

 <small>H.R.G. CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA</small>	NOMBRE DEL PROTOCOLO Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	Fecha: 8/12/11 Actualización: 7/6/16
		Elaborado por: Dr.Francisco Sanz Servicio de Neumología
Comisión de Infecciones y Política Antibiótica		Paginas: 22

1.- OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN

La neumonía comunitaria (NAC) es una enfermedad infecciosa frecuente que cursa con cuadros de presentación leve subsidiarios de tratamiento domiciliario o bien con distinta gravedad que puede conducir a la muerte. En los últimos años han sucedido avances en las técnicas de identificación microbiológica de los microorganismos causantes de la NAC. Esto permite la realización de estudios epidemiológicos fiables con el objetivo de conocer los patógenos responsables y su sensibilidad antibiótica y establecer así, las recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico para un área geográfica determinada.

2.- PATOLOGÍA

2.1.-EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente, con incidencia geográficamente variable. Según diversos estudios europeos y norteamericanos se estima una incidencia de 5 a 11 casos por 1.000 habitantes/año (1-2). En España, el estudio epidemiológico de Almirall estimaba una incidencia de 1,6-1,8 casos por 1.000 habitantes/año (3), mientras que en un amplio estudio epidemiológico alemán la incidencia se sitúa en 2,75-2,96 por 1000 habitantes/año, aunque esta incidencia puede ser mucho mayor en la población mayor de 60 años: 7,65 por 1000 habitantes/año (4). El porcentaje de pacientes que son hospitalizados a causa de la NAC es muy variable, oscilando entre el 22% y el 50% (5). Esta amplia variación se atribuye a la presencia de criterios de ingreso heterogéneos, la escasa disponibilidad de camas hospitalarias, la accesibilidad variable a los recursos sanitarios y la posibilidad de cumplimentar correctamente un tratamiento antibiótico en el domicilio en pacientes en situación de abandono social. Las neumonías graves que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) alcanzan el 8-10% del conjunto de las NAC que ingresan (3). La NAC es responsable de un considerable coste sanitario alcanzando en Europa los 10,1 billones de euros anuales. El coste estimado de un proceso de estas características que ingresa asciende a 1.553 € por episodio mientras que en pacientes tratados ambulatoriamente es de 196 € (5).

2.2.- MORTALIDAD

La neumonía constituye la sexta causa de muerte y la primera de las enfermedades infecciosas en los países desarrollados, mientras que las enfermedades infecciosas, lideradas por la neumonía, son la primera causa de muerte en los países en vías de desarrollo (6). En los países desarrollados tiene una mortalidad mayor que el SIDA, la tuberculosis, la endocarditis y la meningitis juntas (7). La mortalidad por neumonía varía dependiendo de la gravedad inicial del paciente y del lugar donde se efectúa el tratamiento, estimándose unas tasas media de mortalidad del 13,72%-14,44% (4). De esta manera, los pacientes más leves, que son tratados ambulatoriamente, registran una

mortalidad baja, del 1 al 5%, mientras que en los pacientes ingresados ésta varía en torno al 5,7-12% y asciende al 37-50% en los pacientes que precisan ingreso en UCI (8). Además el hecho de haber sufrido una neumonía aumenta la mortalidad a medio y largo plazo (9).

2.3.- ETIOLOGÍA

La caracterización de los patógenos que causan la neumonía comunitaria es difícil: no es posible encontrar dos estudios epidemiológicos iguales en la literatura, por tanto los estudios epidemiológicos individuales necesitan ser interpretados con cautela y aceptados sólo en concordancia con otros resultados similares. A pesar de realizar intensos esfuerzos en la identificación de los agentes causales de la neumonía, no es posible determinar la etiología en el 30-60% de los casos (10,11). El diagnóstico etiológico en la neumonía comunitaria varía entre el 40-60% (12), dependiendo de las técnicas empleadas y el lugar de atención (pacientes ambulatorios, hospitalizados o ingresados en UCI).

Pueden ser causa de neumonía las bacterias, que pueden clasificarse en típicas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*) o atípicas (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), los virus, principalmente influenza virus y los hongos. En un reciente metaanálisis sobre 41 estudios epidemiológicos prospectivos se observó que *Streptococcus pneumoniae* fue el principal patógeno causante de la neumonía comunitaria, independientemente de la variabilidad geográfica, alcanzando un 20-60% de la etiología identificada (12). En estudios epidemiológicos llevados a cabo en nuestro país (3,13) se identificó *Streptococcus pneumoniae* en un 14,5-29%, siendo el principal patógeno aislado, independientemente de los grupos de edad o comorbilidades asociadas, que fue aislado en un 5-11% de las neumonías tratadas ambulatoriamente, del 5% al 43% de los pacientes que precisan hospitalización y del 11% al 38% de los pacientes que ingresan en UCI, seguido por *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella pneumophila* según diferentes estudios (Tabla 1).

Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*

Existen diferentes factores de riesgo para la infección por neumococo y que se enumeran a continuación: las alteraciones del sistema nervioso central (demencia, alteraciones vasculares), la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el hábito tabáquico (14).

Bacteriemia por neumococo

Se estima que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es de 5,8/100.000 habitantes al año, aunque su incidencia va en descenso debido a la inmunización (15). La presencia de bacteriemia acontece en el 10-20% de los pacientes afectados de neumonía neumocócica alcanzando una mortalidad del 10-25% (16). Los factores que han sido identificados con la bacteriemia neumocócica son la edad avanzada, presencia de comorbilidades (la cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), y aquellas situaciones que conllevan inmunodepresión como neoplasias, anesplenía y déficit de inmunoglobulinas o factores del complemento e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como antecedentes de alcoholismo e hipoalbuminemia (17). Un amplio estudio norteamericano con el análisis de más de 12.000 neumonías estableció un modelo predictivo de bacteriemia basado en la presencia de uno (bajo riesgo) o más (alto riesgo) de los siguientes factores clínicos: antecedentes de hepatopatía, presión arterial sistólica

menor de 90 mmHg, temperatura mayor de 40°C o menor de 35°C, frecuencia cardiaca mayor de 125 latidos por minuto, urea sérica mayor de 30 mg/dl, sodio menor de 130 mmol/L y leucocitosis (mayor de 20.000/mm³) o leucopenia (menor de 5.000/mm³), mientras que los antecedentes de antibioterapia previa al diagnóstico actuaban como factor de protección (18). La presencia de bacteriemia se ha relacionado con la necesidad de un tiempo más largo para alcanzar la estabilidad clínica durante el ingreso por neumonía, y una mayor estancia hospitalaria respecto a las neumonías neumocócicas no bacteriémicas.

