



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad

Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)*

Introducción

La justificación de la actualización de las normativas de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) sobre neumonía adquirida en la comunidad se ha explicado en el texto de la actualización de la normativa sobre exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También en este caso el texto contiene las novedades, por lo que no es preciso referirse al anterior.

Definición

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección producida por la invasión de microorganismos de adquisición extrahospitalaria que compromete al parénquima pulmonar. Su gravedad oscila desde cuadros leves en personas sanas, que pueden confundirse con resfriados, bronquitis o infecciones no respiratorias, hasta cuadros graves que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos y ponen en peligro la vida de los pacientes.

En los últimos años hemos asistido a cambios importantes en la epidemiología y el tratamiento de la NAC, con el aislamiento de nuevos patógenos y el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos de los tradicionales. Fruto de la constante investigación han aparecido también nuevos agentes antibióticos de utilidad en el tratamiento de la NAC. Estos hechos hacen necesarias la aparición y revisión de normativas destinadas al manejo de esta patología tan común y potencialmente grave.

En el desarrollo de estas normativas se ha utilizado un enfoque basado en la evidencia tras el análisis de los estudios relevantes publicados hasta la fecha de redacción del documento. Para clasificar la evidencia que sostiene las recomendaciones se han utilizado 3 niveles: evidencia de nivel I, a partir de estudios controlados y aleatorizados; evidencia de nivel II, a partir de estudios bien realizados y controlados pero sin aleatorización (incluyen estudios de cohortes, series de casos y estudios de casos y controles), y evidencia de nivel III, a partir de estudios de casos y opiniones de expertos. Cuando las recomendaciones de tratamiento procedan de datos sobre susceptibilidad, sin observaciones clínicas, se catalogarán como evidencia de nivel III.

Diagnóstico

Los métodos complementarios para el diagnóstico de la NAC tienen 3 fines: *a*) obtener confirmación de que el parénquima pulmonar está afectado y con qué extensión (radiografía de tórax); *b*) identificar al agente etiológico (exámenes microbiológicos y serológicos), y *c*) evaluar el estado general del paciente (laboratorio en general y análisis de sangre). El número y el tipo de exploraciones a practicar dependerán de la gravedad del paciente y de las posibilidades del centro asistencial en que se le presta atención. En ocasiones, en algunos ámbitos asistenciales puede ser difícil la realización de una radiografía de tórax; sin embargo, se debe insistir en que para el diagnóstico de la NAC conviene realizar al menos una radiografía en proyección posteroanterior. La radiografía de tórax permite establecer el diagnóstico de certeza de la neumonía, precisar su grado de extensión (factor pronóstico) y detectar complicaciones asociadas (derrame paraneumónico, absceso, cavitación, neoplasia, daño pulmonar crónico).

El examen bacteriológico del esputo incluye la tinción de Gram, el cultivo y el antibiograma. El esputo debe ser de buena calidad para que sea útil, es decir, no debe mostrar contaminación por flora orofaríngea sin reacción inflamatoria. Esto se refleja en la microscopía con el hallazgo de pocas células escamosas (pavimentosas) y abundantes neutrófilos. Menos de 10 células pavimentosas y más de 25 neutrófilos por campo de 10 aumentos son los límites aceptados¹. La validez del examen del esputo disminuye notablemente en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo². A pesar de estas

Las recomendaciones han sido posibles gracias a una ayuda no restringida de Bayer y de Aventis.

*Integrantes del Grupo de Trabajo ALAT

Coordinadores: Carlos M. Luna (Argentina) y José Roberto Jardim (Brasil).

