 a 39 años frente al 13,21 por 1.000 en aquellos de 55 o más años)<sup>5</sup>. Por otra parte, entre un 1,2 y un 10% de pacientes hospitalizados por NAC precisan ingreso en un servicio de medicina intensiva.

### Mortalidad

La mortalidad de la puede oscilar del 1 al 5% en los pacientes ambulatorios al 5,7 y 14% en los pacientes hospitalizados y del 34 al 50% en aquellos ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>6</sup>, especialmente en los pacientes que necesitan ventilación asistida<sup>7</sup>. La mortalidad a medio y largo plazo es elevada, con cifras del 8% a los 90 días, 21% al año y 36% a los 5 años<sup>8</sup>.

### Etiología

Los hallazgos etiológicos más frecuentes en los pacientes ambulatorios y hospitalizados se muestran en la tabla 1, si bien en un gran número de casos el patógeno causal es desconocido. El más frecuente en todas las series y en todos los ámbitos es el *Streptococcus pneumoniae*<sup>9</sup>. La frecuencia del hallazgo de *Mycoplasma pneumoniae* puede depender de si el estudio se ha efectuado o no en años epidémicos. En los pacientes ingresados en ICU, son frecuentes *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp. y neumococo resistente<sup>10</sup>. Los bacilos entéricos gramnegativos (*BEGN*), *Chlamydomphila psittaci* y *Coxiella burnetii* son causas poco comunes de NAC. La incidencia de infecciones polimicrobinas varía del 5,7 al 13%, dependiendo del tipo de estudio y de la intensidad de la búsqueda de los agentes causales<sup>11</sup> (tabla 1).

### Etiología en pacientes ancianos

Aunque en los diferentes estudios las definiciones de pacientes ancianos o de edad avanzada no son homogéneas, en general, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp. y *BEGN* son menos frecuentes en la población añosa. Por el contrario, *Haemophilus influenzae* y los episodios de neumonía adquiridos por aspiración se han descrito con mayor frecuencia en esta población<sup>12</sup>.

### Etiología en pacientes con EPOC

Las infecciones por *H. influenzae* y *Moxarella catarrhalis*, así como las bacteriemias por neumococo son más frecuentes en pacientes con EPOC. En estudios españoles, se ha descrito tanto una distribución etiológica similar a la de la población en general, como un aumento de infecciones causadas por *S. pneumoniae*, enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa* e infecciones mixtas<sup>13</sup>.

**Tabla 1**  
Distribución de las posibles etiologías en la NAC\*

Microorganismo	Comunidad, %	Hospital, %	UCI, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	25	17
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16	6	
Virus	15	10	4
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	12	3	
<i>Legionella</i> spp.	2	3	10
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	5	3
Bacilos gramnegativos			5
<i>Staphylococcus aureus</i>			5
No identificados	44	37	41

\* Modificado de Marrie et al<sup>9</sup>.

### Etiología en personas ingresadas en residencias de la tercera edad

En un estudio español de NAC, concretamente de *healthcare-associated pneumonia* (HCAP, 'neumonía asociada a cuidados de la salud') que incluía un 25,4% de pacientes ingresados en residencias se ha descrito una mayor incidencia de de neumonía por aspiración, *H. influenzae*, *BEGN* y *S. aureus*, así como una frecuencia menor de *Legionella* spp. y casos sin diagnóstico etiológico<sup>14</sup>. Sin embargo, en un estudio prospectivo de cohortes realizado en el Reino Unido que comparaba pacientes con neumonía adquirida en residencias y pacientes mayores de 65 años, no se observaron diferencias etiológicas<sup>15</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La sintomatología de la NAC es inespecífica y su diagnóstico se basa en un conjunto de signos y síntomas relacionadas con una infección de vías respiratorias bajas y afectación del estado general, incluyendo fiebre (>38 °C), tos, expectoración, dolor torácico, disnea o taquipnea, y signos de ocupación del espacio alveolar. En los ancianos, no es infrecuente la ausencia de fiebre y la aparición de confusión y empeoramiento de enfermedades subyacentes.

En general no existe ninguna característica, signo clínico, o combinación de ellos, que permita deducir una determinada etiología o diferenciar la NAC de otras infecciones de vías aéreas bajas con suficiente fiabilidad. Sin embargo, la infección por *S. pneumoniae* es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades subyacentes o con un comienzo súbito, fiebre alta y dolor torácico de características pleuríticas. Del mismo modo, las bacteriemias en las NAC neumocócicas se produce con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino, consumidores de alcohol, pacientes con diabetes mellitus, EPOC y en aquellos que presentan tos no productiva. La NAC causada por *L. pneumophila* es más común en pacientes jóvenes, fumadores, sin comorbilidades asociadas y que presenten síntomas de diarrea, signos de infección grave y afectación neurológica multisistémica. La hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria también se han relacionado con este microorganismo. Por otra parte, la NAC causada por *M. pneumoniae* es más frecuente en pacientes jóvenes, siendo menos habitual la afectación multisistémica y más común que los pacientes hayan sido tratados con antibióticos antes del diagnóstico de NAC. Las neumonías víricas están descritas con elevada frecuencia en pacientes con fallo cardíaco congestivo.

### Pruebas de laboratorio

La comprobación de la saturación de oxígeno, el hemograma y la bioquímica elemental incluyendo el examen de la función renal, función hepática y electrolitos son recomendables en pacientes con NAC porque informan sobre el estado del paciente y contribuyen a su clasificación en diferentes escalas pronósticas.

### Radiología torácica

La presencia de un infiltrado en la radiografía de tórax en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con NAC es el patrón oro para el diagnóstico de esta enfermedad. Debido a que las manifestaciones clínicas de la NAC son inespecíficas, la radiografía de tórax es obligada para establecer su diagnóstico, localización, extensión, posibles complicaciones (derrame pleural o cavitación), existencia de enfermedades pulmonares asociadas,

otros posibles diagnósticos alternativos y también para confirmar su evolución hacia la progresión o la curación. La afectación bilateral, o de dos o más lóbulos y la existencia de derrame pleural son indicadores de gravedad, sobre todo el derrame pleural bilateral, ya sea por la propia neumonía o por insuficiencia cardiaca asociada.

Asimismo, no existen signos radiológicos característicos que permitan determinar el microorganismo causal. La tomografía computarizada (TC) torácica no suele aportar nueva información, pero puede ser útil en casos de duda o como ayuda para el tratamiento de las complicaciones pleurales.

La curación clínica precede a la resolución radiológica y esta es más lenta en los pacientes de edad avanzada. Puede observarse un empeoramiento radiológico tras el ingreso hospitalario, siendo este hecho más frecuente en pacientes con infección por *Legionella* spp., neumonía neumocócica bacteriémica y en ancianos.

### Evaluación inicial de la gravedad y escalas pronósticas

La evaluación inicial de la gravedad del paciente con NAC es clave para establecer el tratamiento y la ubicación más apropiada para su cuidado. Si se ha optado por la hospitalización, hay que identificar precozmente no tan solo a los pacientes más graves, sino también aquellos cuyo estado puede agravarse con rapidez a fin de decidir si deben ser tratados en la planta de hospitalización, en la UCI o en la unidad de cuidados respiratorios intermedios (UCRI). Obviamente, los mejores resultados se obtienen cuando el paciente se beneficia del nivel de cuidados propio de cada lugar para su condición individual. Un retraso en la identificación de la gravedad y, por ende, un tratamiento y cuidados subóptimos desde la llegada del paciente al hospital y su traslado a la UCI se asocia con un aumento de la mortalidad<sup>16</sup>.

El uso del juicio clínico para evaluar la gravedad de la NAC depende de la experiencia del médico responsable y puede infravalorar o sobrestimar la gravedad del proceso. Para solventar este problema se han desarrollado escalas pronósticas de gravedad, cuyo propósito es clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de la probabilidad de fallecer a los 30 días o de la de precisar un tratamiento más agresivo, como ventilación asistida o administración de fármacos vasopresores. Las escalas pronósticas más conocidas y útiles son el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>17</sup> y el CURB65<sup>18</sup>, acrónimo de Confusion (confusión), Urea (urea, > 7 mmol/l), Respiratory rate (frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones/min), Blood pressure (presión arterial diastólica  $\leq 60$  mmHg o sistólica < 90 mmHg) y age  $\geq 65$  years (edad  $\geq 65$  años).

Para el cálculo del PSI se utilizan 20 variables de forma ponderada que incluyen la edad, sexo, comorbilidades, signos vitales y alteraciones analíticas y radiológicas. Según la puntuación total se estratifica a los pacientes en 5 clases (I-V) o categorías en función del riesgo de mortalidad a los 30 días. Las clases I-III corresponden a pacientes con NAC leve (riesgo de muerte bajo, entre 0,1-2,8%), la clase IV a pacientes con riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 8,2-9,3%) y la clase V a pacientes con riesgo elevado (riesgo de muerte entre 27-31%). Se recomienda tratamiento ambulatorio en las clases I-II, salvo que exista hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg o saturación de oxígeno < 90%), observación en unidades de corte estancia en la clase III e ingreso hospitalario en las clases IV-V.

La *British Thoracic Society* desarrolló inicialmente el CURB<sup>19</sup> y posteriormente Lim et al<sup>18</sup> lo rediseñaron incorporando la edad y modificaron ligeramente el acrónimo inicial sustituyéndolo por CURB65. El cálculo de la puntuación final se realiza sumando un punto por cada variable presente, con un rango entre 0 y 5 puntos. Esta escala estratifica a los pacientes en tres grupos o clases de

riesgo: 0 a 1 bajo riesgo (mortalidad 1,5%), 2 riesgo intermedio (mortalidad 9,2%) y 3 a 5 alto riesgo (mortalidad 22%). Se recomienda el ingreso hospitalario cuando la puntuación es > 1, sobre todo si existen otros factores asociados de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar en la radiografía de tórax.

Una vez decidido el ingreso hospitalario sería conveniente diferenciar a los pacientes que requieren tratamiento en la UCI o UCRI de aquéllos en los que la hospitalización convencional es suficiente. Es difícil establecer criterios homogéneos para el ingreso en la UCI y, de hecho, existe una gran variación en el porcentaje de pacientes ingresados en los servicios de medicina intensiva entre los distintos hospitales (4 y 17%)<sup>20</sup>. Esta variabilidad responde en parte a que la decisión de admitir a un paciente en la UCI depende del juicio clínico del médico responsable y está estrechamente relacionada con las prácticas locales.

En un esfuerzo para predecir mejor qué pacientes deben ser tratados en la UCI, la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA)<sup>21</sup> ha elaborado una nueva escala de gravedad, que incluye 2 criterios mayores (ventilación mecánica invasiva y shock séptico con necesidad de fármacos vasopresores) y 8 criterios menores (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  mmHg; infiltrado multilobar en la radiografía de tórax; confusión/desorientación; uremia > 20 mg/dl; leucopenia [ $< 4.000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>]; trombopenia [ $< 100.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>]; hipotermia [ $< 36^\circ\text{C}$ ] e hipotensión requiriendo fluidoterapia agresiva). La presencia de un criterio mayor o al menos tres criterios menores indicará la necesidad de ingreso en UCI o en unidades de alto nivel de monitorización. Aunque la capacidad predictiva de este instrumento para identificar las neumonías graves y las de ingreso en UCI ha sido validada<sup>22</sup>, la obiedad de los criterios mayores limita su operatividad.