Neumonía por *Legionella pneumophila*

Legionella pneumophila es un microorganismo detectado con frecuencia como agente etiológico de la neumonía sobre todo en el área mediterránea causando casos aislados de infección o bien brotes epidémicos. Su reservorio son los medios acuáticos, principalmente duchas, torres de refrigeración, humidificadores, etcétera. La inhalación de aerosoles contaminados es el mecanismo patogénico en la neumonía por *Legionella* spp., sin existir evidencia de contagio persona a persona. Son factores de riesgo para la infección por *Legionella* spp. el hábito tabáquico, la presencia de EPOC, inmunodepresión, el alcoholismo, la insuficiencia renal y hemodiálisis. Los viajes, estancias en hoteles o residencias o haber estado expuesto a zonas con movimientos telúricos son factores de riesgo conocidos para neumonía por *Legionella* spp.. La *Legionella* spp. puede ser causa de neumonías graves en pacientes inmunocompetentes con una mortalidad del 5% al 25% que aumenta considerablemente en pacientes inmunodeprimidos (19).

Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae es un microorganismo intracelular identificado con frecuencia como causa de la NAC sobre todo en pacientes jóvenes o en pacientes ambulatorios, representando entre el 17% y el 37% de la etiología en este grupo, mientras que su porcentaje es muy variable en pacientes ingresados (2% al 33%) aunque la frecuencia de aislamiento es diferente según los diversos estudios etiológicos y variable por su comportamiento epidémico a lo largo de los años. El factor de riesgo más importante es la historia de contacto con una persona con síntomas similares y el fracaso del tratamiento con betalactámicos (20).

Neumonía por *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae se sitúa entre los tres primeros patógenos causantes de la neumonía comunitaria, aunque se detecta con mayor frecuencia en las neumonías que precisan ingreso hospitalario o en aquellos pacientes que presentan comorbilidades (3% al 19%). Son factores de riesgo para la neumonía por *Haemophilus influenzae* los antecedentes de EPOC, el uso previo de corticoides o antibióticos, sobre todo betalactámicos, en los tres meses previos al diagnóstico de la NAC, y la presencia de pluripatología (20).

Neumonía por virus

La reciente descripción del virus influenza AH1N1 y la pandemia acontecida en 2009 así como el aumento en la descripción de neumonías graves debidas a este virus, hacen que el clínico deba considerar la etiología vírica de la neumonía en determinadas ocasiones (21). Se estima que la incidencia de los virus como causante de la NAC oscila entre el 10-30% de aquellas neumonías en las que se establece un diagnóstico etiológico

(22). Son grupos de riesgo de una mala evolución por neumonías debidas a influenza AH1N1 la patología pulmonar crónica, la presencia de factores de inmunodepresión, las comorbilidades cardiológicas, el embarazo, la diabetes mellitus y la obesidad. La infección por virus influenza, además de producir neumonía per sé, predispone a infecciones postgripales por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (21).

Neumonías mixtas

Las neumonías mixtas o polimicrobianas pueden detectarse en un 10%-13% de los casos. En un reciente estudio español identificaron un 13% de neumonías mixtas, ocasionadas sobre todo por neumococo asociado a otros patógenos piógenos (*Haemophilus influenzae* principalmente) seguido de la coinfección con *Chlamydomphila pneumoniae* y virus influenza (23).

La presencia de ciertas comorbilidades pueden apuntar a un determinado agente etiológico como causante de la NAC en ciertos grupos que se describen a continuación:

Etiología en ancianos

En rasgos generales la etiología de la neumonía en ancianos es similar al del resto de grupo de edad, aunque la variabilidad de resultados de los estudios depende del punto de corte de edad para considerar al paciente anciano. En la población anciana se detecta una mayor predominancia de neumonías neumocócicas y causadas por *Haemophilus influenzae* y una menor detección de *Mycoplasma* y *Legionella* spp., tampoco existe una mayor detección de bacilos gram negativos como causantes de neumonía en esta población. La neumonía por aspiración se detecta con frecuencia en la población anciana, sobre todo en aquellos pacientes que presentan múltiples comorbilidades y con alteraciones neurológicas o de la deglución. La etiología en estos casos suele ser polimicrobiana con aislamientos de bacterias anaeróbicas y bacilos entéricos gram negativos (24).

Etiología en pacientes EPOC

Haemophilus influenzae y *Moraxella catharrallis* son agentes etiológicos que pueden hallarse con frecuencia en pacientes EPOC. En un reciente estudio (BTS) se identificó a *Streptococcus pneumoniae*, Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* e infecciones mixtas como microorganismos frecuentes en la población EPOC; en este grupo de pacientes puede observarse además una mayor frecuencia de neumonías neumocócicas bacteriémicas (25).

Etiología en pacientes alcohólicos

En este grupo de pacientes la etiología neumocócica es frecuente así como la bacteriemia por neumococo y se identifican con mayor frecuencia bacilos entericos gram negativos, *Legionella* spp., anaerobios y de etiología mixta. Los pacientes alcohólicos presentan con frecuencia neumonías por aspiración (26).

Etiología en pacientes habitantes de residencia o institucionalizados

Actualmente los antecedentes de vivir en residencia de ancianos o instituciones, el ingreso hospitalario en los tres meses previos a la neumonía, recibir tratamiento antibiótico intravenoso o quimioterapia en los tres meses previos, la cura de heridas en el domicilio y la hemodiálisis son un tipo especial de neumonías distintas a las comunitarias, denominadas neumonías asociadas a los cuidados de la salud (healthcare

associated pneumonia, HCAP). En este grupo de pacientes se han identificado con frecuencia *Hemophilus influenzae*, bacilos entéricos gram negativos y *Staphylococcus aureus* (27).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la NAC incluyen aquellos propios de una infección respiratoria: la aparición de fiebre, tos, expectoración, dolor torácico y disnea, aunque pueden encontrarse otros síntomas como vómitos, diarrea, cefalea o confusión. Actualmente el término de sintomatología “típica” o “atípica” está en desuso por su baja sensibilidad para predecir el diagnóstico etiológico. Por otra parte es importante tener en cuenta que los pacientes ancianos en muchas ocasiones no presentan claramente los síntomas anteriormente descritos y la expresión clínica de la NAC puede estar más larvada.

