

Neumonía adquirida en la comunidad

J.J. Martín Villasclaras, A. Dorado Galindo, F. Páez Codeso, A. Domenech del Río

INTRODUCCIÓN

La neumonía es un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso. Los microorganismos llegan al pulmón, la mayoría de las veces, por microaspiraciones de secreciones orofaríngeas, pero también pueden hacerlo por inhalación de aerosoles contaminados, vía hemática, por contigüidad o macroaspiración. Coincide con una alteración de nuestros mecanismos de defensa (mecánicos, humorales o celulares) o con la llegada excesiva de gérmenes que sobrepasan nuestra capacidad normal de "aclaramiento". Puede afectar a pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos y puede ocurrir fuera del hospital o dentro de él (nosocomial), originando manejos y actitudes terapéuticas muy diferentes. Nosotros consideraremos las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) o extrahospitalarias en pacientes inmunocompetentes, incluidos los infectados por VIH (no SIDA), y en los capítulos siguientes se tratarán los otros tipos de neumonías.

La NAC está asociada a una considerable morbilidad y es la causa más común de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo, lo que motiva que sociedades internacionales relacionadas con el problema publiquen, de manera periódica, recomendaciones o guías clínicas para facilitar su manejo y tratamiento⁽¹⁻³⁾.

La epidemiología de la NAC varía según la ubicación geográfica, el entorno médico y la población estudiada. Tiene variación estacional, predominando en los meses de invierno. La **incidencia** oscila entre 5 y 11 casos por cada 1.000 adultos y año en Europa y América del Norte

con una tasa anual de hospitalización de 3,6-8,5 por cada 1.000 personas, aumentando a 13,4 en los mayores de 65 años⁽⁴⁾. Esta incidencia está aumentando, es mayor en los hombres que en las mujeres y aumenta con la edad, encontrándose una mayor frecuencia de *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* y virus respiratorios en pacientes ≥ 65 años y *Mycoplasma pneumoniae* en < 65 años. El tabaquismo, la inmunosupresión y la presencia de comorbilidades se han establecido como otros factores de riesgo. En los pacientes con EPOC y en los HIV, se ha observado que la etiología de la NAC es similar a la de pacientes sin esta condición⁽⁵⁾.

Los **agentes etiológicos** que pueden causar NAC superan el centenar y cuatro o cinco de ellos son los responsables principales⁽⁶⁾. Varían según consideremos las NAC en pacientes ambulatorios, ingresados en planta o en la UCI, pero el *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo con diferencia el más frecuente en todas las series y el que conlleva mayor mortalidad⁽²⁾ (Tabla 1). Otros patógenos comúnmente identificados son: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae*, bacilos Gram-negativos y virus respiratorios^(4,5). No se identifican gérmenes en un 27-87% de los casos⁽⁵⁾. Los patógenos multirresistentes representan $\leq 20\%$ de las NAC y de estos, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, son los más frecuentemente aislados. En un estudio europeo se identificaron en el 3,3-7,6% de los pacientes, siendo el *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) el más común. Estos pacientes presentan neumonías más severas al ingreso y su prevalencia en UCI es mayor que en una sala de hospitalización convencional⁽⁵⁾. Los virus respiratorios se detectan en

TABLA 1. Etiología de la NAC⁽²⁾.

Microorganismos	Comunidad (%)	Hospital (%)	UCI (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	25	17
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16	6	–
Virus	15	10	4
<i>Chlamydia 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

un tercio de las NAC de los adultos usando métodos moleculares⁽⁶⁾ y pueden causar una neumonía viral primaria o una neumonía bacteriana secundaria por los efectos del virus en las defensas del huésped. Hoy día preocupa la reciente aparición de virus emergentes como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS CoV) causado por un coronavirus y una nueva cepa de la gripe aviar, Influenza A H7N9⁽⁴⁾.

Algunos **datos epidemiológicos** como factores ambientales, laborales o del propio huésped, pueden ayudarnos al sugerir determinadas etiologías^(1,3,6) (Tabla 2). En nuestro país existen algunas diferencias regionales, observándose mayor incidencia de *Legionella* en el área mediterránea y de *Coxiella burnetti* en el norte.

Los datos de **mortalidad** de la NAC varían ampliamente entre los diferentes países. Una revisión de 46 estudios realizados en 11 países europeos encontró que la mortalidad de los pacientes hospitalizados y ambulatorios osciló entre el 4-48%. Estas diferencias siguen sin explicación y probablemente estén relacionadas con al aumento de mortalidad en los ancianos, con la presencia de comorbilidades, presencia de patógenos multirresistentes y elección de la antibioterapia. La vacunación previa (*influenza* y *neumococo*) se ha asociado con una reducción de la mortalidad⁽⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Se basa en la presencia de fiebre, síntomas respiratorios variables y un infiltrado en la radiografía de tórax o cualquier otra técnica de imagen.

La **fiebre** aparece en la mayoría de los pacientes y suelen tener taquipnea y crepitantes en la auscultación; un tercio de ellos presentan signos de consolidación.