En un nuevo intento de evitar la variabilidad en los criterios de ingreso en la UCI de los pacientes con NAC, Charles et al<sup>23</sup> han desarrollado recientemente una escala de gravedad enfocada únicamente a la predicción de la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo. Esta escala, denominada SMART-COP por las iniciales en inglés de las variables que la componen, consta de 8 variables clínicas y analíticas con diferentes puntos de corte en función de la edad. A cada una de las 8 variables se le otorga una puntuación (presión sistólica baja, 2 puntos; afectación multilobar, 1 punto; albúmina baja, 1 punto; frecuencia respiratoria alta, 2 puntos; taquicardia, 1 punto; confusión, 1 punto; oxigenación baja, 2 puntos; pH bajo, 2 puntos). De acuerdo con el SMART-COP, los pacientes se estratifican en 4 grupos de riesgo en función de la necesidad de soporte intensivo: de 0 a 2 puntos, riesgo bajo; de 3 a 4 puntos, riesgo moderado; de 5 a 6 puntos, riesgo elevado; superior a 6 puntos, riesgo muy elevado.

También se ha propuesto la escala de gravedad denominada *Severity Community Acquired Pneumonia* (SCAP)<sup>24</sup> para predecir la mortalidad durante el ingreso hospitalario y/o la necesidad de ventilación mecánica y/o la aparición shock séptico. Esta escala utiliza de forma ponderada 8 variables: pH arterial < 7,3; presión sistólica < 90 mmHg; confusión o estado mental alterado; frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min; urea > 30 mg/dl;  $\text{PaO}_2 < 54$  mmHg o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  mmHg; edad  $\geq 80$  años y afectación multilobar en la radiografía de tórax, agrupándose en 2 variables mayores y 6 variables menores. Según la puntuación total se puede estratificar a los pacientes en los 5 grupos o clases de riesgo siguientes: riesgo bajo, clases 0-1 (0 a 9 puntos); riesgo intermedio, clase 2 (10 a 19 puntos); riesgo elevado, clases 3-4 (> 20 puntos).

Estos dos últimos modelos (SMART-COP y SCAP) que predicen el ingreso en UCI o el desarrollo de eventos adversos graves (ventilación mecánica, shock y/o fallecimiento) que podrían justificar el tratamiento en la UCI precisan ser validados en diferentes cohortes y en diferentes ámbitos geográficos.

### Estrategias para evaluar la gravedad de la NAC

La estrategia a utilizar para evaluar la gravedad de un paciente con NAC tiene que poder responder a dos aspectos básicos: a) la toma de la decisión respecto al ingreso hospitalario, y b) si procede la hospitalización, la ubicación adecuada. Es muy importante entender que cualquier escala de gravedad representa una ayuda complementaria al juicio clínico, que es en definitiva el que permite individualizar y poner en su justa perspectiva la rigidez de las reglas de predicción, ponderar el efecto de circunstancias adicionales (p.ej. grado de estabilidad de posibles enfermedades) y considerar, además, los aspectos personales y condicionamientos sociales de cada paciente. En los casos más graves, el juicio clínico del médico debe racionalizar el uso de una escala pronóstica adicional dirigida a identificar el perfil de aquellos pacientes susceptibles de ser ubicados en unidades de críticos.

### Decisión de ingreso en el hospital

Después de haber establecido el diagnóstico de NAC, la primera decisión se refiere a si el paciente debe ser hospitalizado o no. Aproximadamente el 75% de los pacientes con NAC son evaluados y tratados inicialmente en los servicios de urgencia de los hospitales, habitualmente sometidos a una intensa actividad asistencial. Por ello, a la hora de escoger una escala de gravedad es preciso valorar tanto su potencia predictiva como su operatividad, es decir, que resulte fácil de memorizar y sencilla de aplicar.

El PSI y el CURB65 son las escalas de gravedad más robustas, validadas y recomendadas, habiéndose demostrado que poseen una capacidad similar para discriminar a los pacientes con respecto al riesgo de fallecer a los 30 días<sup>25,26</sup>. Evidentemente, ambas escalas tienen limitaciones en su capacidad predictiva y la clasificación que establecen de los pacientes en grupos de riesgo no es perfecta. En ocasiones, el PSI puede infravalorar la gravedad de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes sin enfermedades concomitantes, probablemente por el peso asignado a la edad y a la comorbilidad. El CURB65, por su parte, tiene el inconveniente de no haber sido validado en pacientes de más de 65 años de edad, lo que limita su utilización en esta población. Tampoco valora la saturación arterial de oxígeno que es un signo vital importante que por sí solo puede conllevar a la instauración de oxigenoterapia suplementaria, así como la necesidad de ingreso hospitalario. La verdadera diferencia entre ambas escalas viene dada por la dificultad de su aplicación en la clínica diaria. El PSI utiliza 20 variables con diferentes ponderaciones y es casi imposible de memorizar. Su aplicación práctica precisa el uso de herramientas informáticas, más o menos sofisticadas, que tras introducir de manera guiada las correspondientes variables asignen automáticamente la clase de riesgo. La ventaja del CURB65 es evidente, por tratarse de una escala muy simple, fácil de memorizar y de usar.

La facilidad para aplicar las escalas de gravedad es fundamental a nivel de atención primaria. En este sentido se precisa, además de sencillez de su aplicación, que no se incorporen variables analíticas, dada su posible falta de disponibilidad en este medio. Por ello, la escala de gravedad más idónea es el CRB65<sup>18</sup>, una variante reducida del CURB65 en la que se ha eliminado la variable «urea» y que ha demostrado una excelente capacidad para agrupar a los pacientes en grupos de riesgo en función de la mortalidad<sup>27</sup>. Se pondera 1 punto por variable, de tal forma que los pacientes con  $\geq 1$  deberían ser remitidos al hospital para completar su evaluación. Si se dispone de radiografía de tórax y de pulsioximetría, la presencia de afectación radiológica multilobar

y/o bilateral o de una saturación de oxígeno  $< 92\%$  también serían criterios para remitir el paciente al hospital.

### Ubicación en el hospital del paciente con NAC

Si bien tanto el PSI como el CURB65 son útiles para valorar el riesgo de muerte, ninguna de ellas fue diseñada para evaluar la necesidad de ingreso en la UCI. En cambio, los sistemas SMART-COP<sup>23</sup>, ATS/IDSA<sup>21</sup> o SCAP<sup>24</sup> son apropiados para identificar precozmente a los pacientes candidatos de precisar soporte inotrópico y/o ventilatorio y/o ingreso en la UCI. No obstante, conviene señalar que la interpretación de estos modelos debe hacerse con precaución por la falta de suficientes estudios de validación externa y porque su implementación tampoco ha demostrado que mejore los resultados. Asimismo, su aplicación puede ser laboriosa, sobre todo si se tiene en cuenta la carga asistencial de los servicios de urgencias hospitalarios donde deben utilizarse con frecuencia.

En la práctica, se tendría proceder del siguiente modo: una vez diagnosticado un paciente de NAC se debe aplicar rápidamente el PSI<sup>17</sup> (imprescindible una herramienta informática de apoyo) o el CURB65<sup>18</sup> para la toma de decisión del ingreso en el hospital. El médico responsable utilizará la información que le facilitan las escalas pronósticas como complemento a su juicio clínico. Si procede la hospitalización y la gravedad del caso lo requiere, el médico podría inclinarse por hacer una evaluación más específica utilizando una segunda escala (muy recomendable con el apoyo de una herramienta informática), lo que permitiría ubicar al paciente rápida y adecuadamente en función de los cuidados necesarios. La falta de experiencia de los médicos en periodo de formación que atienden a pacientes con NAC podría suplirse, en parte, con el uso de herramientas informáticas que facilitarían la clasificación consecutiva o simultánea con dos escalas pronósticas y dieran la alarma al sobrepasar una determinada puntuación.

### Marcadores biológicos de gravedad de la NAC

Las escalas citadas no tienen en cuenta los mecanismos de la respuesta inflamatoria, por lo que la el papel de los biomarcadores de la respuesta inflamatoria y su correlación con la gravedad de la infección está siendo objeto de creciente interés. Los biomarcadores vinculados a la mortalidad de la NAC más estudiados son la proteína-C reactiva y la procalcitonina<sup>28</sup>, aunque también se investigan otros biomarcadores, tales como la pro-adrenomedulina, neopterinina, coceptina y pro-péptido natriurético atrial (pro-ANP). Su aplicación aislada no aporta ventajas sobre las escalas pronósticas habituales, pero el uso conjunto de las escalas pronósticas y biomarcadores se vislumbra como una herramienta útil<sup>29</sup>. Con independencia de que se necesitan más estudios de validación que confirmen el papel de los biomarcadores en las escalas pronósticas, hay que tener en cuenta que, de momento, el coste de su determinación puede ser elevado y el resultado no siempre es inmediato.

### Diagnóstico microbiológico

Un diagnóstico microbiológico precoz, rápido y fiable es esencial para instaurar un tratamiento antimicrobiano inicial adecuado, el cual es indispensable para disminuir la elevada tasa de mortalidad de la NAC. Sin embargo, a pesar del uso de técnicas diagnósticas adecuadas, solo en un 50% de los casos se logra establecer el diagnóstico etiológico<sup>21</sup>. Por otra parte, en un número variable de casos la etiología puede ser mixta<sup>30</sup> y tampoco existe ningún patrón epidemiológico, clínico o

radiológico suficientemente específico de determinadas etiologías. El diagnóstico causal es necesario en caso de gravedad o cuando su conocimiento puede implicar una modificación del tratamiento, pudiendo obviarse en las formas leves. Es decir, cuanto más comprometido sea el estado del paciente y cuando existan factores de riesgo y epidemiológicos que sugieran etiologías infrecuentes, más amplio deberá ser el estudio microbiológico. Asimismo, en caso de resolución lenta o falta de respuesta al tratamiento, la reevaluación será más compleja en ausencia de estudios microbiológicos previos. Aunque *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente, la variación geográfica en el porcentaje de resistencia y la posibilidad de alergia a beta-lactámicos hace conveniente el aislamiento en cultivo y estudio de sensibilidad. Desde un punto de vista epidemiológico, también se precisa la determinación de los serotipos más frecuentes en cada área para el diseño de vacunas.

El diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior presenta importantes limitaciones debido a su baja rentabilidad y a la dificultad de obtener muestras de calidad adecuada. La interpretación de los hallazgos en muestras inadecuadas puede inducir a diagnósticos y tratamientos erróneos. En el caso de patógenos que pueden formar parte de la flora comensal, como *S. pneumoniae*, el diagnóstico etiológico de certeza requerirá su aislamiento en muestras no contaminadas, como sangre, líquido pleural o tejido pulmonar, o la detección de antígeno en orina. Cuando el aislamiento y/o detección del antígeno se realiza en muestras respiratorias obtenidas por técnicas no invasivas, se establece un diagnóstico etiológico de probabilidad. Las nuevas técnicas de detección de antígenos bacterianos o la amplificación de ácidos nucleicos permiten la detección del agente causal de forma más rápida y sensible, especialmente para aquellos patógenos difíciles de cultivar. El aislamiento de patógenos primarios como *L. pneumophila* o *Mycobacterium tuberculosis* tiene valor incluso en muestras de mala calidad.

#### Hemocultivo

La práctica de hemocultivos es necesaria en el diagnóstico de la neumonía grave y para efectuar un diagnóstico de certeza de la neumonía neumocócica bacteriémica o neumonía por *H. influenzae*, así como para poder realizar el estudio de sensibilidad *in vitro*. El hemocultivo debe realizarse mediante venopunción aséptica en dos extracciones diferentes, con cultivos en medios aerobio y anaerobio, dado que no es infrecuente la lisis del neumococo, pudiéndose aislar en este caso más fácilmente en condiciones anaerobias, además de la presencia en sangre de microorganismos anaerobios en la neumonía aspirativa. Los hemocultivos son positivos en menos del 20% de los casos<sup>31</sup> y en pacientes inmunocompetentes su utilidad es limitada<sup>32</sup>. El hemocultivo es especialmente importante en pacientes con enfermedades crónicas o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que en estos subgrupos la incidencia de bacteriemia es más elevada. La NAC es la causa de la mayoría de bacteriemias neumocócicas en el adulto. Los pacientes con neumonía grave tienen también mayores posibilidades de estar infectados, además de por *S. pneumoniae*, por otros patógenos tales como *S. aureus* o bacilos gramnegativos. Deben cursarse también nuevos hemocultivos en caso de fracaso terapéutico o progresión de la neumonía, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

#### Líquido pleural

Cuando existe derrame pleural se aconseja la toracocentesis y cultivo aerobio y anaerobio del líquido obtenido, ya que el

desarrollo de empiema es uno de los principales factores asociados a mala evolución de la NAC<sup>33</sup>. *S. pneumoniae* es el microorganismo aislado con más frecuencia, sobre todo cuando la infección está causada por determinados serotipos como el serotipo 1<sup>34</sup>, seguido de *H. influenzae* y bacterias piógenas como *Streptococcus pyogenes* o *S. aureus*. En muestras de líquido pleural, también está indicada la detección de antígeno (p.ej. si el paciente ya está siendo tratado con antibióticos) o incluso la detección de ácidos nucleicos<sup>35</sup>, en ambos casos con una sensibilidad del 80% y especificidad superior al 90%<sup>36</sup>. No hay que olvidar la posibilidad de pleuritis tuberculosa que puede confundirse con un derrame paraneumónico.

#### Espuito

El esputo es la muestra respiratoria que se obtiene con mayor frecuencia, aunque también es la más problemática en su interpretación, ya que presenta una sensibilidad baja debido a la pérdida de bacterias por retraso en el procesamiento, presencia de agentes etiológicos difíciles de cultivar y, sobre todo, por su contaminación con la microbiota orofaríngea. Además, la interpretación de los resultados después del inicio del tratamiento antibiótico debe ser muy cautelosa. Es necesario el cribado microscópico de la calidad de la muestra por criterios celulares a fin de seleccionar como esputo de buena calidad aquellas muestras con menos de 10 células epiteliales por campo de 100 × y más de 25 leucocitos/campo de 100 ×. Cuando la calidad del esputo es adecuada y el procesamiento rápido, la visualización de una morfología bacteriana predominante en la tinción de Gram (p.ej. diplococos grampositivos) sugiere un diagnóstico probable de neumonía neumocócica. El aislamiento en cultivo de esputo se considera un diagnóstico de probabilidad, ya que la colonización de la orofaringe por neumococo es muy frecuente en niños menores de 2 años y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Otros microorganismos que pueden observarse de forma predominante en la tinción de Gram, y aislarse en cultivo son *H. influenzae* y *M. catarrhalis*; en este caso, el diagnóstico también es de presunción porque estos microorganismos pueden colonizar las vías respiratorias especialmente en pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, cuando estos microorganismos predominan en la muestra clínica está indicado el antibiograma para ajustar el tratamiento.

Asimismo, el aislamiento de patógenos primarios como *L. pneumophila* o *M. tuberculosis* se considera un diagnóstico de seguridad, incluso en esputos de mala calidad. El aislamiento de *Legionella* requiere medios específicos, es poco sensible y lento, pero sigue estando indicado cuando sea posible, ya que la detección de antígeno en orina permite identificar con mayor sensibilidad el serogrupo 1 de *L. pneumophila*. También resulta de interés para identificar las fuentes ambientales de contagio. El cultivo y aislamiento de *M. pneumoniae* y *Chlamydomphila* es poco sensible, difícil y lento, por lo que se recomiendan técnicas alternativas. Las neumonías por enterobacterias (p.ej. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores son más frecuentemente nosocomiales, pero pueden ser causa de NAC en determinados grupos de pacientes, como aquellos con inmunodepresión y enfermedades crónicas (diabetes, EPOC), así como en casos de hospitalización previa, y su aislamiento predominante en un esputo de buena calidad puede tener valor clínico.

Debe prestarse atención al aumento de neumonía necrotizante grave por *S. aureus* resistente a la meticilina que ha tenido lugar especialmente en el continente americano y con menor frecuencia en Europa<sup>37</sup>. Por otro lado, en un 10-15% de los casos, la NAC es secundaria a aspiración en pacientes con factores de riesgo

(alteración de la consciencia, de la deglución y boca séptica). En este caso no es necesario el cultivo porque los agentes causales y su sensibilidad son predecibles. La búsqueda de *Nocardia* spp. mediante medios selectivos e incubación prolongada está indicada en pacientes con enfermedad de base y/o tratamiento inmunodepresor que desarrollan una neumonía, con tendencia a la formación de abscesos necrosantes y cavitación. En este caso la tinción de Gram puede ser diagnóstica.

#### Muestras obtenidas mediante técnicas broncoscópicas

La obtención de muestras representativas del tracto respiratorio inferior, correspondientes a la vía aérea o al segmento pulmonar radiológicamente afecto sin contaminación con flora de la orofaringe, está indicada especialmente en el diagnóstico de la neumonía nosocomial y en el paciente inmunodeprimido. En la NAC estaría indicada en caso de gravedad o de fracaso terapéutico. El tipo de muestra más adecuado varía según la sospecha diagnóstica y la localización de la lesión. El cultivo se realiza de forma cuantitativa (diluciones seriadas o siembra con asa calibrada) porque la concentración de bacterias es al menos de  $10^5$  unidades formadoras de colonias (ufc)/ml en las vías inferiores, mientras que las bacterias colonizadoras están presentes en menor cantidad. En el caso del cepillado bronquial, dado que se recoge entre 0,01 y 0,001 ml de secreciones, el aislamiento de más de  $10^3$  ufc/ml en la muestra depositada en 1 ml de suero fisiológico representa dicha cantidad. En el lavado broncoalveolar crecimientos superiores a  $10^4$  ufc/ml se consideran significativos, ya que se parte de secreciones alveolares diluidas en 10 a 100 ml de suero fisiológico. Los puntos de corte deben interpretarse con precaución, sobre todo si el paciente ya está recibiendo tratamiento antibiótico, siendo una excepción el aislamiento de patógenos primarios. Los microorganismos aislados que puedan formar parte de la flora comensal o colonización se consideran como diagnóstico de presunción, aunque de alta evidencia en presencia de neumonía. El lavado broncoalveolar también es la técnica de elección para la búsqueda de *Pneumocystis jirovecii* y de citomegalovirus en enfermos inmunodeprimidos. En casos seleccionados se puede realizar biopsia transbronquial mediante el broncoscopio, evitando técnicas más invasivas como la punción aspiración con aguja fina transtorácica que se reservan para los cuadros más graves en los que no ha sido posible hacer el diagnóstico.

#### Orina

En el caso de infección por *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, las pruebas de antigenuria permiten detectar la excreción renal de antígenos microbianos. Con respecto al antígeno neumocócico, se puede utilizar la contrainmunolectroforesis (CIE) que detecta el polisacárido capsular y la inmunocromatografía que identifica el polisacárido C, con una sensibilidad del 80%<sup>38</sup>. En pacientes con colonización bronquial como ocurre en la EPOC y en niños menores de 2 años, puede detectarse polisacárido C en orina sin que el neumococo sea el agente causal de la infección respiratoria, por lo que se recomienda realizar CIE en estos pacientes<sup>39</sup>. Además, debe considerarse la persistencia de la excreción de antígeno urinario asociada a episodios anteriores de neumonía o exacerbación de la EPOC<sup>40</sup>. La antigenuria de *Legionella* se ha convertido en el método diagnóstico de referencia, siendo fundamental el tratamiento térmico de la orina y la concentración para incrementar su sensibilidad hasta valores del 80%, con especificidad del 100%<sup>41</sup>. Se recomienda su realización cuando el contexto epidemiológico sugiera este diagnóstico, en las

neumonías graves y en las que no responden a tratamiento inicial con antibióticos beta-lactámicos.

#### Serología

La serología está indicada para el diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae* y por *Chlamydomphila pneumoniae* (título elevado de anticuerpos IgM en el suero de la fase aguda y/o seroconversión del título de anticuerpos IgG en el suero de la fase de convalecencia), especialmente en pacientes jóvenes. Los principales inconvenientes son que los adultos pueden no presentar elevación de IgM después de reinfecciones repetidas y que existe una alta prevalencia de anticuerpos frente a *C. pneumoniae* en la población general. Cuando por el contexto epidemiológico se sospecha infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q) o *Francisella tularensis* (tularemia) y en caso de que no se haya podido establecer el diagnóstico de *L. pneumophila* por otras técnicas, la serología es la técnica de elección.

#### Técnicas de biología molecular

Las técnicas de biología molecular están indicadas en neumonías graves en las que no se ha logrado establecer el diagnóstico etiológico por los medios habituales y en centros con la infraestructura y la experiencia técnica necesaria. La detección de DNA neumocócico por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de utilidad en muestras de líquido pleural, mientras que en muestras de sangre la sensibilidad es baja<sup>42</sup>. Las técnicas comercializadas de PCR en tiempo real para la detección de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en muestras de aspirado nasofaríngeo poseen una importancia superioridad diagnóstica frente al cultivo o la serología. En determinados periodos epidémicos está indicada la detección de virus respiratorios como el virus de la gripe, preferentemente en aspirado nasofaríngeo. En este caso, las técnicas rápidas de inmunofluorescencia y de inmunocromatografía pueden tener una elevada especificidad (90-95%), lo que permite instaurar el tratamiento de forma precoz, aunque la sensibilidad es variable (20-65%) en función de la calidad de la muestra y la carga viral<sup>43</sup>. La sensibilidad mejora sustancialmente con una selección adecuada de los pacientes, así como durante los periodos de prevalencia más elevada<sup>44</sup>. Las técnicas de biología molecular tienen mayor sensibilidad, además de permitir la identificación del subtipo, por ejemplo influenza A H1N12009, aunque el patrón oro sigue siendo el cultivo viral.