3.- DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Radiografía de tórax

Dado que la sintomatología de la NAC no es específica para su diagnóstico, son necesarias la realización de pruebas diagnósticas que ayuden a confirmar la sospecha clínica. La presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax es fundamental para establecer el diagnóstico de neumonía. La radiografía de tórax permite además establecer las características de la neumonía (multilobar, infiltrados cavitados, etc.) así como valorar la presencia de derrame pleural; permite a su vez plantear diagnósticos diferenciales. En aquellos pacientes ingresados que evolucionan de manera favorable, no es necesaria la repetición de radiografías previas al alta. Es aconsejable realizar un control radiológico a las 6 semanas en los casos en los que persista sintomatología o exista alta sospecha de una posible neoplasia (fumadores mayores de 50 años). La resolución radiológica puede ser más lenta en los pacientes ancianos, cuando existe afectación multilobar o en aquellos casos de etiología bacteriana frente a microorganismos atípicos (2).

Valoración de la oxigenación

El principal efecto fisiopatológico de la neumonía es la producción de hipoxemia mediante un mecanismo de cortocircuito pulmonar. La estimación inicial del estado de oxigenación mediante el uso de la pulsioximetría es uno de los parámetros fundamentales iniciales a valorar en la atención de los pacientes con NAC. En un reciente trabajo se describió cómo la hipoxemia era un marcador de gravedad y de peor evolución en los pacientes inicialmente clasificados como neumonías leves (PSI I-III); este grupo de pacientes presentó mayor necesidad de ingreso en UCI, ventilación mecánica y desarrollo de shock séptico que los pacientes sin hipoxemia (28). Además se ha descrito que la rápida valoración de la oxigenación en pacientes con neumonías graves en urgencias se asocia con una mayor rapidez del inicio de la antibioterapia y una mayor supervivencia (29).

Pruebas de laboratorio

En la valoración hospitalaria de la neumonía ciertas determinaciones analíticas pueden ayudar a precisar la gravedad de la neumonía: la valoración de los niveles de urea, función hepática y hemograma ayudan y complementan a las escalas pronósticas además de identificar la descompensación de algunas patologías de base. La valoración del nitrógeno ureico plasmático (BUN) mayor de 7 mmol/L es un factor pronóstico

desfavorable y forma parte de las escalas CURB-65 y PSI (Pneumonia Severity Index o Escala de Fine) (30,31). Otros parámetros analíticos que influyen en la valoración de la gravedad son: el pH <7,35, glucemia mayor de 250 mg/dl, sodio menor de 130 mEq/L y el hematocrito menor de 30%. El recuento bajo de leucocitos (<4.000/mm³) y plaquetas (<100.000/mm³) son dos criterios menores de gravedad para considerar una neumonía grave (32). La hipoalbuminemia (albúmina <3.5 g/dl) forma parte de una escala diseñada para predecir la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor en las neumonías graves (33).

Diagnóstico microbiológico

La gravedad de la neumonía, así como la ubicación de la misma para su tratamiento (domicilio, hospitalización, cuidados intensivos) es el factor que determinará la intensidad de los estudios microbiológicos y deben realizarse esfuerzos en la detección de la etiología en aquellos pacientes con neumonías moderadas o graves. Los estudios microbiológicos destinados a averiguar la etiología de la NAC son útiles ya que permiten la identificación del microorganismo causal así como de su patrón de sensibilidad antibiótica. Por otra parte, el conocimiento del patógeno permite ajustar el espectro antibiótico y evitar el uso de antibioterapia de amplio espectro, con las consecuencias directas de prevenir la generación de resistencias y la producción de efectos adversos. Además, el estudio etiológico permite la monitorización epidemiológica de los microorganismos causantes de la NAC a lo largo del tiempo y permite la rápida identificación de brotes epidémicos (por ejemplo en la neumonía por *Legionella* spp.).

Gram y cultivo de esputo

El valor del gram y del cultivo de esputo para orientar la etiología de la neumonía es controvertido. Por una parte las muestras de esputo son fácilmente asequibles de los pacientes con neumonía y su uso puede guiar el tratamiento antibiótico. Por el contrario, hay pacientes que son incapaces de expectorar o bien han recibido antibioterapia previamente a su diagnóstico lo que reduce la rentabilidad de la técnica. Las muestras de esputo pueden perder valor si existe retraso en su traslado y procesado y su interpretación debe ser muy cautelosa por la posibilidad de contaminación orofaríngea. Para que un esputo sea aceptable para interpretación su procesamiento deber ser rápido y debe contener menos de 25 células epiteliales y al menos más de 10 leucocitos por campo de 100 aumentos, lo que indica una procedencia de la muestras de la vías aéreas inferiores y es más rentable si se solicita únicamente en pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previamente. En diversos estudios la calidad de la muestra es aceptable en aproximadamente un 36%-54% de las NAC y es útil en guiar el tratamiento antibiótico en un 14,4%-23% de los casos (34-36). En un estudio español sobre 1.669 NAC se obtuvo una rentabilidad diagnóstica del esputo en el 14,4% de los casos (35). Por otra parte el aislamiento de diplococos gram positivos en esputo tiene una muy alta especificidad para *Streptococcus pneumoniae* (93,8%-97,6%) con una sensibilidad variable (60%-68%) (35,36) y puede guiar la antibioterapia inicial además de que el cultivo proporcionará información valiosa sobre el perfil de sensibilidad antibiótica. La identificación de cocobacilos gram negativos en muestras de esputo de calidad, tiene también muy alta especificidad (100% según algunas series (36)) para *Haemophilus influenzae*. Sin embargo la interpretación del aislamiento de neumococo en esputo debe ser cautelosa ya que hay que tener en cuenta que se puede encontrar como colonizador en la orofaringe sobre todo en niños menores de dos años y en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. *Haemophilus influenzae* y *Moraxella*

catharralis pueden encontrarse también colonizando la vía aérea de pacientes con enfermedades crónicas. Por estas limitaciones la identificación de estos microorganismos en las muestras de esputo se considera diagnóstico etiológico de probabilidad. Por el contrario la identificación de *Legionella* spp. o *Mycobacterium tuberculosis* se pueden considerar como diagnóstico etiológico de certeza ya que nunca son colonizadores y su presencia confirma su papel etiológico.