Los **síntomas respiratorios** son inespecíficos: tos, expectoración, disnea y dolor pleurítico son los más frecuentes. Los ancianos pueden tener menos síntomas o ser menos severos y no es infrecuente que se presenten como un cuadro confusional agudo. La clínica no permite establecer la etiología de una manera fiable, sin embargo en personas jóvenes y sin comorbilidades se han sugerido datos de neumonía "típica" (neumocócica) un inicio brusco, escalofríos, expectoración purulenta, dolor pleurítico, herpes labial y soplo tubárico. Una presentación más solapada, sin escalofríos, con tos seca o poco productiva y predominio de síntomas extrapulmonares (artromialgias, cefalea, vómitos, diarreas) con auscultación variable puede asociarse a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Coxiella* y virus. Las NAC por *Legionella* son más frecuentes en jóvenes sin comorbilidades, fumadores y con diarreas o afectación neurológica, siendo frecuente la hiponatremia, hiposfatemia y hematuria⁽²⁾.

La **radiografía de tórax**, posteroanterior y lateral, es imprescindible para establecer el diagnóstico, porque síntomas parecidos pueden apreciarse en bronquitis aguda y otras enfermedades no infecciosas. Las alteraciones radiológicas deben ser de nueva aparición y podemos observar una condensación alveolar única, parcheada (bronconeumonía) o infiltrados intersticiales. Aunque ni la radiología ni la clínica son útiles para conocer la etiología de la NAC, algunos

TABLA 2. Datos epidemiológicos y/o factores de riesgo relacionados con patógenos específicos en las NAC ^(1,3,6) .	
Condición	Patógeno
Exposición a aire acondicionado, estancias en hotel o cruceros en las dos semanas previas	<i>Legionella pneumophila</i> .
Residentes en asilos/residencias 3ª edad	<i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i> .
Residentes en prisiones	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> .
Epidemia de gripe en la comunidad	Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> .
Contacto con aves	<i>Chlamydia psittaci</i> .
Contacto con conejos	<i>Francisella tularensis</i> .
Contacto con animales de granja, productos de animales o gatas parturientas.	<i>Coxiella burnetti</i> .
Anciano	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias.
Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i> (incluido neumococo resistente), anaerobios, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> , enterobacterias, <i>M. tuberculosis</i> .
Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Legionella</i> .
EPOC/fumadores	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Moraxella catharralis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> .
Bronquiectasias, FQ	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> .
Obstrucción de la vía aérea	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> .
Esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> .
Enfermedad periodontal	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios).
Alteración del nivel de conciencia	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios).
Aspiración	Anaerobios, patógenos entéricos gramnegativos, neumonitis química.
Tratamiento antibiótico previo	<i>S. pneumoniae</i> resistente, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> .
Tratamiento prolongado corticoideo	<i>Legionella</i> , <i>Nocardia spp</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> .
Malnutrición	<i>P. aeruginosa</i> .
HIV + (estadio precoz)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> .
HIV + (estadio tardío)	Los de arriba más: <i>P. jirovecii</i> , <i>cryptococcus</i> .
ADVP	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>P. jirovecii</i> , <i>S. pneumoniae</i> .

ADVP: Adicción a drogas vía parenteral; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: Fibrosis quística; HIV: Virus de inmunodeficiencia humana.

hallazgos radiológicos pueden sugerir una etiología específica (tuberculosis, absceso), detectar procesos asociados (obstrucción endobronquial), o valorar la gravedad (afectación multilobar, derrame pleural). La disociación clínico-radiológica se ha observado en algunas neumonías “atípicas” y una radiografía normal puede verse en pacientes con *Pneumocystis jirovecii*, deshidratados, neutropénicos y en las primeras 24

horas de su instauración⁽⁷⁾. Los pacientes hospitalizados con sospecha de neumonía, pero con Rx de tórax negativa deben tratarse como tal y repetir la placa en 24-48 horas⁽¹⁾.

El **laboratorio general** nos ayuda a completar la valoración del paciente y a decidir si realizará el tratamiento ambulatorio o ingresado. Solicitaremos hemograma, bioquímica general con iones, perfil renal

y hepático y pulsioximetría; si la SpO_2 es $< 92\%$ o existen datos de severidad, es necesario hacer una gasometría arterial. En pacientes ambulatorios estas determinaciones son opcionales, recomendándose si existe enfermedad cardiorrespiratoria y a todos los que acuden al hospital.

Los **biomarcadores** más conocidos son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), considerándose indicadores de inflamación con utilidad diagnóstica y pronóstica. La PCR se ha usado para diferenciar neumonías bacterianas con valores más altos, de las víricas o "atípicas" que tienen valores más bajos, y niveles elevados de ella se asocian a tasas más altas de fallos de tratamiento y mortalidad⁽⁸⁾. La PCT se produce como respuesta del huésped frente a la infección bacteriana pero no viral y su uso puede reducir el consumo de antibióticos sin aumentar la mortalidad⁽⁹⁾. Ambas tienen su mayor utilidad en el control evolutivo de la neumonía; la ausencia de una reducción significativa en su evolución sugiere la posibilidad de complicaciones y está asociada a peor pronóstico.

Diagnóstico microbiológico

Los estudios microbiológicos no son necesarios en los pacientes tratados de forma ambulatoria porque la antibioterapia empírica es casi siempre efectiva y solo se solicitan en estudios epidemiológicos y en los pacientes ingresados antes de recibir la antibioterapia y sin retrasar su aplicación. Fuera de los ensayos clínicos el diagnóstico microbiológico se obtiene en menos del 25% de los casos⁽¹⁰⁾. De manera habitual se cursan dos hemocultivos (frasco aerobio y anaerobio), esputo para tinción de Gram y cultivo, antigenuria de neumococo y *Legionella*, frotis nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y en caso de derrame pleural toracocentesis para estudio del líquido.