#### Marcadores de inflamación

En las neumonías que requieren hospitalización, la determinación de marcadores de inflamación (proteína C-reactiva, procalcitonina) constituye un complemento para la orientación del diagnóstico etiológico, así como para la estratificación de la gravedad de la NAC y en el seguimiento de la evolución del paciente<sup>45</sup>.

Por último, en la tabla 2 se resumen las técnicas microbiológicas aplicables para el diagnóstico etiológico en los pacientes con NAC.

#### Tratamiento antimicrobiano de la NAC

Por el momento y hasta que no se disponga de medios diagnósticos rápidos y con una sensibilidad y especificidad del 100%, el tratamiento inicial de la NAC es empírico en la mayoría de pacientes. Los resultados de estudios prospectivos aleatorizados que han comparado el tratamiento antimicrobiano empírico

**Tabla 2**

Técnicas microbiológicas a efectuar en el paciente con NAC

<i>Paciente con NAC tratado ambulatoriamente</i>	Ninguna técnica diagnóstica, a menos que haya sospecha de patógenos infrecuentes por evidencia epidemiológica
<i>Paciente con NAC que ingresa en el hospital</i>	Hemocultivos (aerobios y anaerobio) Líquido pleural (Gram, cultivos aerobios y anaerobio; valorar la detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular) Detección de antígeno <i>Legionella</i> y neumococo en orina Espujo de buena calidad (Gram y cultivo) Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y está indicado el tratamiento
<i>Paciente con NAC que ingresa en la UCI</i>	Hemocultivos (aerobios y anaerobio) Líquido pleural (Gram, cultivos aerobios y anaerobio; valorar la detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular) Detección de antígeno <i>Legionella</i> y neumococo en orina Muestra respiratoria (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, catéter telescopado; según localización y sospecha clínica: Gram y cultivo, valorar detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular) Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y está indicado el tratamiento
<i>Paciente con NAC que no responden al tratamiento o sospecha clínica y epidemiológica de patógenos infrecuentes</i>	Tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo micobacterias en muestras respiratorias y líquido pleural (valorar técnicas de biología molecular) Cultivo micológico y actinomicetales. Tinción de Giemsa, tinción de Kinyoun Nuevos hemocultivos Nueva muestra respiratoria invasiva (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar y/o catéter telescopado) para cultivos convencionales y especiales Serología según sospecha clínica Técnicas de biología molecular según sospecha clínica (neumococo si la muestra se obtiene después del inicio del tratamiento antibiótico, micobacterias, virus respiratorios)

con el tratamiento dirigido basado en los resultados de pruebas rápidas (antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) no han demostrado diferencias en la evolución de los pacientes<sup>46</sup>. En general, la elección del tratamiento empírico se fundamenta en los microorganismos que causan NAC y en los patrones locales de susceptibilidad antibiótica a dichos microorganismos. La decisión del tipo de tratamiento antibiótico depende de la gravedad de la NAC y de los factores de riesgo del paciente<sup>21,47,48</sup>. La aplicación de escalas pronósticas, como el PSI<sup>17</sup> y el CURB65<sup>18</sup>, han sistematizado la decisión de ingreso en el hospital. Aunque también existen criterios para el ingreso en UCI aceptablemente sensibles y específicos, no se utilizan sistemáticamente<sup>21</sup>. Además la decisión de ingreso en un servicio de medicina intensiva depende de los recursos, prioridades y disponibilidades de cada hospital.

#### Tratamiento ambulatorio

En el caso de los pacientes con NAC que no requieren ingreso hospitalario y pueden ser tratados ambulatoriamente, el tratamiento antimicrobiano debe cubrir las etiologías principales, es decir, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*. Conviene tener presente que en España, las resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos son alrededor de un 25%<sup>49</sup> y existe evidencia clínica de fracasos terapéuticos cuando la neumonía neumocócica comprobada se trata únicamente con macrólidos<sup>50</sup>. Por otra parte, aunque las resistencias de *S. pneumoniae* han ido disminuyendo con el tiempo y los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CIM) se han modificado al alza, es aconsejable administrar dosis elevadas de penicilinas o beta-lactámicos que permitan alcanzar niveles séricos de antibióticos que actúen eficazmente en caso de resistencias de nivel intermedio<sup>21,47–49</sup>.

Hechas estas consideraciones, los estudios clínicos demuestran claramente que la administración de un beta-lactámico más un macrólido o una quinolona sola tienen la misma eficacia clínica<sup>21</sup>. Por lo tanto, debería recomendarse la asociación de amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico más azitromicina o claritromicina, o bien levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia. El uso

de una cefalosporina oral (cefditoren) sería una alternativa para asociar a los macrólidos. En las anteriores recomendaciones de la SEPAR<sup>49</sup> también se aconsejaba la telitromicina en monoterapia. Sin embargo, este antibiótico ha caído en desuso, especialmente por su toxicidad hepática y, por ello, se ha eliminado de la lista de antibióticos recomendados.

#### Tratamiento en pacientes con NAC que precisan ingreso en una sala de hospitalización

La mayoría de pacientes ingresados en el hospital cumplen criterios adecuados de hospitalización según las escalas PSI<sup>17</sup> o CRB65<sup>18</sup>, pero siempre hay un porcentaje de los pacientes en los que por diversas razones se ha decidido el ingreso hospitalario cuando podrían haber sido tratados ambulatoriamente. En aras a las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano, se considera que todos los pacientes cumplen teóricamente los criterios de ingreso para este grupo. Asimismo, puede haber pacientes que cumplan criterios de ingreso en UCI y estén hospitalizados en una planta convencional. Dado que en este caso se podrían beneficiar de una terapia antibiótica más agresiva es aconsejable administrar una combinación de antibióticos en lugar de monoterapia.

Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha en este grupo de pacientes no demuestran diferencias en la eficacia clínica al comparar la combinación de un agente beta-lactámico con un macrólido frente a una quinolona en monoterapia<sup>21,49,51</sup>. Sin embargo, los estudios publicados incluyen pocos pacientes de la clase de riesgo v de la escala PSI que son los que presentan una mayor mortalidad y un mayor porcentaje de falta de respuesta<sup>51</sup>. Por lo tanto, la evidencia científica respecto a la eficacia de un antibiótico beta-lactámico asociado a un macrólido frente a una quinolona es limitada. Así pues, para los pacientes con NAC que ingresan en una sala de hospitalización, el tratamiento empírico recomendable sería el siguiente: a) administración de una quinolona en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino por vía oral o intravenosa), o b) combinación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-clavulanato con un macrólido.

### Tratamiento en pacientes con NAC que precisan ingreso en la UCI

En general esta población representa un 10% de los pacientes hospitalizados con NAC y, al igual que en el caso anterior, no es infrecuente que algunos pacientes en los que no se requiere tratamiento en la UCI sean ingresados en los servicios de medicina intensiva. En cualquier caso, estos pacientes deben ser tratados siguiendo las recomendaciones que atañen a los que verdaderamente requieren ingreso en la UCI. Además, los resultados de estudios retrospectivos y prospectivos<sup>52-54</sup> indican que la administración de una combinación de antibióticos, concretamente un beta-lactámico con un macrólido, disminuye la mortalidad. Las poblaciones estudiadas han sido mayoritariamente pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, sepsis y shock séptico, de modo que parecería prudente aconsejar prioritariamente la asociación de un beta-lactámico con un macrólido. De hecho las últimas guías de la *British Thoracic Society* ya lo aconsejan así<sup>48</sup>. En un único estudio en pacientes con NAC ingresados en UCI en el que se ha comparado la eficacia clínica de una quinolona con combinaciones de antibióticos (beta-lactámico y quinolona) no se demostraron diferencias significativas<sup>55</sup>. En dicho estudio, sin embargo, se excluyeron a los pacientes con shock séptico.

Por lo tanto, las recomendaciones de tratamiento empírico serían las siguientes: a) administrar preferiblemente un beta-lactámico por vía intravenosa (los recomendados anteriormente) asociado a un macrólido por la misma vía, y b) en caso de imposibilidad de administrar macrólidos se debería optar por la combinación de beta-lactámico más quinolona por vía intravenosa.

### Sospecha clínica de NAC causada por *P. aeruginosa*

Hasta el momento presente, se recomienda tratar a los pacientes con sospecha de infección por *P. aeruginosa* con la asociación de dos antibióticos. Recientemente, se ha observado que la incidencia de NAC por *P. aeruginosa* es inferior a lo que inicialmente se había creído<sup>56,57</sup>, por el motivo de que buena parte de estas neumonías corresponden a neumonías asociadas a cuidados de la salud (HCAP). Sin embargo, y excluyendo a esta población, aún pueden existir pacientes con neumonía grave por *P. aeruginosa* en los que, además, la mortalidad está aumentada. En los pacientes con EPOC avanzada ( $FEV_1 > 30\%$ ) o con bronquiectasias generalizadas y que hayan recibido antibióticos de forma repetida en el último año es recomendable el tratamiento antibiótico empírico para cubrir este microorganismo. Además de administrar una combinación de antibióticos, se debe cubrir a *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La combinación de un carbapenem (meropenem o imipenem) o piperacilina/tazobactam con levofloxacino es probablemente la más indicada en la actualidad, aunque existen otras posibilidades.

### Sospecha clínica de NAC causada por *S. aureus* resistente a la meticilina

En la actualidad, y muy especialmente en Estados Unidos, se han ido observando casos de NAC por cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina que poseen el factor de virulencia Panton-Valentine. En general, estos casos ocurren en pacientes jóvenes y se presentan como formas necrotizantes muy graves. Esta situación es infrecuente en Europa y en España, pero debe ser considerada en alguna ocasión. En estas circunstancias también hay proporcionar cobertura para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* y, por ello, la combinación de linezolid o vancomicina con levofloxacino es probablemente la más adecuada.

### Sospecha clínica de NAC causada por microorganismos anaerobios y neumonía aspirativa

En pacientes con boca séptica y/o antecedentes de pérdida de conciencia, el absceso pulmonar o una neumonía necrotizante pueden ser las formas de presentación de la NAC. Los microorganismos anaerobios y/o gramnegativos pueden ser los agentes causales implicados. Los anaerobios y/o gramnegativos también deben considerarse en el caso de la neumonía aspirativa de contenido gástrico. En todas estas situaciones, la recomendación es la administración empírica de amoxicilina con ácido clavulánico a dosis elevadas, ertapenem, piperacilina-tazobactam, clindamicina o moxifloxacino. La elección del antibiótico varía en función de la tolerancia y disponibilidad por vía oral, ya que será necesarios tratamientos prolongados en el caso de absceso pulmonar y de la neumonía necrotizante.