Hemocultivos

El hallazgo de un microorganismo en los hemocultivos constituye un diagnóstico de certeza sobre todo en la neumonía neumocócica. La realización de una adecuada técnica para la toma de muestras es indispensable para la una correcta valoración de la prueba: los hemocultivos deben realizarse mediante dos venopunciones en condiciones estrictas de esterilidad y con posterior inoculación en medios de cultivo aerobio y anaerobio. El porcentaje de hemocultivos positivos válidos para el diagnóstico en pacientes hospitalizados es variable, con cifras de entre el 7% y el 16%, en los que *Streptococcus pneumoniae* representa aproximadamente dos tercios de los microorganismos aislados (37). A pesar de este bajo porcentaje de positividad, se recomienda la realización de hemocultivos en pacientes hospitalizados debido a que el hallazgo de un microorganismo en esta muestra resulta diagnóstico de certeza al ser la sangre un sitio estéril. El aislamiento del patógeno causal en el hemocultivo permite su tipificación y estudio de su perfil de sensibilidad antibiótica, estos datos son de gran importancia epidemiológica ya que la identificación de bacterias como *Streptococcus pneumoniae* permite conocer los serotipos circulantes lo que puede ser de utilidad para el desarrollo o diseño de vacunas. Por otra parte la información sobre el perfil de sensibilidad antibiótica determinará el tratamiento antibiótico recomendado. Por el contrario la utilidad de la técnica puede estar limitada por el bajo porcentaje de cultivos positivos así como la presencia de microorganismos contaminantes (por ejemplo por estafilococos coagulasa-negativos) si la técnica no se realiza adecuadamente. Se ha descrito algunos factores que se relacionan con la rentabilidad de los hemocultivos como son los antecedentes de hepatopatía, el dolor pleurítico, la presencia de taquicardia, taquipnea, la hipotensión sistólica y la ausencia de la antibioterapia previa (38). Muchos de estos factores forman parte de las escalas que valoran la gravedad de la neumonía, de esta manera cabe pensar que la rentabilidad de los hemocultivos aumentarán en relación a la gravedad de la neumonía. Waterer y colaboradores publicaron un trabajo en el que analizaron la rentabilidad de los hemocultivos según la gravedad de la neumonía (39). Los autores concluyeron que la rentabilidad de esta técnica aumenta conforme aumenta la gravedad de la neumonía y es en el grupo de pacientes más graves donde la información de los aislamientos y su sensibilidad antibiótica puede tener un impacto en el manejo antibiótico. Por tanto, se recomienda la toma de hemocultivos en pacientes con neumonías graves y que no han recibido tratamiento antibiótico previo: la rentabilidad en este grupo mejora considerablemente y permite no solo la identificación de otros patógenos distintos a neumococo en este grupo (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) sino también el conocimiento de la sensibilidad antibiótica. (32). Del mismo modo, los hemocultivos presentan mayor rentabilidad en la población que presenta algún tipo de inmunodeficiencia o enfermedad crónica (1).

Antígenurias

El uso de los antígenos urinarios tiene un papel interesante en el diagnóstico de la neumonía ya que es una técnica no invasiva, los resultados se obtienen en un corto periodo de tiempo, el resultado de la prueba no está influido por la toma previa de

antibióticos y presentan mayor sensibilidad que los cultivos de esputo o hemocultivos. Presentan también algunas limitaciones que son necesarias conocer: la especificidad es menor que en los hemocultivos y no existe posibilidad de recuperación del patógeno para realizar estudios de sensibilidad antibiótica. Actualmente los antígenos urinarios utilizados en el diagnóstico etiológico de la NAC son el de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serotipo 1. Generalmente su uso está recomendado en las neumonías graves.

Antígeno urinario de neumococo

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para la detección de los antígenos de neumococo son la contrainmunolectroforesis y la inmunocromatografía de membrana que identifica el polisacárido C. La sensibilidad de la prueba es del 80% con una especificidad del 94% (1,40). El uso de la antigenuria de neumococo permite aumentar un 23% (40) la tasa de diagnósticos etiológicos en la NAC y su resultado no se afecta con el uso de la antibioterapia pudiendo permanecer positivos en la mayoría de los pacientes hasta 7 días después del inicio de la antibioterapia (2). La rentabilidad de la antigenuria aumenta significativamente con la gravedad de la neumonías y cuando se ha aislado neumococo en muestras respiratorias o hemocultivos (41). Existen circunstancias como la presencia de EPOC y en niños menores de dos años en los que el neumococo actúa como colonizador bronquial sin causar enfermedad pudiendo dar un resultado positivo sin evidencia de infección respiratoria (1, 32). Algunos trabajos han descrito una positividad de los resultados de la antigenuria neumocócica en más de un 52% de los casos al mes de haber sufrido una neumonía, por lo que los resultados de esta prueba deberían ser interpretados con cautela en pacientes con antecedentes de infecciones respiratorias (42).

Antígeno urinario de Legionella

La antigenuria de *Legionella* es específica para el serogrupo 1, que es el principal causante de las neumonías por este microorganismo (43). Con el centrifugado y calentado de la muestra esta prueba amplía su sensibilidad a un 74% con una especificidad del 99% (44). Esta prueba diagnóstica es de especial utilidad en aquellas regiones endémicas de *Legionella* y para el diagnóstico etiológico de neumonías graves, neumonías nosocomiales o aquellas neumonías con falta de respuesta al tratamiento con betalactámicos. El diagnóstico la etiología por *Legionella* en una neumonía permitiría ajustar el espectro antibiótico evitando el uso de antibióticos betalactámicos.

La rápida información que proporcionan los antígenos urinarios puede ser utilizada por los clínicos para el ajuste del espectro antibiótico. Este aspecto fue valorado por Falguera y cols. en un estudio donde se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento dirigido a la etiología, según antigenurias o bien si estas eran negativas a continuar con la antibioterapia empírica (45). Los autores no observaron un mayor beneficio para los pacientes con pautas de tratamiento ajustadas. Por otra parte la antibioterapia dirigida permite restringir el uso de los antibióticos evitando el desarrollo de resistencias. En el caso de las neumonías leves, la antibioterapia guiada por las antigenurias puede tener un papel importante permitiendo la reducción del espectro antibiótico con seguridad clínica (46,47).

Serología

La serología está indicada para el estudio de la infección por bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*).

Estas pruebas se basan en la detección por técnicas de inmunofluorescencia o de fijación del complemento, de anticuerpos IgM en fase aguda y una posterior seroconversión con la medida de anticuerpos IgG en la fase de convalecencia (2-4 semanas), por tanto constituyen un diagnóstico etiológico de la neumonía diferido y su utilidad está prácticamente relegada a los estudios epidemiológicos. Pueden ser de utilidad en el estudio de una posible infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q) o *Francisella tularensis* (turalemia) y en aquellos casos de neumonías por Legionella con antigenuria negativa (1, 2, 32).