1. Procedimientos no invasivos

Examen del esputo/aspirado bronquial

Es un procedimiento sencillo, rápido, barato y disponible en cualquier centro hospitalario. La muestra debe ser reciente y de buena calidad (< 10 células epiteliales y > 25 leucocitos polimorfonucleares/campo). En cultivos cuantitativos el punto de corte para diferenciar colonización de infección es de 10^6 UFC/mL. La utilidad del esputo y del cultivo es controvertida y variable, la presencia en una muestra teñida

de diplococos grampositivos lanceolados (en forma de grano de arroz) en un contexto clínico-radiológico consistente es muy sugestiva de neumonía neumocócica; sin embargo, un tercio de los pacientes no expectoran, no existen protocolos estrictos de recogida de muestras, la antibioterapia previa, el retraso en el transporte y procesamiento, la contaminación con la flora saprófita bucal, etc., reducen bastante su rendimiento y, en general, afectan poco a la decisión inicial de tratamiento. Pueden ser útiles si se sospecha un patógeno resistente o poco habitual y nos permite un diagnóstico específico mediante tinciones en caso de tuberculosis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o mediante **cultivo** si se aísla *Mycobacterium tuberculosis* o *Legionella pneumophila* aunque de forma más tardía.

Hemocultivos

El principal agente que se asocia con bacteriemia es el *Streptococcus pneumoniae*. Una reciente revisión de la literatura europea encontró que los veintidós artículos incluían la realización de hemocultivos en el manejo de la NAC⁽⁵⁾ y aunque son muy específicos y tienen valor etiológico y pronóstico, su positividad solo ocurrió en el 10-20% de los casos. Esta baja sensibilidad reducida a la mitad con la toma previa de antibióticos, hace que se discuta hoy día su relación coste-eficacia ya que la posibilidad de que induzca un cambio en la terapia antibiótica es muy pequeña, inferior al 2% en un estudio que incluyó a 760 pacientes⁽¹¹⁾.

Serología

Para que tengan valor debemos procesar muestras pareadas (fase aguda y convalecencia). Su mayor importancia es epidemiológica, pues los resultados son tardíos y poco útiles en el diagnóstico precoz. Las pruebas detectan anticuerpos séricos de tipo IgM e IgG y su utilidad radica en la seroconversión, es decir la elevación a 4 veces el título inicial, generalmente a los 21 días. Los agentes generalmente estudiados son *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii*.

Antígenos urinarios

La detección de antígenos en orina es muy sensible, específica, rápida (de pocos minutos a 2 horas) y está implantada de rutina en nuestros centros.

Mediante inmunocromatografía puede detectarse **antígeno neumocócico** hasta 4 semanas después del comienzo de la neumonía con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 97,2% que mejoran al 79,3 y 99,3%, respectivamente, al usar los nuevos test de detección de antígeno capsular múltiple con 13 y 14 serotipos⁽⁴⁾. La detección del **antígeno de *Legionella*** serogrupo 1 con tratamiento térmico y concentración de la orina alcanza una sensibilidad de hasta el 80% y una especificidad del 100%⁽²⁾.

Líquido pleural

Hasta un 50% de las neumonías pueden complicarse con derrame paraneumónico y la toracocentesis es obligada siempre que sea posible. Realizaremos estudio bioquímico del líquido pleural (glucosa, proteínas, LDH, pH, ADA), recuento celular diferencial, tinción de Gram, Ziehl o Auramina y cultivo estándar aerobio y anaerobio, opcionalmente para micobacterias y hongos, así como detección de antígeno neumocócico y de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Técnicas de biología molecular

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de amplificación de material genético que identifica fragmentos de ácidos nucleicos de los patógenos habituales en muestras de esputo, sangre, aspirado nasofaríngeo o líquido pleural (ADN neumocócico) y probablemente suponen la mayor novedad en el diagnóstico microbiológico de las infecciones. Son muy específicas, sus resultados no se influyen por la antibioterapia y tienen gran valor en aquellos microorganismos de cultivo difícil. Los antígenos víricos gripales (influenza A y B) pueden obtenerse de frotis nasofaríngeo y han cobrado importancia en los últimos años, recomendándose en épocas epidémicas. La detección antigénica de otros virus respiratorios se solicita solo en casos particulares. Existen test de PCR múltiples y en tiempo real que permiten la detección rápida de los microorganismos más habituales con gran sensibilidad y especificidad. Un estudio estableció la etiología microbiana de la NAC en el 39,1% de los pacientes por métodos convencionales que se incrementó al 65,2% con el uso adicional de test de PCR en tiempo real⁽¹³⁾. Otro estudio con 267 casos de NAC estableció la etiología en 4 de cada 5 casos con el auxilio de la PCR, siendo esta particularmente

útil en las infecciones virales; los principales agentes identificados fueron *S. pneumoniae* y virus (influenza seguido de *rhinovirus*) y un alto porcentaje de casos de copatogenicidad entre *S. pneumoniae* y virus influenza (31%) en los meses de invierno y primavera⁽¹⁴⁾. Son técnicas muy prometedoras que no se recomiendan de inicio y solo están disponibles en algunos centros.