### Otros aspectos del tratamiento empírico

Con respecto a la administración de la primera dosis de antibiótico en pacientes con NAC, dos estudios retrospectivos<sup>58,59</sup> sugieren que la primera dosis administrada en las primeras 4 o 8 h de la llegada del paciente a un servicio de urgencia disminuyen la mortalidad. Estos hallazgos han sido confirmados en un estudio prospectivo de pacientes con NAC y sepsis, habiéndose observado que la mortalidad disminuía especialmente en los pacientes con NAC y shock séptico<sup>60</sup>. Estos datos han generado bastante controversia, sobre todo en los Estados Unidos donde la Sociedad de Emergencias Americana ha recomendado que no se siga registrando el tiempo hasta la administración de la primera dosis de antibiótico<sup>61</sup>.

Nuestra recomendación es muy similar a la incluida en la actualización de la *British Thoracic Society*<sup>48</sup> de modo que la primera dosis de antibiótico debe administrarse en urgencias y antes de que el paciente sea trasladado a una planta de hospitalización. En el caso del paciente ambulatorio visitado por primera vez se aconseja administrar una primera dosis de antibiótico por vía oral o intramuscular antes de ser remitido al hospital.

En referencia a la duración del tratamiento antibiótico, la pauta estándar es de 5 a 7 días. En las recomendaciones de la ATS/IDSA<sup>21</sup>, las situaciones en las que conviene prolongar el tratamiento son las siguientes: persistencia de fiebre más de 72 h, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y aparición de complicaciones extrapulmonares, como meningitis y endocarditis.

En las tablas 3 y 4 se muestran las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas para los apartados principales descritos en esta sección.

### NAC que no responde al tratamiento

La respuesta inadecuada al tratamiento antimicrobiano resulta difícil de definir ya que depende de factores relacionados con la gravedad inicial, el microorganismo causal y las características del huésped. Entre un 10 y un 15% de los pacientes hospitalizados y hasta un 21% en pacientes ambulatorios presentan una evolución insatisfactoria<sup>33,62,63</sup>. La respuesta inadecuada al tratamiento se ha clasificado atendiendo tanto a los síntomas, bien por empeoramiento o ausencia de mejoría, como al tiempo de evolución de la neumonía. De este modo, se define NAC no respondedora cuando hay persistencia o empeoramiento de los síntomas en la fase inicial, en tanto que nos referimos a NAC de



**Tabla 3**

Tratamiento antibiótico empírico en la NAC

Tratamiento ambulatorio	Moxifloxacino o levofloxacino: 5 a 7 días Amoxicilina o amoxicilina/clavulánico o cefditoren (todos ellos 7 días)+macrólidos (azitromicina 3–5 días o claritromicina 7 días) Todos por vía oral
Tratamiento cuando se precisa ingreso en una sala de hospitalización	Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-clavulánico más un macrólido (azitromicina o claritromicina) Levofloxacino en monoterapia En todos los casos inicio del tratamiento por vía intravenosa El levofloxacino puede iniciarse por vía oral Duración del tratamiento 7–10 días
Tratamiento cuando se precisa ingreso en la UCI	Cefalosporina no antipseudomónica a dosis altas (ceftriaxona 2 g/24 h, cefotaxima 2 g/6–8 h) por vía intravenosa+macrólido (azitromicina 500 mg/día o claritromicina 500 mg/12 h) por vía intravenosa Alternativa: levofloxacino por vía intravenosa (500 mg/12 h) en vez de macrólidos Duración del tratamiento 7–14 días
Sospecha de aspiración	Amoxicilina-clavulánico por vía intravenosa (amoxicilina 2 g/8 h) 14 días o moxifloxacino, ertapenem o bien clindamicina
Sospecha de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (imipenem o meropenem) por vía intravenosa+ciprofloxacino por vía intravenosa (400 mg/8 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) o bien +aminoglucósido en lugar de la quinolona: tobramicina por vía intravenosa (6 mg/kg/24 h) o amikacina por vía intravenosa (15 mg/kg/24 h) Duración del tratamiento 14 días

**Tabla 4**

Dosis y vías de administración de antibióticos en la NAC

Fármaco	Vía	Dosis
Amikacina	Intravenosa	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	Oral	875/125 mg/8 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	Oral	2.000/135 mg/12 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	Intravenosa	1.000–2.000/200 mg/8 h
Azitromicina	Oral-intravenosa	500 mg/24 h
Cefditoren	Oral	400 mg/12 h
Cefepima	Intravenosa	2 g/12 h
Cefotaxima	Intravenosa	1–2 g/8 h
Ceftriaxona	Intravenosa	1 g/24 h
Ciprofloxacino	Oral	500–750 mg/12 h
Ciprofloxacino	Intravenosa	400 mg/8–12 h*
Claritromicina	Oral	1.000 mg/24 h
Claritromicina	Intravenosa	500 mg/12 h
Clindamicina	Oral	300 mg/12 h
Clindamicina	Intravenosa	600 mg/8 h
Ertapenem	Intravenosa	1 g/24 h
Imipenem	Intravenosa	1 g/8 h
Levofloxacino	Oral	500 mg/24 h (dosis inicial 1.000 mg)
Levofloxacino	Intravenosa	500 mg/12 h o 24 h**
Meropenem	Intravenosa	1 g/8 h
Moxifloxacino	Oral	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	Intravenosa	4–0,5 g/6–8 h
Tobramicina	Intravenosa	6 mg/kg/24 h

\* En caso de infección producida por un microorganismo con CIM > 0,5 mg/l es conveniente administrar el antimicrobiano cada 8 h para evitar la selección de cepas resistentes.

\*\* Próximamente se comercializarán en España viales de 750 mg: dosis 750 mg/24 h.

lenta resolución si se trata de la persistencia de imágenes radiológicas a las 4–6 semanas.

En los pacientes con NAC tratados ambulatoriamente, la necesidad de hospitalización o de cambio de tratamiento antibiótico se puede considerar una falta de respuesta o fracaso terapéutico<sup>21</sup>. En los pacientes con NAC hospitalizados, se han descrito dos patrones de neumonía que no responde. El primero es la neumonía progresiva cuando hay un deterioro clínico con grave insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica y/o aparición de shock séptico, que es más frecuente en

las primeras 72 h<sup>33,63</sup>. El segundo se caracteriza por inestabilidad clínica, considerándose, en este caso, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la estabilidad clínica<sup>64</sup>.

El estudio de las concentraciones séricas de biomarcadores, como la proteína C-reactiva y la procalcitonina, a los 3–4 días del inicio del tratamiento antibiótico es útil para predecir la respuesta. Si se observa un aumento o disminución de los valores inferior al 40–50% respecto al primer día, la probabilidad de falta de respuesta y/o aparición de complicaciones se incrementa. Los datos de diferentes estudios demuestran que una cifra de proteína C-reactiva < 100 mg/l el día 1 es un factor protector de mala evolución (odds ratio=0,21)<sup>65</sup>, mientras que valores > 210 mg/ml constituyen un factor de riesgo (odds ratio=2,6)<sup>66</sup>. Cuando a las 72 h las concentraciones de la proteína C-reactiva son ≤ 30 mg/dl y de la procalcitonina ≤ 0,3 ng/ml hay un alto valor predictivo positivo (> 95%) de que no aparecerán complicaciones<sup>67</sup>.

Respecto a la etiología de la NAC que no responde (tabla 5), en un 40% es infecciosa, en un 15% no infecciosa, e indeterminada en el resto<sup>68,69</sup>. En una cohorte prospectiva de 1.424 pacientes con NAC hospitalizados, en 215 de los cuales la evolución fue insatisfactoria, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *L. pneumophila*, *M. tuberculosis*, *C. burnetii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias<sup>70</sup>. En un estudio en ancianos institucionalizados, *S. aureus* resistente a la metilina, BEGN y *P. aeruginosa* fueron los microorganismos más comunes<sup>71</sup>.

La actuación ante un paciente que no responde incluye, en primer lugar, una reevaluación completa confirmando o reconsiderando el diagnóstico de NAC para descartar otras causas no infecciosas. En segundo lugar, es aconsejable proceder a la evaluación microbiológica con técnicas no invasivas e incluso invasivas a través del broncoscopio flexible, complementadas por el empleo de otras técnicas como la CT torácica, que pueden ser muy importantes para determinar el cambio subsiguiente de tratamiento antibiótico ya que en un 45–75% de los casos se logra establecer el diagnóstico. Si no existe deterioro clínico y/o las características del huésped (ancianos, pacientes inmunodeprimidos) o de los microorganismos (p. ej., *Legionella* spp.) pueden explicar una respuesta lenta, el control radiográfico (radiografía de tórax o CT que permite además examinar la pleura y el mediastino) es una opción conservadora. La morfología de los infiltrados es importante para el enfoque diagnóstico y seleccionar el área más idónea para la obtención de muestras<sup>72</sup>.

**Tabla 5**  
Etiología de la NAC que no responde

<b>Infecciosa</b>
Microorganismos resistentes
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Microorganismos infrecuentes
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Nocardia</i> spp.
Hongos
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Hantavirus
<b>No infecciosa</b>
Neoplasia
Hemorragia pulmonar
Edema pulmonar
Eosinofilia pulmonar
Distres respiratorio del adulto
Bronquiolitis obliterante idiopática con neumonía en organización
Vasculitis

Aunque la combinación de estudios radiológicos y toma de muestras microbiológicas por técnicas invasivas y no invasivas logra el diagnóstico en un 70% de los casos<sup>68</sup>, no se ha demostrado que mejore la supervivencia<sup>71,73</sup>.

La recomendación de tratamiento ante falta de respuesta es indicar una pauta antibiótica con un espectro microbiológico más amplio que el inicial, ajustando posteriormente cuando se dispone de los resultados de los estudios microbiológicos. Una tratamiento combinado proporciona un espectro más amplio y debe tenerse en cuenta el tratamiento inicial: beta-lactámico anti-*Pseudomonas* (cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam)+ fluoroquinolonas y valorar macrólido (azitromicina o claritromicina). Si se trata de un paciente anciano institucionalizado o si hubo exposición previa a antibióticos o colonización por *S. aureus* conviene administrar vancomicina o linezolid hasta que se haya descartado la presencia de *S. aureus* resistente a la metilina<sup>73</sup>. Si hay factores de riesgo de infección por *Aspergillus* spp. como en el caso de pacientes con EPOC grave, inmunodeprimidos y/o que reciben corticoides sistémicos, hay que administrar tratamiento antifúngico hasta que se haya excluido esta posibilidad.

La estrategia de tratamiento del paciente con NAC que no responde se detalla en el algoritmo de la figura 1.