Técnicas de biología molecular: reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Actualmente se disponen de técnicas de PCR que permiten la detección de material genético de *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*, *Coxiella burnetti*, Legionella spp, y numerosos virus respiratorios: virus influenza A y B, adenovirus y virus sincitial respiratorio. Un estudio comparó la tasa de diagnósticos etiológicos en la NAC que se obtuvieron por técnicas convencionales frente a la PCR, observando un 49.5% de diagnósticos etiológicos en el primer grupo frente a un 76% con las técnicas de diagnóstico molecular con una mayor identificación de virus y bacterias atípicas (48). Las técnicas de biología molecular están indicadas en aquellos casos en los que no se ha alcanzado el diagnóstico etiológico por los medios habituales especialmente en las neumonías graves. La alta sensibilidad y especificidad de la técnica la hace superior al cultivo y serología en el diagnóstico de las neumonías causadas por gérmenes atípicos. La detección de material genético de neumococo en el líquido pleural ayuda a establecer el diagnóstico etiológico (49). Recientemente se ha descrito que la valoración de la carga bacteriana de neumococo medida por técnicas de PCR a tiempo real tiene consecuencias pronósticas: el aumento de la carga bacteriana detectada en muestras de sangre, se relaciona con una mayor mortalidad, desarrollo de insuficiencia renal aguda, shock séptico y necesidad de ventilación mecánica (50). Estos datos añadirían mayor precisión en la identificación de los pacientes graves y podría ser de utilidad para estratificar qué pacientes se beneficiarían de ingreso en unidades de cuidados intensivos.

La pandemia ocasionada por el virus influenza A H1N1 en 2009 aceleró la implantación y generalización de las técnicas de diagnóstico molecular. Las técnicas rápidas de inmunofluorescencia y de inmunocromatografía tiene una especificidad elevada (90%-95%), aunque con una sensibilidad variable (20%-65%) por lo que un resultado negativo no excluye la infección (51). La PCR en muestras de exudado nasofaríngeo es el mejor método para el diagnóstico inicial de la infección por virus influenza A H1N1 por su alta sensibilidad pero el cultivo viral sigue siendo el método para alcanzar el diagnóstico de certeza.

Técnicas invasivas

Fibrobroncoscopia

La realización de una fibrobroncoscopia para el diagnóstico etiológico de la NAC está indicado principalmente en las neumonías de los pacientes inmunodeprimidos por la posible participación de otro tipo de bacterias menos habituales (bacilos gram negativos) y de hongos, en los que un diagnóstico etiológico guiará claramente el tratamiento. Otra indicación de la fibrobroncoscopia es en las neumonías que muestran fracaso terapéutico, bien por estar producidas por microorganismos poco habituales o bien por tratarse de otras entidades diferentes a una enfermedad infecciosa (1). Las principales técnicas que se realizan son el cepillado bronquial y el lavado broncoalveolar (LBA). El aislamiento de 10³ ufc/ml obtenido por el cepillado se

considera significativo, mientras que en el LBA crecimientos superiores a 104 ufc/ml son patológicos. El LBA es la técnica de elección para el diagnóstico de infección por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos.

Toracocentesis

La aparición de derrame pleural mayor de 5 cm de altura en la radiografía lateral de tórax indica la realización de una toracocentesis para el análisis de las características bioquímicas del líquido pleural y su estudio microbiológico: la aparición de bacterias en la tinción de gram indicará drenaje torácico (32).

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

Estratificación de riesgo

La valoración de la gravedad de la neumonía tiene como finalidad establecer un pronóstico, decidir la ubicación más apropiada del paciente (manejo ambulatorio, ingreso hospitalario, unidad de cuidados intensivos) y guiar la antibioterapia empírica. Las escalas pronósticas proporcionan una información valiosa sobre la seguridad clínica del paciente para ser tratado o no ambulatoriamente. Las escalas pronósticas permiten estimar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC, y así valorar la decisión de ingreso hospitalario, sobre todo si se complementan con el juicio clínico individualizado para cada caso. Las dos escalas pronósticas que aportan mejores resultados son: la PSI (Pneumonia Severity Index) o escala de Fine, y el CURB-65. Para aplicar cualquier escala se recomienda previamente valorar la existencia de factores que comprometan la seguridad en la asistencia domiciliar de la NAC e indiquen su ingreso hospitalario, como la presencia de insuficiencia respiratoria, problemas sociales o psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol e incapacidad de tratamiento oral, que dificulten el cumplimiento terapéutico.

Escala de Fine o PSI

Su principal objetivo es la identificación de los pacientes con NAC con bajo riesgo de mortalidad a los 30 días, que podrían ser tratados de forma segura en un ámbito extrahospitalario. Para ello, Fine et al obtuvieron una escala pronóstica, basada en análisis multivariados de un estudio multicéntrico de 14199 enfermos con NAC validado en una cohorte independiente de pacientes (PORT) que estratifica los enfermos de NAC en cinco grupos según su riesgo de fallecimiento por el proceso (8). Para ello utiliza 20 variables: tres demográficas (edad, sexo, lugar de residencia), cinco de comorbilidades, cinco de exploración física, y las siete restantes de hallazgos radiológicos o de laboratorio (tabla 2a). La clasificación de los enfermos depende de la suma de las puntuaciones de las 20 variables. Los pacientes agrupados en las clases I (menores de 50 años sin factores de riesgo) y II (menos de 70 puntos), con una mortalidad muy baja, pueden ser tratados de forma ambulatoria, mientras que los de la clase III con puntuación entre 71-90, requieren una hospitalización corta. Por otro lado, tanto los de la clase IV (91-130 puntos) como los de la clase V (más de 130 puntos) deben ser ingresados en el hospital, dada su probable mayor mortalidad (hasta 9,3% en clase 4 y 29,2% en clase 5), por lo que se recomienda valorar el ingreso en UCI de los pacientes de clase V (8).

Se considera que el PSI o escala de Fine es especialmente muy sensible para detectar enfermos con bajo riesgo de mortalidad e ingresos inapropiados, aunque se ha estimado como una limitación importante el gran peso de la edad, que hace que se pueda infravalorar la gravedad de NAC en enfermos jóvenes, con derrame pleural e incluso

con hipoxemia, que deben ser ingresados en cualquier caso para su monitorización y tratamiento.