2. Procedimientos invasivos

Broncoscopia flexible

Es el procedimiento más empleado de los invasivos. Disponemos de broncoaspirado convencional (BAS), lavado broncoalveolar (LBA), cepillo protegido y catéter protegido telescópado (Combicath®). Es la técnica de elección en la neumonía no respondedora porque puede aportar microorganismos no sospechados y diagnósticos alternativos (enfermedad pulmonar inflamatoria, neoplasias, etc.). Particularmente usada en inmunodeprimidos de cualquier origen, y para la detección de *P. jiroveci*, micobacterias, citomegalovirus, *Nocardia* y hongos. Se deben hacer cultivos cuantitativos para discriminar colonización de infección con puntos de corte en 10³ UFC/ml para el cepillo y catéter protegido, y 10⁴ UFC/ml para el LBA. La sensibilidad del cepillado bronquial protegido está entre el 54-85% con especificidad > 85%. El LBA es menos sensible pero con igual especificidad, siendo la técnica de elección en la búsqueda de *Pneumocystis* y de citomegalovirus. En casos seleccionados puede realizarse biopsia transbronquial.

Punción transtorácica

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es la técnica más específica de todas (100%) pues obtiene una muestra con casi nula posibilidad de contaminación por la flora saprófita de las vías aéreas superiores. Su sensibilidad es muy variable (33-80%). No se realiza en pacientes sometidos a ventilación mecánica y requiere personal entrenado. Sus complicaciones potenciales son la hemoptisis y el neumotórax. Junto a la punción transtraqueal son técnicas que en la práctica han dejado de usarse.

Biopsia pulmonar

Raramente se utiliza hoy día, considerándose ante problemas de diagnóstico diferencial por la sospecha de enfermedad no infecciosa.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD. CRITERIOS DE INGRESO

Escalas pronósticas

Tras el diagnóstico clínico de NAC es preciso evaluar su gravedad y para ello disponemos de las escalas pronósticas, modelos multivariantes que permiten establecer la probabilidad de muerte a los 30 días y en razón a ella considerar el lugar más adecuado para realizar el tratamiento (ambulatorio, hospitalización en planta o UCI). Las dos escalas más utilizadas son la escala PSI (*Pneumonia Severity Index*)⁽¹⁵⁾ y la CURB-65⁽¹⁶⁾ y esta por su simplicidad se ha impuesto a la primera; ambas están validadas.

La **escala CURB-65** es el acrónimo inglés de confusión, urea (> 7 mmol/L), frecuencia respiratoria (≥ 30 rpm), presión arterial (sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg) y edad (≥ 65 años)⁽¹⁶⁾ (Tabla 3). Todas las variables son objetivas y la confusión se valora fácilmente en las tres esferas: tiempo, espacio y persona. Cada una de ellas se valora con un punto en un rango posible de 0 a 5 y se ha comprobado que la mortalidad a los 30 días es de 0,7, 2,1, 9,2, 14,5 y 40% para 0, 1, 2, 3 o 4 o más factores, respectivamente. Se recomienda el ingreso con una puntuación > 1 . Para uso ambulatorio se validó esta misma escala sin la determinación de la urea, la escala CRB-65, cuya probabilidad de muerte es de 1,2, 8,5 y 31% para 0, 1-2 y 3-4 puntos, respectivamente. La escala CURB-65 es más útil para identificar a los pacientes de riesgo más elevado.

La **escala PSI o de Fine** clasifica a los pacientes en 5 grupos según la puntuación obtenida tras la suma de 20 variables⁽¹⁵⁾ (Tabla 3). En razón a la probabilidad de muerte de cada grupo se aconseja: grupo I y II, tratamiento ambulatorio; grupo III, observación 24 horas en urgencias; grupo IV y V, ingreso hospitalario. Esta escala es especialmente útil para detectar pacientes con bajo riesgo de mortalidad que podrían tratarse de manera ambulatoria. Tiene como inconvenientes que necesita del laboratorio y debido al gran peso que tiene la edad y las comorbilidades, puede infravalorar la gravedad en sujetos jóvenes o sin enfermedades previas.

En ocasiones tendremos que evaluar situaciones no consideradas en las escalas pronósticas, como son valores de SpO_2 bajos ($< 92\%$), factores sociales que garanticen el cumplimiento del tratamiento y su segui-

miento o presencia de enfermedad neuromuscular, por lo que ante la duda de hospitalizar a un paciente siempre prevalecerá el buen juicio clínico del médico que le atiende.

Los niveles de proteína C-reactiva y procalcitonina al ingreso mejora la escala CURB-65 en predecir el riesgo de complicaciones y sus niveles a los 3, 5 y 7 días han sido predictores independientes de mortalidad en un estudio⁽¹⁷⁾.

Criterios de ingreso en planta

Considerando las limitaciones de las escalas pronósticas y las recomendaciones actuales^(1,2), se aceptan los siguientes:

1. Puntuación con la escala CURB-65 > 1 o CRB-65 ≥ 1 .
2. Grupo de Fine III, que no evoluciona favorablemente tras 24 h de observación en urgencias y grupo IV-V.
3. Indicación social: el entorno familiar o social no garantiza el cumplimiento del tratamiento o su evolución.
4. Presencia de factores de riesgo no considerados en las escalas pronósticas: esplenectomía, patología neuromuscular o deformidad importante de la caja torácica, $SpO_2 < 92\%$ o afectación multilobar.