## Prevención de la NAC

La prevención de la NAC se puede efectuar mediante la lucha contra los patógenos que la causan, cuyo prototipo sería la vacunación específica contra al neumococo, o bien intentando suprimir las situaciones de riesgo que favorecen su presentación, fundamentalmente mediante la vacunación antigripal y la lucha contra el tabaquismo.

### Vacuna neumocócica

La prevalencia y la virulencia intrínseca del neumococo, así como la progresiva resistencia a los antibióticos observada en las últimas décadas, ha reavivado el interés por el desarrollo y perfeccionamiento de las vacunas antineumocócicas. En la actualidad existen dos tipos: la vacuna polisacárida 23-valente (VP-23) y la vacuna heptavalente-conjugada (VC-7).

La VP-23 contiene los polisacáridos capsulares purificados de los 23 serotipos más frecuentes, aunque la respuesta es pobre en

las poblaciones de mayor riesgo de sufrir una NAC grave (niños menores de 2 años de edad, ancianos, pacientes inmunodeprimidos) y desigual frente a los distintos serotipos. Los resultados de estudios publicados en la literatura demuestran la efectividad de la vacuna VP-23 en la disminución del riesgo de neumonía neumocócica invasiva en adultos inmunocompetentes<sup>74</sup> y mejor evolución en sujetos que desarrollan una NAC<sup>75,76</sup>, aunque no se ha podido demostrar su acción para reducir el riesgo de neumonía neumocócica no invasiva<sup>74</sup>.

La VC-7, que ha sido utilizada con éxito desde hace una década<sup>77,78</sup>, protege contra los siete serotipos que son responsables del 80% de las infecciones neumocócicas (otitis media, neumonía y meningitis) en la edad pediátrica. En niños, esta vacuna es altamente inmunogénica por su respuesta dependiente de linfocitos T y ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de neumonía y enfermedad neumocócica invasiva en niños de menos de un año<sup>77,79</sup>. Además, dado que los niños pequeños son el reservorio más importante del neumococo, la eliminación del estado de portador en los mismos, reduce el riesgo de transmisión al resto de la población y, por tanto la frecuencia de infección neumocócica invasiva incluso en sujetos no vacunados<sup>78,80,81</sup>, lo que, por otra parte, obliga a replantearse los estudios de coste efectividad de la vacunación con VP-23 en adultos realizados hasta la fecha. No obstante, los beneficios a largo plazo de la utilización de la VC-7 se han visto cuestionados por el incremento de enfermedad invasiva producida por serotipos de *S. pneumoniae* no incluidos en la vacuna, especialmente el serotipo 19A<sup>82</sup>, que además de una mayor agresividad potencial como patógeno pulmonar y extrapulmonar, favorece la adquisición de genes asociados a multirresistencia. Estos cambios epidemiológicos justifican la necesidad de nuevas estrategias en el diseño de las vacunas antineumocócicas con la ampliación de la protección a un mayor número de serotipos. Recientemente, dos vacunas han completado el desarrollo clínico requerido y han sido autorizadas por la FDA y por la EMA: la vacuna 10 valente (*Synflorix*<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline) y la vacuna 13 valente (*Prevenar 13*<sup>®</sup>, Pfizer). La VC-10 incluye además de los serotipos de la VC-7 el 1, 5, 7F y utiliza como proteína transportadora para ocho de los diez serotipos la proteína D, una lipoproteína de 42 kD obtenida de la membrana externa de *H. influenzae* no tipable. Ha sido aprobada por la EMA e indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y otitis media aguda (OMA) causadas por neumococo en niños de entre 6 semanas y 2 años de edad. La VC-13 incorpora los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A a la VC-7, utilizando la misma proteína transportadora que esta, la mutante atóxica de la toxina diftérica (CRM<sub>197</sub>). Ha sido aprobada por la FDA y la EMA e indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por neumococo en niños de entre 6 semanas y 5 años de edad. Ambas vacunas han mostrado una seguridad y reactogenicidad similar a la VC-7, y pueden coadministrarse con otras vacunas del calendario sistemático sin interferencias inmunológicas significativas y sin incrementar la reactogenicidad<sup>83,84</sup>.

Después de su administración, la vacuna puede producir leves efectos secundarios locales (dolor, eritema o hinchazón) en la mitad de los casos, que no suelen persistir más de 48 h. Las reacciones sistémicas moderadas (fiebre o mialgias) o las reacciones locales más graves (induración) son raras. La VP-23 no debe administrarse por vía intradérmica ni durante la infección neumocócica aguda. Tampoco se ha evaluado su seguridad durante el primer trimestre del embarazo ni en la lactancia. La vacuna antineumocócica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, como la de la gripe, pero en lugar distinto. En relación con el tratamiento inmunosupresor, su iniciación debería posponerse al menos 2 semanas después de la vacunación y esta no está recomendada durante la quimioterapia o la radioterapia.

La vacuna antineumocócica provoca una respuesta humoral que disminuye a partir de los 5-10 años de la vacunación. La

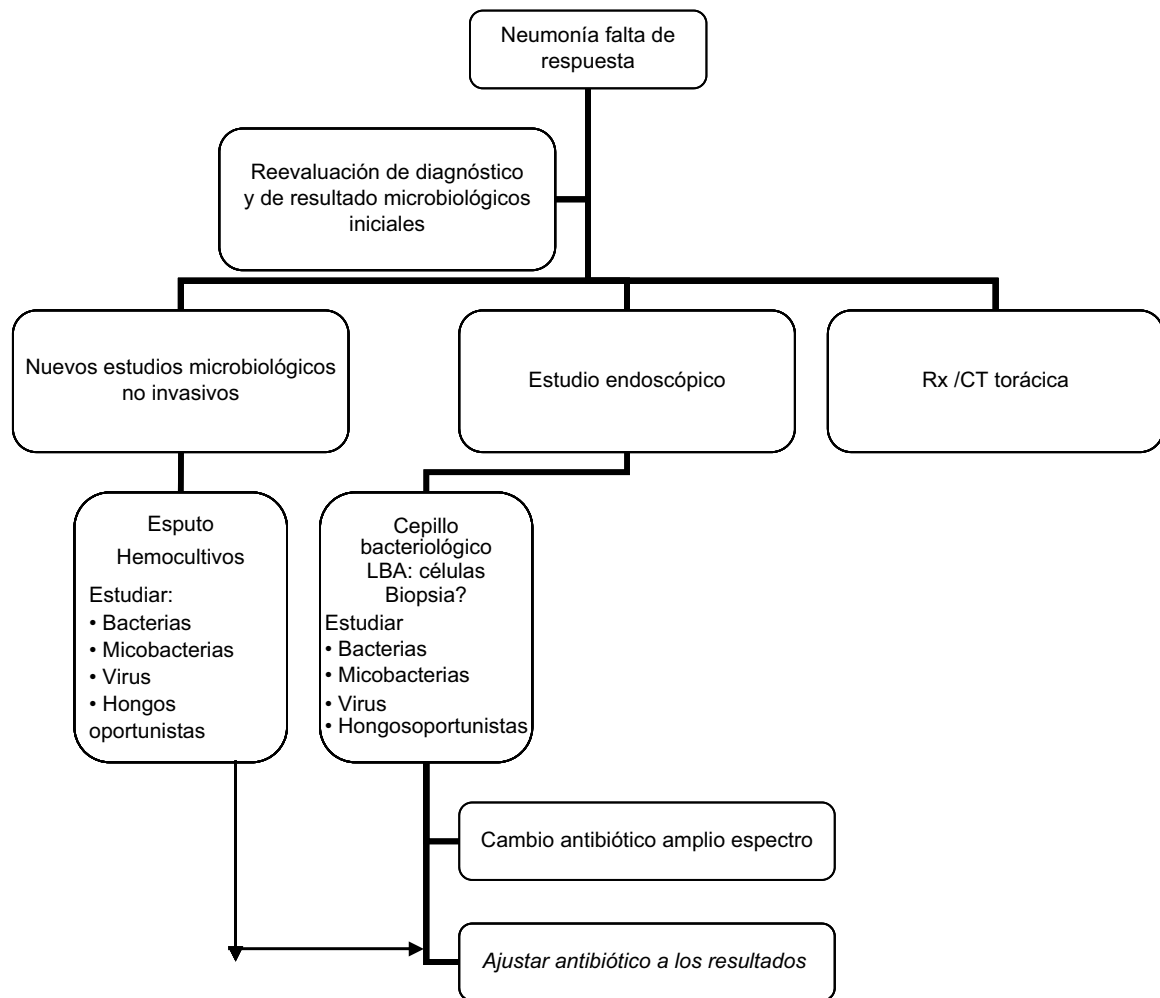


Figura 1. Algoritmo de actuación en el paciente con NAC que no responde al tratamiento antimicrobiano inicial.

administración de una primera dosis de VP-23 atenúa la respuesta inmune de dosis posteriores<sup>85</sup> y, por consiguiente, una disminución de la protección clínica proporcionada por la revacunación. En un ensayo clínico reciente, los ancianos que fueron vacunados con VC-7 un año después de haberlo sido con VP-23, tenían menos niveles de anticuerpos y una menor actividad opsofagocitaria funcional que los que recibieron VC-7 por primera vez<sup>86</sup>. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. Se recomienda administrar una segunda dosis de la vacuna a los pacientes de más de 65 años que fueron vacunados por primera vez antes de cumplir esa edad, y siempre y cuando hayan transcurrido al menos 5 años desde que recibieron esa primera dosis. Actualmente solo se aconseja la revacunación en caso de asplenia e inmunosupresión. Si un niño ha recibido la vacuna VC-7 y tiene más de 2 años de edad, el intervalo mínimo para poder administrar la VP-23 es de 2 meses<sup>87</sup>. Aunque las reacciones locales son más frecuentes en adultos que reciben una segunda dosis de VP-23, no parece que la revacunación esté asociada a efectos adversos clínicamente relevantes<sup>88</sup>.

Las recomendaciones de utilización de la VP-23 y la VC-7<sup>89,90</sup> se especifican en las tablas 6 y 7.

#### Vacuna antigripal

En España la epidemia gripal ocurre desde el final del otoño hasta el principio de la primavera. Afecta al 1-5% de la población

y al 40-50% de las personas mayores de 65 años. La vacuna antigripal puede llegar a prevenir la enfermedad en 70-90% de las personas sanas menores de 65 años. En sujetos mayores o con enfermedades crónicas debilitantes, la eficacia es menor, pero puede atenuar la enfermedad, condicionar menos infecciones del tracto respiratorio inferior y disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección gripal<sup>91,92</sup>. La eficacia de la vacuna depende de la similitud entre la secuencia vírica circulante y la de la vacuna administrada, así como de factores del huésped. La vacuna antigripal se debe administrar a todas las personas mayores de 6 meses que no tengan contraindicaciones (tabla 8), particularmente en poblaciones con un mayor riesgo de complicaciones o en sujetos sanos que estén en estrecho contacto con personas de alto riesgo de desarrollarlas (personal sanitario)<sup>93</sup>.