CURB-65

Es una escala pronóstica elaborada por la British Thoracic Society, que se basa en la valoración de las siguientes variables: presencia de Confusión, Urea >7mmol/L, Frecuencia Respiratoria ≥ 30 resp/min, Tensión arterial (Blood pressure) sistólica < 90 mm Hg o diastólica <60 mm Hg, y edad ≥ 65 años. Se recomienda evaluar la presencia de confusión mediante la valoración de la aparición de desorientación temporo-espacial o personal. La presencia de cada una de las variables asigna un punto y permite la clasificación de los pacientes en seis clases. La mortalidad prevista varía entre 0,4% (clase 0) y 40% (clase 4). Los enfermos del grupo I, que comprende la puntuación 0 y 1 tienen una mortalidad prevista baja (1,5%), que justifica su tratamiento extrahospitalario, mientras que los enfermos del grupo II, que corresponden a los pacientes con 2 puntos, tienen una mortalidad intermedia (9.2%) que hace considerar una hospitalización corta. Por otro lado se encuentran los pacientes del grupo III (3-5 puntos), con una mortalidad elevada (22%), que obliga a su ingreso hospitalario e incluso en UCI para los pacientes con una puntuación de 4 ó 5 (30) (tabla 2b).

Unos recientes metanálisis compararon la capacidad del PSI y CURB-65 para predecir mortalidad, exponiendo que ambas escalas eran similares en cuando a la capacidad predictora de muerte a los 30 días en la neumonía. La escala de Fine predice muy precisamente los pacientes de bajo riesgo que se beneficiarían del tratamiento ambulatorio mientras que CURB-65 discierne adecuadamente aquellos pacientes más graves (58,59). Tanto el PSI como el CURB-65, aunque muy útiles para discernir entre los pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria y los que necesitan el ingreso hospitalario, tienen sus limitaciones para determinar los pacientes que sufren una NAC grave, que requieren su ingreso en UCI para una adecuada monitorización y el tratamiento precoz de las posibles complicaciones, ya que se ha consignado que el retraso del ingreso en UCI puede conllevar mayor mortalidad en estos pacientes (60).

Criterios ATS-IDSA de ingreso en UCI

Proponen el ingreso en UCI de los pacientes con NAC que presentan en el momento de su atención en urgencias shock séptico y/o insuficiencia respiratoria aguda que precise ventilación mecánica (criterios mayores), o bien tres de los criterios menores: a) frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min, b) $pO_2/FiO_2 \leq 250$, c) condensación multilobar, d) presencia de confusión, e) niveles sanguíneos de BUN ≥ 20 mg/dl, f) leucopenia, g) trombocitopenia, h) hipotermia, i) hipotensión arterial que requiere perfusión de líquidos (32).

4.- TRATAMIENTO (especificando duración de tratamiento)

Tratamiento antibiótico

Consideraciones al tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico debe ser dirigido a tratar el patógeno causal siempre que sea posible, sin embargo esto únicamente sucede en cerca del 40% de los casos por lo que ante una neumonía hay que aplicar las recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico. La antibioterapia empírica debe basarse en el conocimiento de los agentes etiológicos del medio, así como de sus resistencias antibióticas. En los últimos 10 años

se ha descrito una clara disminución de las tasas de resistencia a la penicilina, que se situaba entorno al 35,6% (52), y que drásticamente se ha reducido con la actualización de los puntos de corte para considerar a un neumococo resistente a la penicilina propuesta por los CLSI en 2008 (53). Sin embargo la resistencia a la eritromicina sigue situándose en niveles cercanos al 30% (54) y además el fenotipo es de resistencias de alto grado (55), por lo que no se recomienda la utilización de macrólidos en monoterapia para el tratamiento de la neumonía neumocócica.

En los últimos años han surgido numerosos estudios que demuestran mejoría en la mortalidad en aquellos pacientes con neumonías graves que han recibido tratamiento con una combinación de antibióticos, especialmente cuando las pautas contenían macrólidos (además de betalactámicos). Existen posibles explicaciones a este beneficio: se ha descrito en algunas series que hasta en un tercio de las neumonías neumocócicas puede estar asociado algún copatógeno, frecuentemente microorganismos atípicos que serán susceptibles al tratamiento con macrólidos. Sin embargo cada vez existe más evidencia del efecto antiinflamatorio de los macrólidos en la neumonía grave. Los macrólidos modulan la respuesta inflamatoria generada por el germen en el huésped, mejorando la función quimiotáctica y fagocítica de los macrófagos, la expresión de citoquinas y la producción de moco (56).

En un estudio sobre las pautas antibióticas en pacientes con sepsis grave por neumonía, se observó una mejoría en la supervivencia a los 30 y 90 días en los pacientes que recibieron pautas que contenían macrólidos y esta mejoría en la mortalidad permanecía consistente al evaluar los casos de infección por microorganismo resistentes a estos antibióticos (57).

La administración del antibiótico empírico debería realizarse en el menor tiempo posible durante la estancia del paciente en urgencias (1). La duración recomendada de las pautas antibióticas es de 5 a 7 días, aunque si persiste la fiebre durante más de 72 horas, la cobertura inicial es inadecuada o aparecen complicaciones (endocarditis, meningitis) es aconsejable la prolongación del tratamiento (32).

Tratamiento de la neumonía que precisa hospitalización

Las escalas pronósticas determinarán en la mayoría de los pacientes su ingreso hospitalario, constituyendo este grupo de pacientes aquellas neumonías con riesgo elevado de mortalidad (clases de riesgo PSI IV-V, CURB-65 \geq 2). En aquellos pacientes que no precisan ingreso en UCI se recomiendan pautas de tratamiento que asocien un betalactámico (amoxicilina más ácido clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona) asociadas a un macrólido (claritromicina o azitromicina) o bien el uso de fluorquinolonas en monoterapia (levofloxacino, moxifloxacino) (58). En este grupo de neumonías no existen estudios que demuestren una superioridad de una pauta frente a la otra, por lo que las dos opciones serían válidas en la práctica clínica, siendo de especial interés la pauta que contenga macrólidos sobre todo en las neumonías más graves.

El tratamiento antibiótico se administrará por vía intravenosa que se cambiará a vía oral tan pronto el paciente presente tolerancia oral y existan evidencias de respuesta clínica: mantenimiento en apirexia durante más de 24 horas, frecuencia cardíaca menor de 100 latidos por minuto y ausencia de taquipnea, hipotensión e hipoxia (2).

Tratamiento de la neumonía que ingresa en UCI

Cerca de un 10% de las neumonías que ingresan precisarán ingreso en UCI. En estos casos, así como en aquellos en los que se presenta el shock séptico, la utilización de

tratamiento combinado con cefalosporinas de tercera generación y macrólidos ha demostrado reducir la mortalidad por neumonía frente a otras pautas antibióticas (57). La asociación de cefalosporinas y fluorquinolonas ha mostrado resultados tan buenos como la combinación con macrólidos en neumonías graves que no presentan shock séptico.