Criterios de ingreso en UCI

Aunque han aparecido varias escalas pronósticas para valorar el ingreso en la UCI (SMART-COP y SCAP por ejemplo), necesitan validación por lo que siguen vigentes los criterios ya validados de la ATS/IDSA, que lo considera si presenta cualquier criterio mayor o tres o más de los nueve criterios menores⁽¹¹⁾:

- **Criterios mayores:** 1) Necesidad de ventilación mecánica invasiva. 2) Shock séptico con necesidad de vasopresores.
- **Criterios menores:** 1) Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, 2) $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, 3) Hipotensión que requiere líquidos intensivos, 4) Infiltrados multilobares, 5) Confusión o desorientación, 6) Uremia ($BUN \geq 20$ mg/dL), 7) Leucopenia ($< 4.000 /mm^3$), 8) Trombocitopenia ($< 100.000 /mm^3$), y 9) Hipotermia ($< 36^\circ C$). Una escala simplificada con la exclusión de las tres últimas variables, que son infrecuentes, tiene la misma predicción de mortalidad⁽¹⁸⁾.

TABLA 3. Escalas pronósticas.			
ESCALA CURB-65 ⁽¹⁶⁾			
Característica		Puntuación	
Confusión (desorientación en tiempo, espacio o persona)		1	
Urea sérica > 7 mmol/L		1	
Frecuencia respiratoria > 30/min		1	
TA sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mm mmHg		1	
Edad > 65 años		1	
CURB-65		CRB-65	
Puntuación total	Mortalidad (%)	Puntuación total	Mortalidad (%)
0	0,7	0	1,2
1	2,1	1-2	8,5
2	9,2		
3	14,5	3-4	31
≥ 4	40		
ESCALA DE FINE ⁽¹⁵⁾			
Características del paciente		Puntuación	
Factores demográficos:			
Edad en varones		Nº de años	
Edad en mujeres		Nº años – 10	
Asilo o residencia		+10	
Comorbilidades:			
Enfermedad neoplásica		+30	
Enfermedad hepática		+20	
Insuficiencia cardíaca congestiva		+10	
Enfermedad cerebro vascular		+10	
Enfermedad renal		+10	
Hallazgos del examen físico:			
Estado mental alterado		+20	
Frecuencia respiratoria ≥ 30/min		+20	
Tensión arterial sistólica < 90 mmHg.		+20	
Temperatura < 35°C o ≥ 40°C		+15	
Pulso ≥ 125/min		+10	
Hallagos del laboratorio/Rx:			
pH arterial < 7,35		+30	
BUN ≥ 30 mg/dl		+20	
Sodio < 130 mmol/L		+20	
Glucosa ≥ 250 mg/dl		+10	
Hematocrito < 30%		+10	
PaO ₂ < 60 mmHg		+10	
Derrame pleural		+10	
Mortalidad a los 30 días según el grupo de riesgo			
Grupo de riesgo	Puntuación	Mortalidad (%)	
Grupo I	Si < 50 años y sin las comorbilidades reseñadas	0,1	
Grupo II	< 70	0,6	
Grupo III	71-90	0,9-2,8	
Grupo IV	91-130	8,2-9,3	
Grupo V	> 130	27,0-29,2	

Una puntuación > 3 en la escala CURB-65 también se considera criterio de ingreso en UCI y un ingreso tardío en la unidad está asociado a un aumento de la mortalidad⁽¹⁹⁾.

TABLA 4. Tratamiento empírico inicial recomendado para las NAC ^(1,2,20) .		
Lugar del tratamiento	Pauta	NE
Grupo 1: Ambulatorio		
Previamente sano	• Amoxicilina + macrólido^a; o • Levofloxacino o moxifloxacino^b	I I
Con comorbilidad/es	• Levofloxacino o moxifloxacino; o • Amoxi/clavulánico + macrólido^a	I I
Grupo 2: Planta		
	• β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, amoxi/clavulánico o ertapenem^c) + Macrólido^a; o • Levofloxacino o moxifloxacino • Si alergia a β-lactámicos y fluorquinolona: tigeciclina	I I II
Grupo 3: UCI		
	• β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + macrólido^a; o • β-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona) + levofloxacino; o • Si alergia a penicilina: levofloxacino + aztreonan.	II I
Situaciones especiales:		
Sospecha de anaerobios	• Amoxi/clavulánico^d; o • Piperacilina-tazobactam^e; o • Clindamicina + β-lactámico (cefotaxima o ceftriaxona)	
Sospecha de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• β-lactámico antipseudomona (piperacilina/tazobactam, cefepime, imipenem, meropenem) + ciprofloxacino o levofloxacino; o • β-lactámico antipseudomona + aminoglucósido + azitromicina • Si alergia a penicilina: sustituir β-lactámico por aztreonan.	III III
Sospecha de CA-MRSA	• Añadir linezolid o vancomicina.	III
Sospecha de virus Influenza A	• Añadir oseltamivir	I

CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* metilicín resistente adquirido en la comunidad; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
NE: Nivel de evidencia: grado I: metaanálisis y revisiones sistemáticas en ensayos clínico aleatorizados (ECA) o ECA con diferentes grados de riesgo de sesgo; 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; grado III: estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos), y grado IV: opiniones de expertos.
^aClarithromicina 10 días, azitromicina 3-5 días. ^bSi ha recibido antibióticos en los 3 últimos meses. ^cPuede resultar útil si ha recibido antibioterapia previa (experiencia limitada). ^dAmoxi/clavulánico a dosis altas: 2/0,2 g/8 horas. ^eSi existe cavitación se mantendrá hasta la resolución radiológica. ^fSi se sospecha resistencia a amoxi/clavulánico (uso reciente, hospitalización previa, centro de crónicos).