Existen dos tipos de vacunas de igual eficacia, la vacuna inactivada y la atenuada. La vacuna inactivada contiene virus muertos o inactivados, se administra por inyección intramuscular y puede usarse en todas las personas de edad igual o superior a 6 meses, incluida tanto la población sana como la portadora de enfermedades crónicas. La vacuna atenuada contiene virus vivos atenuados capaces de replicarse y diseminarse, se administra por vía intranasal, es más cara y únicamente ha sido aprobada para su uso en la población sana de edades comprendidas entre 2 y 49 años, a excepción de las mujeres embarazadas, e incluyendo aquellas personas en contacto directo con población de alto riesgo

(exceptuando los pacientes inmunodeprimidos que requieran un ambiente protegido, como los receptores de un trasplante de células hematopoyéticas). Recientemente se ha aprobado la

**Tabla 6**

Recomendaciones de uso de la vacuna polisacárida 23-valente

1. Edad $\geq$ 65 años
2. Personas entre 2 y 64 años con algunos de los siguientes factores de riesgo:
Enfermedad pulmonar o cardíaca crónica
Diabetes mellitus
Alcoholismo o hepatopatía crónica
Pérdidas de líquido cefalorraquídeo
Asplenia funcional o anatómica
Residencia en centros sociosanitarios
3. Pacientes inmunodeprimidos de 2 o más años de edad
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Inmunodeficiencias congénitas
Linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple
Neoplasias diseminadas
Síndrome nefrótico e insuficiencia renal
Tratamiento con inmunosupresores (incluyendo corticoides sistémicos)
Trasplante de órgano sólido o de médula ósea

**Tabla 7**

Recomendaciones de uso de la vacuna heptavalente-conjugada

Todos los niños en edades comprendidas entre 6 semanas y 59 meses (4 años)
Especial énfasis en los diagnosticados de:
Anemia de células falciformes, otras hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida, disfunción esplénica
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Situaciones de inmunodepresión
Inmunodeficiencias congénitas
Síndrome nefrótico e insuficiencia renal
Tratamiento inmunosupresor (incluyendo los trasplantes)
Enfermedades crónicas
Cardíaca
Pulmonar
Pérdidas de líquido cefalorraquídeo
Diabetes mellitus
Niños que acuden regularmente a guarderías

**Tabla 8**

Recomendaciones de vacunación antigripal

Niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 6 meses y los 18 años. Se debe hacer especial énfasis en la vacunación de:
Niños con edades comprendidas entre 6 y 59 meses
Niños con enfermedad respiratoria crónica (incluida el asma), cardiovascular (excluyendo la hipertensión), renal, hepática, cognitiva, neurológica/neuromuscular, o con trastornos hematológicos o metabólicos (incluida la diabetes)
Inmunodeprimidos (incluidos infectados por VIH)
Tratados durante largos períodos de tiempo con ácido acetilsalicílico (para evitar aparición de síndrome de Reye tras la infección viral)
Residentes en centros sociosanitarios
Adultos de 50 años o más años de edad
Embarazadas en el segundo o tercer trimestre del embarazo durante la estación gripal
Personas con enfermedad respiratoria (incluida asma) o cardiovascular crónica (excluyendo la hipertensión), renal, hepática, cognitiva, neurológica/neuromuscular, o con enfermedades hematológicas o metabólicas (incluida la diabetes)
Inmunodeprimidos (incluidas las causadas por fármacos y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana)
Residentes en asilos, instituciones cerradas u otros centros de carácter sociosanitario
Personal sanitario en contacto con pacientes
Contactos, convivientes domésticos (incluidos niños y adolescentes) o cuidadores de niños menores de cinco años (muy especialmente de los niños menores de 6 meses) o de adultos de edad igual o superior a los $\geq$ 50 años
Contactos, convivientes domésticos (incluidos niños y adolescentes) o cuidadores de personas con enfermedades con alto riesgo de empeorar o desarrollar complicaciones tras la infección gripal
Cualquier adulto que quiera disminuir el riesgo de sufrir una gripe o de transmitírsela a otros

primera vacuna antigripal intradérmica que es capaz de inducir una potente respuesta inmune con menores dosis de antígeno.

La preocupación por los posibles efectos secundarios ha limitado su utilización en algunos pacientes. La vacuna inactivada no contiene virus vivos y, por tanto, no puede provocar infección gripal, aunque se ha descrito un síndrome óculo-respiratorio (enrojecimiento ocular, edema facial y síntomas respiratorios) agudo y autolimitado tras su administración. La vacuna atenuada puede provocar signos y síntomas gripales (faringodinia, congestión nasal, fiebre, cefalea y mialgias) y reacciones locales leves, habitualmente de menos de 24 h de duración. No se debe vacunar a las personas con un síndrome febril agudo moderado o grave hasta que no remitan los síntomas y se debe tener una especial precaución en sujetos con hipersensibilidad al huevo. El riesgo estimado de síndrome de Guillain-Barré asociado a la vacunación es bajo y los beneficios potenciales de la vacunación lo compensan ampliamente. Sin embargo, como medida de precaución, las personas que no tienen un riesgo elevado de sufrir complicaciones graves como consecuencia de la gripe y han sufrido un síndrome de Guillain-Barré en las últimas 6 semanas o tras recibir una vacuna previa, no deberían vacunarse.

En abril de 2009, se identificó un nuevo virus de la gripe A (H1N1) que es antigénica y genéticamente diferente de otros virus de la gripe A humana (H1N1) circulantes desde 1977. Este virus se extendió por todo el mundo en el plazo de pocas semanas y, por este motivo, en junio del mismo año la Organización Mundial de la Salud declaró la situación de pandemia mundial<sup>94</sup>. Al contrario de lo que sucede con la gripe estacional, la nueva gripe A (H1N1) condiciona un mayor número de ingresos hospitalarios en sujetos de menos de 65 años de edad. La vacunación es el método más efectivo de prevenir la enfermedad y sus complicaciones y, en la actualidad, los cinco grupos poblacionales con indicación prioritaria de inmunización son: embarazadas, personas que cuidan a niños de menos de 6 meses o conviven con ellos, personal sanitario, personas con edades comprendidas entre 6 meses y 24 años, y personas de entre 25 y 64 años con enfermedades que puedan agravarse o complicarse tras una infección gripal<sup>95</sup>. El número de dosis de vacuna requerido para la inmunización contra este nuevo virus no ha sido establecido. La administración simultánea, en distintos lugares anatómicos, de vacunas inactivadas contra la gripe estacional y el nuevo virus de la gripe A es perfectamente factible. Sin embargo, esta práctica no es recomendable en el caso de utilizar vacunas con virus vivos atenuados.

## Otras medidas preventivas frente a la gripe

El desarrollo de una respuesta inmune adecuada tras la vacuna antigripal inactivada puede requerir más de dos semanas en adultos, por lo que, en casos concretos (convivientes, trabajadores en instituciones en las que se ha detectado un brote, o aquellos que, en el contexto de un brote epidémico, tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones), la quimioprofilaxis puede ser útil. También puede estar indicada en personas con contraindicaciones para recibir la vacuna o que desarrollen una respuesta deficitaria a la misma. Los fármacos antivirales no deben emplearse como terapia adyuvante a la vacuna atenuada. El lavado frecuente de manos y la higiene respiratoria, son otras medidas no farmacológicas útiles, razonables y baratas para el control de la gripe y sus potenciales complicaciones. No se dispone de información suficiente en la actualidad en relación a otras estrategias de carácter comunitario o poblacional (cierre de colegios, uso de mascarillas) para intentar mitigar la diseminación de la gripe durante las epidemias estacionales<sup>93</sup>.

### Lucha contra el tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de NAC<sup>96,97</sup> y de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en personas jóvenes<sup>98</sup>. Además, aumenta el riesgo de NAC y la incidencia y gravedad de las neumonías debidas a varicela y *Legionella* spp.<sup>99,100</sup>. El cese del hábito tabáquico disminuye a la mitad el riesgo de sufrir NAC en los 5 años siguientes al abandono del consumo y, por consiguiente, dejar de fumar debe ser un objetivo prioritario en los pacientes fumadores que presentan una NAC<sup>101</sup>.

## Resumen de las recomendaciones

### Epidemiología

La incidencia anual de NAC es del 5-11 por 1.000 de la población adulta (nivel *ib*).

La incidencia oscila con la edad, siendo mayor en los extremos de la vida (nivel *ib*).

El número de pacientes con NAC que requieren hospitalización oscila entre el 1,1 y el 4 por 1.000 (nivel *ib*).

El porcentaje de pacientes hospitalizados que requieren manejo en una UCI varía entre el 1,2 y el 10% (nivel *ii*).

La mortalidad referida para los pacientes con NAC atendidos en la comunidad es inferior al 1%, oscilando entre el 5,7 y el 14% en los pacientes hospitalizados, siendo alrededor el 30% en los pacientes que requieren UCI y pudiendo alcanzar el 50% en los pacientes que requieren ventilación asistida (nivel *ib*).

La etiología de la NAC no puede deducirse con fiabilidad teniendo en cuenta solamente los síntomas y signos clínicos (nivel *ii*).

El agente causal más común en todas las categorías es el *S. pneumoniae* (nivel *ii*).

Los pacientes ancianos pueden presentar frecuentemente un cuadro clínico poco expresivo (nivel *ii*).

La radiología de tórax es una prueba fundamental para establecer un diagnóstico de NAC (nivel *ii*).

### Evaluación inicial de la gravedad y escalas pronósticas

La evaluación de la gravedad es prioritaria y permite decidir si el paciente debe ser ingresado en el hospital o tratado ambulatoriamente (nivel *ivb*).

La evaluación de la gravedad se fundamenta prioritariamente en el juicio clínico del médico responsable que utilizará las escalas pronósticas como una ayuda complementaria. Para la toma de decisión de ingreso debe tenerse en cuenta, además de la gravedad, otros aspectos como el grado de estabilidad de las posibles enfermedades concomitantes y las circunstancias y aspectos sociales del paciente (nivel *ivb*).

A nivel hospitalario puede utilizarse como escalas pronósticas el PSI o el CURB65. Se recomienda el ingreso hospitalario en las clases de riesgo *iii* o más del PSI o con 2 o más puntos en la escala CURB65. Los pacientes que pertenecen a las clases de riesgo *iv-v* del PSI o con 3 o más punto en la escala CURB65 deben tratarse como casos graves (nivel *ii*).

A nivel comunitario puede utilizarse la escala CRB65. Los pacientes con 0 puntos pueden tratarse a domicilio. A partir de 1 punto aumenta progresivamente la gravedad y debe considerarse la derivación hospitalaria. El traslado al hospital debe ser urgente con una puntuación de 3 o 4 puntos (nivel *ii*).

### Diagnóstico microbiológico

En los pacientes con NAC tratada ambulatoriamente no es necesario realizar ninguna técnica diagnóstica, a menos que haya sospecha de patógenos infrecuentes por evidencia epidemiológica (nivel *III*).