Miembros del grupo: Horacio López, Juan Antonio Mazzei y Daniel Stambouljan (Argentina); Julio César Abreu de Oliveira y Jorge Pereira (Brasil); Alejandro Díaz, Carmen Lisboa y Fernando Saldías (Chile); Darío Maldonado y Carlos Torres (Colombia); Salvador Martínez Selmo (República Dominicana); Marc Miravittles, Felipe Rodríguez de Castro y Antoni Torres (España); Antonio Anzueto y Julio Ramírez (EE.UU.); Juan Manuel Luna (Guatemala); Manuel Díaz, Rogelio Pérez Padilla, Alejandra Ramírez y Raúl Sansores (México); Irving Carrasco (Panamá); Alberto Matsuno (Perú).

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servicio de Neumología. Hospital Clínic.
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España
Correo electrónico: marcm@clinic.ub.es

Recibido: 30-7-2003; aceptado para su publicación: 4-2-2004.

limitaciones, el examen directo del esputo puede orientar el tratamiento inicial (evidencia de nivel III). Además, tratado con otras técnicas, es de gran valor para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes, *Legionella pneumophila*, hongos, *Pneumocystis carinii* y virus.

El cultivo del esputo puede demostrar la etiología en un número importante de casos. Suele ser el espécimen de mayor utilidad para determinar la etiología, aunque su resultado nunca está disponible en el momento de elección del tratamiento inicial. Su importancia práctica actual radica en la posibilidad de documentar la sensibilidad de los distintos gérmenes a los antibióticos (evidencia de nivel III).

La sensibilidad de los hemocultivos para el aislamiento del patógeno en las NAC varía entre el 0,5 y el 20% dependiendo de la gravedad del cuadro clínico³⁻⁷. Junto con el cultivo del líquido pleural, son de valor para certificar la etiología, debido a su elevada especificidad y a que su presencia suele considerarse prueba definitiva de que el patógeno aislado es el agente etiológico de la NAC. El hemocultivo se debe realizar en todo paciente hospitalizado y en aquel que acude a urgencias con sospecha de estar infectado por un microorganismo resistente a los antibióticos convencionales.

Los métodos invasivos de diagnóstico bacteriológico son necesarios en algunos pacientes. Los más frecuentemente utilizados son las técnicas broncoscópicas como el lavado broncoalveolar, el cepillo protegido o técnicas derivadas y la biopsia pulmonar. Estas técnicas quedan restringidas a pacientes inmunodeprimidos o de elevado riesgo ingresados en unidades de cuidados intensivos, o bien al paciente que no responde al tratamiento convencional y empeora tanto clínica como radiológicamente.

Las pruebas serológicas sirven para el diagnóstico de ciertas neumonías: víricas, por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittacci*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira interrogans*, hongos y hantavirus; sólo son útiles para detectar la causa retrospectivamente. La detección del antígeno urinario de *Streptococcus pneumoniae* o de *L. pneumophila* puede ser de gran utilidad en el diagnóstico etiológico rápido y es además una técnica muy fiable. Existen otros métodos aún no difundidos de forma amplia, como la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, que en la actualidad ha sido aceptada por la Food and Drug Administration estadounidense para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* pero no para otros patógenos respiratorios⁸. En la tabla I se exponen las pautas diagnósticas recomendadas según la gravedad de la NAC⁹.

Entre los análisis de laboratorio básicos se incluyen el hemograma, urea y glucemia, y se pueden ampliar con ionograma y pruebas de función hepática. Estos análisis son de escaso valor para determinar la etiología de la NAC, pero pueden tener valor pronóstico e influir en la decisión de hospitalizar. Deben practicarse en pacientes con factores de riesgo (nivel de evidencia II). Los gases en sangre se deben obtener en pacientes que requieren ingreso en cuidados intensivos. Algunos pacientes hospitalizados menos graves pueden requerir también análisis de gases en sangre para su evaluación.