TRATAMIENTO

Antibioterapia empírica inicial

El tratamiento inicial de las NAC es empírico y dependerá de la gravedad del cuadro clínico, de la etiología más probable y de la resistencia local de los antibióticos. La elección de antibióticos incorrectos cuando no están indicados en pacientes ambulatorios puede promover el desarrollo de resistencias a los mismos. En Europa la resistencia del neumococo a la penicilina es del 8,4-20,7% y a la eritromicina oscila entre 14,7-17,1%⁽⁵⁾. Algunos datos clínicos pueden sugerir la presencia de neumococos resistentes a la penicilina: edad > 65 años, alcohólicos, comorbilidades médicas, inmunodeprimidos, contactos con niños en guarderías, ingreso reciente o tratamiento con beta-lactámicos en los 3 meses previos^(1,20); igualmente, tan-

das repetidas o tratamientos previos con macrólidos o fluoroquinolonas son factores de riesgo de resistencia neumocócica para ese antibiótico⁽¹⁾.

Se han establecido tres grupos bien definidos para tratar las neumonías: grupo 1 (domicilio), grupo 2 (hospitalización en planta) y grupo 3 (UCI)^(1,2). Cada grupo tiene diferente opción terapéutica (Tablas 4 y 5) y se recomienda iniciarlo en el lugar donde se realiza el diagnóstico y tan pronto como sea posible⁽²¹⁾, especialmente en los pacientes con sepsis severa o shock séptico donde iniciarlo en la primera hora conlleva una disminución de la mortalidad⁽²²⁾.

Estos aspectos generales no son aplicables a algunas situaciones clínicas especiales: **sospecha de anaerobios** (boca séptica, expectoración maloliente, antecedente de aspiración o pérdida de conciencia y radiografía con necrosis o cavitación), **sospecha de**

TABLA 5. Dosis y vías de administración de los antibióticos y antivirales en las NAC^(1,2).

Antibiótico	Vía	Dosis
Amikacina	IV	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina	oral	1 g/8 h
Amoxi/clavulánico	oral	875/125 mg/8 h
Amoxi/clavulánico	oral	2.000/125 mg/12 h
Amoxi/clavulánico	IV	1.000-2.000/200 mg/8 h
Azitromicina	oral-IV	500 mg/24 h
Aztreonam	IV	2 g/6 h
Cefditoren	oral	400 mg/12 h
Cefepima	IV	2 g/12 h
Cefotaxima	IV	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	IV	1-2 g/24 h
Ciprofloxacino	oral	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	IV	400 mg/8-12 h
Claritromicina	oral	1.000 mg/24 h
Claritromicina	IV	500 mg/12 h
Clindamicina	oral	300 mg/8 h
Clindamicina	IV	600 mg/8 h
Ertapenem	IV	1 g/24 h
Imipenem	IV	1 g/8 h
Levofloxacino	oral-IV	750 mg/24 h
Linezolid	oral-IV	600 mg/12 h
Meropenem	IV	1 g/8 h
Moxifloxacino	oral	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	IV	4-0,5 g/6-8 h
Tobramicina	IV	6 mg/kg/24 h
Vancomicina	IV	15 mg/kg/12 h
Antiviral	Vía	Dosis
Oseltamivir	oral	75 mg/12 h

Pseudomonas aeruginosa (bronquiectasias, fibrosis quística, EPOC grave, uso frecuente de corticoides o antibióticos y malnutrición), y **sospecha de *Staphylococcus aureus* metilicilín resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA)** (gripe previa, neumonía cavitada sin factores de riesgo para aspiración por anaerobios). La antibioterapia recomendada en estas situaciones se establece en la tabla 4.

Medidas generales

Todos los pacientes con NAC deben hacer reposo, tomar líquidos abundantes, tener una nutrición adecuada y tratamiento para la fiebre y el dolor torácico. Los pacientes ingresados deben recibir profilaxis antitrombótica y pueden requerir oxigenoterapia para mantener una $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ (o $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$), reposición de líquidos intravenosos, drogas vasoactivas, ventilación mecánica no invasiva o invasiva. Los corticoides pueden aportar beneficios en las NAC más graves en cuanto a supervivencia y recuperación funcional más precoz, reduciendo la mortalidad, necesidad de ventilación mecánica y estancia hospitalaria^(20,23).

Estabilidad clínica y tratamiento secuencial

La **estabilidad clínica** se alcanza cuando mantiene normalizados los signos vitales durante 24 horas ($T^a \leq 37,8^\circ\text{C}$, $\text{FR} \leq 24 \text{ rpm}$, $\text{FC} \leq 100 \text{ lpm}$, TA sistólica $\geq 90 \text{ mmHg}$ y $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ o la previa si es un paciente EPOC o recibe oxigenoterapia en casa), es capaz de tomar la medicación vía oral y tiene un estado mental normal o recupera el anterior⁽¹⁾.

El **tratamiento secuencial** es el paso de la antibioterapia parenteral a la vía oral, manteniendo los mismos niveles plasmáticos. Se realiza cuando se alcanza la estabilidad clínica, con el mismo antibiótico o grupo farmacológico y generalmente ocurre en los tres primeros días de iniciar el tratamiento antibiótico.