En los pacientes con NAC que ingresan en el hospital está indicada la realización de hemocultivos (aerobios y anaerobio), cultivo de líquido pleural, la detección de antígeno *Legionella* y neumococo en orina y, obtención de muestra de esputo de buena calidad. En caso de sospecha de virus gripal y cuando esté indicado el tratamiento antiviral, aspirado nasofaríngeo (nivel *III*).

En los pacientes con NAC que ingresan en la UCI, además de las muestras previas, estaría indicada la obtención de muestra respiratoria mediante técnica invasiva (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, catéter telescópico; según localización y sospecha clínica) para la realización de Gram y cultivo, así como valorar la detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular (nivel *III*).

En pacientes con NAC que no responden al tratamiento o sospecha clínica y epidemiológica de patógenos infrecuentes sería recomendable la realización de tinciones y cultivos especiales para búsqueda de micobacterias, hongos y actinomicetales en muestras respiratorias y líquido pleural. Sería también recomendable la obtención de nuevos hemocultivos y nueva muestra respiratoria mediante técnica invasiva para cultivos convencionales y especiales y la realización de técnicas de biología molecular según sospecha clínica. Para búsqueda de patógenos infrecuentes, serología según sospecha clínica (nivel *IV*).

### Tratamiento antimicrobiano

Estratificar a los pacientes en tres grupos para el tratamiento empírico: a) los que se pueden tratar ambulatoriamente; b) los que deben tratarse en una sala de hospitalización convencional, y c) los que ingresan en una UCI (nivel *i*).

Iniciar tratamiento empírico lo antes posible tanto ambulatoriamente como en urgencias y muy especialmente en los pacientes con mayor gravedad (nivel *ii*).

Pacientes ambulatorios: amoxicilina o amoxicilina/clavulanato o cefditoren más azitromicina o claritromicina (vía oral); o bien levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia (vía oral) (nivel *i*).

Pacientes ingresados en sala: ceftriaxona o cefotaxime (vía intravenosa) más azitromicina o claritromicina, o bien levofloxacino (vía oral o intravenosa) o moxifloxacino (vía oral) (nivel *i*).

En pacientes que cumplan criterios de UCI pero estén ingresados en sala se aconseja aplicar las recomendaciones de tratamiento para pacientes de UCI (nivel *i*).

Pacientes ingresados en una UCI: ceftriaxona o cefotaxime más azitromicina o claritromicina por vía intravenosa como primera opción. La alternativa es asociar ceftriaxona o cefotaxima a levofloxacino o moxifloxacino (nivel IV).

En caso de sospecha elevada de *P. aeruginosa* se aconseja la asociación de meropenem o imipenem o piperacilina-tazobactam con levofloxacino (nivel IV).

Si existe sospecha elevada de neumonía por *S. aureus* resistente a la meticilina se aconseja la administración de linezolid o vancomicina (nivel IV).

Si existe neumonía necrotizante o absceso pulmonar se puede administrar amoxicilina con ácido clavulánico a dosis elevadas, ertapenem o clindamicina (nivel II).

La duración general del tratamiento antibiótico será de entre 5 a 7 días dependiendo de la gravedad de la NAC. Se consideraran tratamientos antibióticos más prolongados dependiendo de diversos factores (nivel II).

#### NAC que no responde

La actuación ante paciente que no responde incluye una reevaluación completa (nivel II).

La evaluación microbiológica con técnicas no invasivas e incluso invasivas junto a otras exploraciones (CT torácica) son esenciales para establecer el diagnóstico e indicar un cambio del tratamiento antimicrobiano (nivel II).

La recomendación de tratamiento ante falta de respuesta es indicar una pauta antibiótica con un espectro microbiológico más amplio que el inicial y ajustar posteriormente cuando se reciben los resultados de los estudios microbiológicos (nivel IV).

Una terapia combinada proporciona un espectro más amplio y debe tenerse en cuenta el tratamiento inicial: beta-láctamico anti-Pseudomonas (cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam)+fluoroquinolones y valorar macrólido (azitromicina o claritromicina) (nivel III).

Si se trata de un anciano institucionalizado o si hubo exposición previa a antibióticos o colonización con *S. aureus* incluir vancomicina o linezolid hasta descartar *S. aureus* resistente a la meticilina (nivel IV).

En pacientes con factores de riesgo para infección por *Aspergillus* spp. conviene administrar tratamiento antifúngico hasta descartar dicha infección (nivel IV).

#### Prevención

Todas las personas que tengan un alto riesgo de desarrollar una enfermedad neumocócica o de que la enfermedad sea grave o presente complicaciones, deberían vacunarse frente al neumococo (nivel II-III).

Es recomendable la vacunación en pacientes inmunodeprimidos (incluyendo VIH), diagnosticados de inmunodeficiencia congénita, linfoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, neoplasias diseminadas, trasplantados, pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluidos esteroides sistémicos, y los que tienen síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica en diálisis (nivel II-III).

No se aconseja la revacunación, excepto en los casos de asplenia e inmunosupresión (nivel III).

Se debe administrar la vacuna antigripal a todas las personas mayores de 6 meses y que no tengan contraindicaciones, con especial énfasis en poblaciones con un mayor riesgo de presentar complicaciones o en sujetos sanos que estén en estrecho contacto con personas de alto riesgo de desarrollarlas (nivel I).

Los pacientes fumadores que presentan una NAC deben dejar de fumar (nivel I).

#### Agradecimientos

A la Dra. Marta Pulido por la corrección del manuscrito.

#### Bibliografía

- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:605-14.
- Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1141-54.
- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15:757-63.
- Almirall J, Bolibar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J.* 1999;13:349-55.
- Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:727-33.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA.* 1996;275:134-41.
- Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BD. The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med.* 1990;84:13-6.
- Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1617-24.
- Marrie TJ, Bartlett JG, Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate. [consultado 11/2009]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:397-405.
- De Roux A, Ewig S, García E, Marcos MA, Mensa J, Lode H, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2006;27:795-800.
- Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdagué R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:159-69.
- Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1456-61.
- Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdagué R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1393-9.
- Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2001;18:362-8.
- McQuillan P, Pilkington S, Allan A, Taylor B, Short A, Morgan G, et al. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ.* 1998;316:1853-8.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-82.
- Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ, et al. Community-acquired pneumonia aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax.* 1996;51:1010-6.
- Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2005;118:384-92.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 2):S27-72.
- Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer 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;48:377-85.
- Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:375-84.
- España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1249-56.

25. Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax*. 2007;62:348–53.
26. Buisling 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;61:419–24.
27. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egorro LA, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:151–7.
28. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48–58.
29. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587–91.
30. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202–9.
31. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med*. 2001;95:78–82.
32. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med*. 2009;4:112–23.
33. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Arch Intern Med*. 2004;164:502–8.
34. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:57–64.
35. Falguera M, López A, Nogués A, Porcel JM, Rubio-Caballero M. Evaluation of the polymerase chain reaction method for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in pleural fluid samples. *Chest*. 2002;122:2212–6.
36. Andreo F, Domínguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Lores L, et al. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:682–4.
37. Hidron AL, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:384–92.
38. Domínguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest*. 2001;119:243–9.
39. Andreo F, Ruiz-Manzano J, Prat C, Lores L, Blanco S, Malet A, et al. Utility of pneumococcal urinary antigen detection in diagnosing exacerbations in COPD patients. *Respir Med*. 2010;104:397–403.
40. Andreo F, Prat C, Ruiz J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol*. 2008;28:197–201.
41. Domínguez JA, Manterola JM, Blavia R, Sopena N, Belda FJ, Padilla E, et al. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated by selective ultrafiltration. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2334–6.
42. Domínguez J, Gali N, Matas L, Pedrosa P, Blanco S, Gimenez M, et al. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:164–6.
43. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:826–9.
44. Fuenzalida L, Blanco S, Prat C, Vivancos M, Domínguez MJ, Mòdol JM, et al. Utility of the rapid antigen detection BinaxNOW A&B test for detection of novel influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect*. 2009, doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03160.x.
45. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006;52:169–77.
46. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2010;65:101–6.
47. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138–80.
48. 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;64(Suppl 3):iii1–55.
49. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272–89.
50. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis*. 2006;43:432–8.
51. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1499–509.
52. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:389–95.
53. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am Respir Crit Care Med*. 2004;170:440–4.
54. Martín-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:612–20.
55. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest*. 2005;128:172–83.
56. Dambrava PG, Torres A, Vallés X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892–901.
57. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*. 2010;35:598–615.
58. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:2039–45.
59. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:637–44.
60. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:164–70.
61. 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;37:335–40.
62. Ye X, Sikirica V, Schein JR, Grant R, Zarotsky V, Doshi D, et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther*. 2008;30:358–71.
63. Menéndez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2007;32:1348–55.
64. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*. 1998;279:1452–7.
65. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219–25.
66. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:447–52.
67. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax*. 2009;64:987–92.
68. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:154–60.
69. Jacobs JA, De Brauwier EI, Ramsay G, Cobben NA, Wagenaar SS, van der Ven AJ, et al. Detection of non-infectious conditions mimicking pneumonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology. *Respir Med*. 1999;93:571–8.
70. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villascasas JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960–5.
71. El-Sohl AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1038–43.
72. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*. 2001;18:196–208.
73. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:346–8.
74. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms of protection. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1328–38.
75. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1093–101.
76. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J*. 2005;26:1086–91.

77. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:144–8.
78. Millar EV, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Reid R, Santosham M, et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin Infect Dis.* 2008;47:989–96.
79. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martín SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179–86.
80. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis.* 2007;196:1346–54.
81. Musher DM. Pneumococcal vaccine—direct and indirect (“herd”) effects. *N Engl J Med.* 2006;354:1522–8.
82. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in metropolitan Atlanta, Georgia after introduction of a 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1569–76.
83. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S66–76.
84. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:258–61.
85. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis.* 2007;7:597–606.
86. De Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1015–23.
87. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(RR-8):1–24.
88. Jackson LA, Nelson JC, Whitney CG, Neuzil KM, Benson P, Malais D, et al. Assessment of the safety of a third dose of pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Safety Datalink population. *Vaccine.* 2006;24:151–6.
89. CDC. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49(RR-9):1–38.
90. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Vaccines for children program vaccines to prevent pneumococcal disease. Resolution 02/09-1.
91. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1995;123:518–27.
92. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly person living in the community. *N Engl J Med.* 1994;331:778–84.
93. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR-8):1–52.
94. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:249–57.
95. CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR-10):1–8.
96. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J.* 2008;31:1274–84.
97. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawczi WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med.* 2000;160:3082–8.
98. Nuorti P, Butler J, Farley M, Harrison L, McGeer A, Kolczak M, et al. The active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2000;342:681–9.
99. Harger JH, Ernst JM, Thurnau GR, Moawad A, Momirova V, Landon MB, et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis.* 2002;185:422–7.
100. Fernández J, López P, Orozco D, Merino J. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:729–35.
101. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratzou C, Jiménez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J.* 2007;29:390–417.