TABLA I
Actitud diagnóstica ante la neumonía adquirida en la comunidad⁹

| |
|--|
| 1. Pacientes sin factores de riesgo Opción mínima: radiografía de tórax posteroanterior Opción máxima: radiografía de tórax posteroanterior y lateral, recuento y fórmula leucocitaria y examen bacteriológico de esputo |
| 2. Pacientes con factores de riesgo Opción mínima: radiografía de tórax posteroanterior y lateral, y análisis de laboratorio básico Opción máxima: lo anterior más exámenes microbiológicos (esputo, hemocultivos, líquido pleural) |
| 3. Pacientes hospitalizados Opción mínima: radiografía de tórax posteroanterior y lateral, análisis de laboratorio básico, pruebas hepáticas, electrolitos, exámenes microbiológicos (esputo, hemocultivos, líquido pleural) Opción máxima: lo anterior más medición de gases en sangre arterial y exámenes serológicos |
| 4. Pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos Opción mínima: radiografía de tórax posteroanterior y lateral, análisis de laboratorio básico, pruebas hepáticas, electrolitos, medición de gases en sangre arterial, exámenes microbiológicos (esputo, hemocultivos, líquido pleural) Opción máxima: lo anterior más aplicación de métodos broncoscópicos y exámenes serológicos |

Epidemiología

La NAC es una infección frecuente, potencialmente grave, que condiciona una morbilidad significativa. Su incidencia anual en adultos oscila entre 1,6 y 13,4 por cada 1.000 habitantes, con tasas más altas en las edades extremas de la vida y en varones^{7,10-14}. Se debe hacer constar la dificultad de obtener datos de incidencia debido a los diferentes criterios diagnósticos y al hecho de que la NAC no es una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que muchos casos no se notifican ni registran.

En EE.UU. se estima que 258/100.000 habitantes en la población general y 962/100.000 por encima de los 65 años precisan hospitalización cada año por NAC^{15,16}. Si valoramos estudios de base poblacional, la tasa de hospitalización global por NAC se encuentra en torno al 22-50%^{7,10,13}, de los cuales un 6% requerirá ingreso en cuidados intensivos¹⁰.

Un aspecto importante es el relacionado con la mortalidad debida a la NAC. Cuando consideramos a los pacientes con NAC tratados de forma ambulatoria, la mortalidad no supera el 1%¹⁷. En pacientes hospitalizados la mortalidad fue del 13,7%, en pacientes ancianos del 17,6% y en NAC bacteriémica del 19,6% en un metaanálisis reciente¹⁸. Además, entre los pacientes que precisaron atención en cuidados intensivos, la mortalidad global ascendió al 36,5%¹⁸. En Chile, la neumonía constituye la principal causa de muerte por diagnóstico específico en la población adulta, superando al infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular (información del Ministerio de Salud, 1998). De forma similar a lo descrito en otros países, las tasas de ingresos hospitalarios y de mortalidad por neumonía comunitaria aumentan en las edades extremas de la vida en la población chilena. En un

estudio prospectivo reciente con 463 pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía comunitaria, la mortalidad en el hospital fue cercana al 8%, el 2,6% de los pacientes ingresó en la sala de cuidados generales y el 17,5% en unidades de cuidados intensivos¹⁹. En Brasil, la NAC fue la cuarta causa de muerte en el año 2000, con una mayor frecuencia en los menores de 1 año y en los mayores de 70 años, tal como informó el Ministerio de Salud en dicho año.

También es importante destacar las diferencias en mortalidad según la etiología. Así, la mortalidad oscila entre un máximo del 61% para las NAC debidas a *Pseudomonas* y un 35% para las producidas por enterobacterias, *Staphylococcus aureus* y las de etiología mixta; es menor del 15% cuando están producidas por *L. pneumophila* o *S. pneumoniae* e inferior al 10% en las secundarias a virus y gérmenes atípicos¹⁸. Las tasas de mortalidad por NAC la sitúan en el quinto lugar como causa más frecuente de muerte en los países industrializados, tras las enfermedades cardiovasculares, neoplasias, cerebrovasculares y la EPOC¹⁶.