Alta hospitalaria

Se considera cuando el paciente alcanza la estabilidad clínica, no tiene otros problemas médicos que requieran hospitalización y dispone de un entorno adecuado para continuar el tratamiento. Tras la estabilización, la posibilidad de deterioro clínico grave es $\leq 1\%$ y la observación durante 24 horas más en el hospital no supone mayor beneficio, describiéndose el mismo número de reingresos y mortalidad a los 30 días en sujetos observados y no observados⁽²⁴⁾. Por otro lado, el alta con algún parámetro de inestabilidad está ligado a mayor número de reingresos o muertes⁽²⁵⁾. La movilización precoz y el uso de criterios objetivos para el tratamiento secuencial reducirán la estancia hospitalaria, sus costes y los riesgos asociados, iatrogénicos y de resistencias antimicrobianas⁽²⁶⁾.

Duración del tratamiento

En las neumonías leves-moderadas, los tratamientos cortos (≤ 7 días) respecto a los largos (> 7 días) han mostrado resultados similares en cuanto a curación clínica, mortalidad y erradicación bacteriológica y parece razonable tratar durante 5-7 días a los pacientes ambulatorios y a los ingresados con respuesta temprana al tratamiento⁽²¹⁾. Como recomendaciones para prolongar la antibioterapia se establecen: fiebre > 72 h, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y aparición de complicaciones (p. ej: endocarditis o meningitis)⁽¹⁾. Otros factores a tener en cuenta en la duración del tratamiento son la gravedad de la neumonía, las comorbilidades del paciente, la presencia de bacteriemia, la evolución y el agente etiológico si se conoce^(1,2). Las neumonías causadas por *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o las neumonías cavitadas requerirán de manera individualizada tratamientos más prolongados^(20,21).

ASPECTOS EVOLUTIVOS DE INTERÉS

Controles radiológicos

La resolución radiológica es más lenta que la resolución clínica y a veces puede empeorar a pesar de la mejoría sintomática. Los controles radiológicos dependerán de la evolución clínica; si es satisfactoria en pacientes ambulatorios, se hará un control a las 4-6 semanas de finalizar el tratamiento, y en pacientes hospitalizados puede adoptarse una postura parecida, no recomendándose su práctica sistemática al alta. Lo que es imprescindible en todos los casos es comprobar la "curación" radiológica de la neumonía.

La edad y la afectación multilobar son factores independientes en la normalización de la radiografía; solo el 25% de las NAC severas normalizan la radiografía a la semana y el 53% lo hacen a las 4 semanas; en pacientes mayores de 70 años la resolución radiológica fue del 35, 60 y 84% a las 3, 6 y 12 semanas, respectivamente, siendo más precoz en pacientes < 50 años, sin enfermedad pulmonar subyacente o con valores de PCR < 200 ⁽²⁷⁾. Resoluciones en pocos días nos deben sugerir edema pulmonar, sobre todo en pacientes ancianos. La persistencia de alteraciones radiológicas si no se acompaña de mejoría clínica o el empeoramiento clínico en el periodo de convale-

cencia nos debe alertar de la posibilidad de patología endobronquial subyacente.

Neumonía no respondedora

La mayoría de las NAC muestran mejoría clínica en las primeras 72 horas tras el inicio del tratamiento antibiótico. Se define NAC no respondedora a la persistencia o empeoramiento de los síntomas en esta fase inicial a pesar de tratamiento antibiótico correcto, en tanto que hablaríamos de NAC de lenta resolución a la persistencia de imágenes radiológicas a las 4-6 semanas⁽³⁾. Un 10-15% de los pacientes hospitalizados y hasta un 21% de los ambulatorios presentan una evolución insatisfactoria. Las NAC no respondedoras presentan 2 patrones bien definidos: **neumonía progresiva**, la que continua evolucionando con deterioro clínico, fallo respiratorio, necesidad de apoyo ventilatorio y/o shock séptico, generalmente en las primeras 72 horas y la **neumonía persistente**, aquella que se demora o no alcanza la estabilidad clínica en 72 horas^(1,20). La primera parece estar relacionada con la severidad de la infección primaria, mientras que la segunda se debería a acontecimientos secundarios, tales como sobreinfección nosocomial o exacerbación de las comorbilidades (Tabla 6). Si la antibioterapia inicial fue adecuada, lo más frecuente es una respuesta inadecuada del huésped más que una antibioterapia incorrecta o un microorganismo inhabitual. La etiología de la neumonía que no responde es infecciosa en el 40% de los casos, no infecciosa en el 15% e indeterminada en el resto⁽²⁾.

La **evaluación** de este problema clínico supone^(1,2,20):

1. Reevaluar los estudios microbiológicos iniciales.
2. Rehistoriar al paciente buscando factores de riesgo para gérmenes inhabituales o multirresistentes (viajes, animales domésticos, familiares con síntomas parecidos).
3. Exploraciones complementarias: ecocardiografía, TAC de tórax (derrame pleural, cavitación, tumores, absceso pulmonar, obstrucción endobronquial, neumonía organizada criptogénica), angioTAC (sospecha de tromboembolismo pulmonar).
4. Obtención de nuevas muestras microbiológicas con métodos no invasivos e invasivos y valorando como final el riesgo/beneficio de una biopsia pulmonar por minitoracotomía o videotoracosopia.