Por otra parte, se ha descrito que la etiología de la neumonía varía dependiendo de la gravedad de la misma a pesar de ser *Streptococcus pneumoniae* el patógeno más frecuentes; de este modo, en los pacientes que presenta neumonía graves puede aislarse con mayor frecuencia bacilos gram negativos y *Pseudomonas aeruginosa*, lo que puede condicionar el tratamiento empírico ante la sospecha de infección por dichos microorganismos (59). Debería sospecharse la etiología de la NAC por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con antecedentes de EPOC evolucionada (FEV1 <30%), la presencia de bronquiectasias y aquellos que hayan recibido antibióticos de manera frecuente en el último año o corticoides (1). En estos casos debería realizarse tratamientos prolongados (al menos 14 días) con piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidima, carbapenemes (imipenem o meropenem) siempre asociados a quinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino a dosis altas) o a aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o amikacina).

En la tabla 3 se resumen las recomendaciones antibióticas, estudios microbiológicos y ubicación del paciente según la gravedad de la neumonía.

Neumonía necrotizante. Absceso pulmonar

La etiología de este proceso suele ser polimicrobina con la participación de bacterias anaerobias y/o gram negativos, por tanto para garantizar la cobertura de estos patógenos deben utilizarse pautas que contengan amoxicilina con ácido clavulánico a dosis altas, ertapenem, piperacilina-tazobactam, clindamicina, levofloxacino o moxifloxacino.

Neumonía que no responde al tratamiento

Cerca de un 15% de los pacientes hospitalizados por una neumonía presentan una resolución lenta o incompleta de la misma, estimándose que el 20% de las mismas se debe a causas no infecciosas.

La neumonía que no responde al tratamiento puede mostrar dos patrones definidos: deterioro rápido del proceso con desarrollo de insuficiencia respiratoria y/o shock séptico o falta de alcanzar la estabilidad clínica tras 72 horas de tratamiento (mejoría de la fiebre, leucocitosis, oxigenación, frecuencia cardíaca y respiratoria). La causa de falta de respuesta en la neumonía es debido a causas infecciosa en un 40%, no infecciosa en un 15% e indeterminada en el resto. Los microorganismos más frecuentemente detectados son *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias. Ante estos casos, es necesaria la reevaluación del proceso neumónico por técnicas de imagen (tomografía computerizada) y con profundización en el estudio microbiológico incluso con técnicas invasivas (fibrobroncoscopia). La actitud en estos casos es la modificación del esquema terapéutico inicial con la adición de macrólidos o el cambio a pautas antibióticas que aseguren la cobertura de *Pseudomonas spp* (1). En pacientes institucionalizados o colonizados por *Staphylococcus aureus* cabría administrar pautas frente a este microorganismo y una eventual resistencia a la meticilina. En los pacientes con EPOC evolucionada y frecuente toma de corticoides y antibióticos sería necesario la búsqueda activa de *Aspergillus spp.* en los casos de neumonías que no responden al tratamiento en dicho grupo.

Por otra parte se considera neumonía de lenta resolución cuando existe persistencia radiológica de los infiltrados durante 4-6 semanas. Los factores dependientes del huésped que pueden condicionar una lenta resolución del proceso son: la edad mayor de 50 años, el hábito enólico, la diabetes, la EPOC y aquellas alteraciones que provoquen una alteración de la respuesta inmunitaria como la infección por el VIH u otras inmunodeficiencias. Existen otras entidades no infecciosas que plantean el diagnóstico diferencial con la neumonía de lenta resolución, que son: las neoplasias, hemorragia pulmonar, edema pulmonar, eosinofilia pulmonares, vasculitis y la neumonía criptogénica organizativa (Tabla 4).

5.- BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010;46:543–558.
2. 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:iii1-iii55.
3. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
4. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64:1062-9.
5. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010; doi: 10.1136/thx.2009.129502.
6. World Health Organization. World Health Report 2003. Shaping the future. World Health Organization: Geneva, 2003.
7. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281:61-6.
8. 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.
9. 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.
10. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20 (Suppl 36):20-7.
11. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:47-55.
12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
13. Sopena N, Sabriá M, Pedro-Botet ML, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1999;18:852-8.
14. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *New Engl J Med* 2000;342:681-9
15. Oteo J, Lázaro E, de Abajo F, et al. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001-2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004;42:5571-7.
16. Feikin D R, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-229.
17. Musher D, Alexandraki I, Graviss E, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:210-21
18. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, et al. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Crit Care Med* 2004;169:342-7.

19. Fernández-Sabe N, Roson B, Carratalá J, et al. Clinical diagnosis of Legionella pneumoniae revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group score system. *Clin Infect Dis* 2003;37:483-9
20. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:47-55
21. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero A, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.
22. De Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewig S, Lode H et al. Viral Community-Acquired Pneumonia in Nonimmunocompromised Adults. *Chest* 2004;125:1343-51.
23. De Roux A, Ewig S, Garcia E, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J* 2006;27:795–800.
24. Fernández-Sabé N, Carratalá J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine(Baltimore)*.2003;82:159–69.
25. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
26. De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;129:1219-25.
27. Carratalá J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Healthcare-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393–9.
28. Sanz F, Restrepo MI, Fernández E, Briones ML, Blanquer R, Mortensen EM, Chiner E, Blanquer J; NAC-CV Study Group. Is it possible to predict which patients with mild pneumonias will develop hypoxemia?. *Respir Med* 2009;103:1871-1877.
29. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2509–14.
30. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.
31. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
32. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A 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:S27-72.
33. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, 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.
34. Rosón B, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869–74.

35. Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med*, 2004;164: 1807–11.
36. Miyashita M, Shimizu H, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Obase Y, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit*, 2008; 14:CR171-176.
37. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003; 123:1142.
38. Falguera, M, Trujillano, J, Caro, S, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009; 49:409-16.
39. 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.
40. Klugman KP, Madhi SA, Albrich WC. Novel approaches to the identification of *Streptococcus pneumoniae* as the cause of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:S202-S206
41. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:222-6.
42. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:197-201.
43. Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:64–9.
44. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009;136:1576-85
45. 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;65:101-106.
46. Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Kozlov RS, Stratchounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1608-16.
47. Sordé R, Falcó V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2010; doi:10.1001/archinternmed.2010.347.
48. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:878-83.
49. Loke Y, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:884-90.

50. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest* 2010; 137 (3): 552-7.
51. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izulimawa K, Seki M, Miyazaki Y et al. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61:170-4.
52. García-de-Lomas J, García-Rey C, López L, et al. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. *J Antimicrob Chemother* 2002;50 (suppl 2):21-6.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI Publication M100-S18, Vol. 28, No. 1. Wayne, PA: CLSI; 2008.
54. García-Rey C, Martín-Herrero JE, Baquero F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (Suppl 3):55-66.
55. Fenoll A, Burgon MC, Muñoz D, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
56. Gao X, Ray R, Xiao Y, Ishida K, Ray P. Macrolide antibiotics improve chemotactic and phagocytic capacity as well as reduce inflammation in sulfur mustard-exposed monocytes. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:97-106.
57. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33:153-159.
58. Laterre PF. Monotherapy or combination therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Not yet the end of the story?. *Clin Infect Dis* 2008;2008; 46:1510-2
59. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; doi:10.1136/thx.2010.143982.

6.- ANEXOS (en caso necesario).

TABLAS

Tabla 1: Etiología según niveles de riesgo.

Tipo de paciente	Microorganismos (%)
Ambulatorio	Atípicos* (22) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (19) Virus respiratorios (12) <i>Haemophilus influenzae</i> (3) <i>Legionella</i> spp (2) No identificados (60)
Hospitalizado	<i>S. pneumoniae</i> (26) Atípicos (18) Virus respiratorios (11) <i>Legionella</i> spp. (4) <i>H. Influenzae</i> (4) Enterobacterias (3) <i>Staphylococcus aureus</i> (1) No identificados (44)
Ingreso en UCI	<i>S. pneumoniae</i> (22) <i>Legionella</i> spp. (8) <i>Staphylococcus aureus</i> (8) Enterobacterias (7) <i>H. influenzae</i> (5) Virus respiratorios (5) Atípicos (3) No identificados (42)

*Atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetti*

Tabla 2: Estratificación de riesgo de la neumonía
 Tabla 2a: Escala de Fine (PSI)

Edad		
Hombres		Años
Mujeres		Años - 10
Asilo/Residencia		+10
Comorbilidades		
Neoplasia		+30
Hepatopatía		+20
Insuficiencia Cardíaca Congestiva		+10
Accidente Cerebrovascular		+10
Nefropatía		+10
Signos clínicos		
Alteración estado mental		+10
Frecuencia Respiratoria >30 rpm		+20
Temperatura <35° o >40°		+20
TA sistólica <90		+15
Pulso >125 lpm		+10
Alteraciones laboratorio		
BUN >30mg/dL		+20
Na <130nmol/L		+20
Glucosa >250mg/dL		+10
Hematocrito <30%		+10
Alteraciones radiológicas		
Derrame Pleural		+10
Oxigenación		
pH arterial <7.35		+30
PaO2 <60mmHg		+10
Clase de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
I	Si <50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, hepática o renal	0,1
II	<70	0,6
III	71-90	0,9-2,8
IV	91-130	8,2-9,3
V	>130	27-29,2

Tabla 2b: CURB-65

Confusión		+1
Urea >7mmol/L		+1
Frecuencia Respiratoria >30rpm		+1
PAS <90 o PAD <60 mm Hg		+1
Edad >65 años		+1
Grupos de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
1	0-1	<3
2	2	9,2
3	3 o más	31

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica

Tabla 3: Técnicas diagnósticas, ubicación del paciente y tratamiento según la gravedad de la neumonía.

Escala Pronóstica	Estudio Microbiológico	Tratamiento Antibiótico	Lugar de Destino
Fine I-II CURB65 Grupo de riesgo 1	Ninguna rutinariamente	Monoterapia: Levofloxacino 500 mg/24 h (5-7 días) Moxifloxacino 400 mg/24h (5-7) (domicilio) Terapia Combinada: Amoxicilina 1g/8h o amoxicilina/clavulánico o cefditoren + [Macrólido (Azitromicina 500 mg/24h (3-5 d) o Claritromicina 500 mg/12 h (7 días))	Domicilio Alta hospitalaria Control en 48h
Fine III CURB65 Grupo de riesgo 2	Gram y cultivo Esputo Gram y cultivo líquido pleural Antigenurias <i>Legionella</i> y neumococo Hemocultivos Seriadados	Monoterapia: Levofloxacino 500 mg/12 h Terapia Combinada: Cefalosporina 3 ^a (cefotaxima 2g/6-8 h, o ceftriaxona 2g/24 h) o Amoxicilina-Clavulánico y Macrólido (Claritromicina)	Valorar hospitalización breve
Fine IV CURB65 Grupo de riesgo 3	Previos	Terapia Combinada: Cefalosporina 3 ^a (cefotaxima 2g/6-8 h, o ceftriaxona 2g/24 h) y Macrólido (claritromicina) o Levofloxacino Sospecha Aspiración: Amoxicilina-Clavulánico 2g/8h o Levofloxacino (500 mg/12 h) + clindamicina en caso de alergias.	Hospitalización
Fine V CURB65 Grupo de riesgo 3	Previos (considerar técnicas de broncoscopia)	Cefalosporina 3 ^a (cefotaxima 2g/6-8 h, o ceftriaxona 2g/24 h) o Amoxicilina-Clavulánico más Macrólido (Azitromicina 500 mg/24h o Claritromicina 500 mg/12 h) ó Fluorquinolonas (Levofloxacino 500mg/12 h) Factores de riesgo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cefepime o carbapenem (imipenem/meropenem/doripenem) o Piperacilina-tazobactam + Fluorquinolonas (ciprofloxacino/levofloxacino)	Hospitalización UCI*

Otras situaciones:

En pacientes con sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:

-Vancomicina (15 mg/Kg/8h) o linezolid 600 mg/12 h (sobre todo en casos de MRSA CMI>1)

En neumonías que fallan al tratamiento antibiótico empírico inicial y que presentan factores de riesgo para la infección por hongos, principalmente *Aspergillus* spp. (EPOC grave, inmunodeprimidos, tratamientos prolongados con corticoides) y tras la realización de técnicas invasivas para el diagnóstico etiológico y reevaluación de la NAC, valorar la adición de antifúngicos (ej.: voriconazol, dosis de carga 400 mg/12 h x2 y posteriormente 200mg/12 h).

Tabla 4: Etiología de la NAC que no responde

Infecciosa
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
No infecciosa
Neoplasia
Hemorragia pulmonar
Edema pulmonar
Eosinofilia pulmonar
Distress respiratorio del adulto
Neumonía criptogénica organizada
Vasculitis