El **tratamiento** recomendado a la espera de los nuevos resultados debería incluir: un betalactámico antipseudomona (cefepime, imipenem, meropenem

TABLA 6. Patrones y etiología de las neumonías no respondedoras ⁽¹⁾ .		
	Precoz (< 72 h)	Tardía
Neumonía progresiva	Severidad en presentación Patógeno resistente: - No cubierto - Sensibilidad inapropiada Infección a distancia: - Derrame paraneumónico/empiema - Endocarditis, meningitis, artritis Diagnóstico erróneo: - TEP, aspiración, SDRA, vasculitis	Sobreinfección nosocomial: - Neumonía nosocomial - Extrapulmonar Exacerbación de comorbilidades Enfermedad no infecciosa intercurrente: - TEP - IAM - Fallo renal
Neumonía persistente	Respuesta normal	Patógeno resistente: - No cubierto - Sensibilidad inapropiada Derrame pleural/Empiema Sobreinfección nosocomial: - Neumonía nosocomial - Extrapulmonar No infecciosa: - NOC - Diagnóstico erróneo: TEP, IC, vasculitis - Fiebre por fármacos

SDRA: Síndrome del distrés respiratorio del adulto; NOC: Neumonía organizada criptogénica; IC: Insuficiencia cardíaca; TEP: Tromboembolismo pulmonar.

o piperacilina-tazobactam) más una fluoroquinolona intravenosa y tratamiento específico si se sospecha *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente o *Aspergillus*. Si no hay respuesta, el siguiente cambio terapéutico se hará de acuerdo con los resultados microbiológicos obtenidos y si estos son negativos y seguimos sin mejoría, se valorará la administración de corticoides ante la posibilidad de que sea una neumonía organizada criptogénica⁽²⁾.

Neumonía recurrente

Es la neumonía que aparece después de desaparecer la sintomatología y las alteraciones radiológicas. Las causas más frecuentes son: EPOC, bronquiectasias, cardiopatías, fibrosis quística e inmunodeficiencias. La reaparición en un mismo lóbulo obliga a descartar lesión endobronquial.

Riesgo cardiovascular

La NAC está asociada con un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares en relación con la hipoxemia, el estado protrombótico, la inflamación y factores del huésped y del patógeno⁽²⁸⁾ observándose en un reciente metaanálisis una incidencia del 14% de insuficiencia cardíaca, 5% de arritmias y 5% de síndrome coronario a los 30 días del diagnóstico de la neumonía⁽²⁹⁾.

Prevención

Las recomendaciones actuales para la prevención de las NAC nos permiten actuar de dos maneras:

- 1ª) Directamente contra los patógenos que la causan, mediante la **vacunación antineumocócica**, efectiva en la prevención de la neumonía neumocócica bacteriémica, y el **control medioambiental para la Legionella**. En la actualidad existen dos vacunas antineumocócicas: La vacuna polisacárida que contiene 23 serotipos de neumococos y la reciente vacuna conjugada que contiene 13 serotipos, produciendo una respuesta inmune mayor, de más duración y con efecto “booster” que ha demostrado ser eficaz en reducir el primer episodio de NAC en pacientes mayores de 65 años⁽³⁰⁾. Como esta última no incluye algunos serotipos incluidos en la vacuna polisacárida, en el momento actual se recomienda la administración de ambas en adultos mayores de 65 años con un intervalo de al menos 1 año entre ellas.
- 2ª) Indirectamente, modificando los factores de riesgo que facilitan las neumonías con el **abandono del tabaco** que disminuirá el riesgo de sufrir una NAC a la mitad en los 5 años siguientes a dejar de fumar, y la **vacunación antigripal**, efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad viral.

BIBLIOGRAFÍA

- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett 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.
- 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: 543-58.
- Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero A, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva* 2005; 29: 21-62.
- José RJ, Periseleris JN, Brown JS. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 212-8.
- Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33: 1065-79.
- Marrie TJ, Bartlett JG, Thorne AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate; 2015 [consultado el 10 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Appl M, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med*. 2004; 117: 305-11.
- Schuetz P, Chiappa V, Matthias B, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1322-31.
- 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.
- Jiménez P, Calvo M. Diagnóstico microbiológico de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Infect*. 2005; 22 (Supl 1): S32-38.
- Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adults patient admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest*. 2003; 123: 1142-50.
- Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendururi N. Systematic review and metaanalysis of urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2303-10.
- Mustafa MI, Al-Marzooq F, How SH, Kuan YC, Ng TH. The use of multiplex real-time PCR improves the detection of the bacterial etiology of community acquired pneumonia. *Trop Biomed*. 2011; 28: 531-44.
- Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3 year prospective study in Norway. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:64.
- 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.
- Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Werner Z, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 559-66.
- Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J*. 2014; 43: 842-51.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the UCI in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010; 137: 552-7.
- File TM, Bartlett JG, Thorne AR. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate; 2015 [consultado el 13 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Musher DM, Thorne AR. Community-acquired pneumonia. *New Engl J Med*. 2014; 371: 1619-28.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165-228.
- Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 519-28.
- Nathan RV, Rhew DC, Murria C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med*. 2006; 119: 512-7.
- Dagan E, Novack V, Porath A. Adverse outcomes in patients with community acquired pneumonia discharged with clinical instability from internal medicine department. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38: 860-6.
- Carratalà J, García-Vidal C, Ortega L, Fernández-Sabé N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumo-

- nia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 922-8.
27. Bruns AH, Oosterheert JJ, Prokop M, Lammers JW, Hak E, Hoepelman AI. Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 983-91.
 28. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2015; 386: 1097-108.
 29. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001048.
 30. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal in adults. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1114-25.