La NAC condiciona además una morbilidad significativa, ya que es causa de síntomas persistentes y absentismo laboral. En un estudio poblacional reciente se observó que la desaparición de los síntomas requería una media de 5,4 días desde el diagnóstico, mientras que el tiempo medio para la reincorporación a la actividad habitual fue de 23 días. La resolución radiológica se alcanzó en los primeros 30 días en casi el 90% de los pacientes¹⁴; sin embargo, en pacientes ancianos y portadores de otras enfermedades es frecuente la persistencia de los síntomas atribuibles a la infección respiratoria 1-2 meses después del episodio (evidencia de nivel II).

La elevada frecuencia de la NAC, junto a sus consecuencias clínicas y también sociales, justifica la aparición y publicación de normativas destinadas a mejorar la atención a los pacientes afectados.

Microbiología de la NAC

Cuando se habla de la etiología de la NAC, se deben tener en cuenta las limitaciones de las pruebas diagnósticas, lo que queda reflejado en la mayoría de los estudios, que encuentran entre el 30 y el 50% de pacientes con etiología desconocida. Existen evidencias de que la mayor parte de los casos en los que no se consigue un diagnóstico etiológico son debidos a *S. pneumoniae*^{20,21} (evidencia de nivel II).

La mayoría de las normativas sobre diagnóstico y tratamiento de la NAC aparecidas en los últimos años se han basado en 4 factores que podrían influir en la etiología de la enfermedad: la necesidad de hospitalización, la gravedad del episodio, la edad del paciente y la comorbilidad.

NAC en pacientes tratados ambulatoriamente

La inmensa mayoría de los pacientes con NAC pueden tratarse de forma ambulatoria. Hay relativamente pocos estudios sobre la etiología de la NAC en estas situaciones. En algunos^{22,23} sólo se emplearon técnicas serológicas, y en otros^{8,24} el diagnóstico de NAC se esta-

bleció en la mayor parte de los casos basándose en criterios clínicos y sin confirmación radiológica. Por último, en otros²⁵ el porcentaje de etiología desconocida alcanzó el 74%. Con estas limitaciones en mente, se podría concluir que el neumococo es responsable del 7-36% de los casos, *Haemophilus influenzae* del 8-12%, *S. aureus* causa en torno al 1% y *M. pneumoniae* entre el 0,5 y el 37% de los casos; el resto hasta completar el 100% corresponde a neumonías en las que no se logra conocer la etiología (evidencia de nivel II). La incidencia de *M. pneumoniae* varía según las ondas epidémicas que, al menos en el norte de Europa, ocurren cada 3-4 años; fuera de estos períodos, se observan sólo casos esporádicos²⁶. Además, la neumonía por *Mycoplasma* es más frecuente en individuos más jóvenes y, por tanto, variará en frecuencia dependiendo de las características demográficas de las series.

NAC en pacientes tratados en el hospital

Estos pacientes representan entre el 20 y el 50% de los casos de NAC^{7,14}. Diversos estudios prospectivos publicados muestran a *S. pneumoniae* como el germen responsable del 30-40% de los episodios. *H. influenzae* está también frecuentemente implicado (10-12%). Otros patógenos, como bacilos gramnegativos, *S. aureus* o virus respiratorios, son más raros^{6,7,27-33} (evidencia de nivel II).

La proporción de pacientes infectados por más de un germen (generalmente la asociación de bacterias clásicas con "atípicas" y virus) es variable según los estudios. Oscila entre menos del 10% hasta casi el 40% de los casos³⁴, lo que podría hacer pensar en la necesidad de prescribir tratamiento empírico de amplio espectro para los pacientes con NAC hospitalizados (evidencia de nivel III).

NAC grave

Alrededor del 2% de los pacientes con NAC requerirán cuidados intensivos, lo que puede llegar a representar el 10% de los ingresos en unidades especializadas. En general, la etiología de estas neumonías es similar a la de otros pacientes menos graves. *S. pneumoniae* sigue siendo el patógeno más frecuente (10-36%), aunque *H. influenzae* aumenta su incidencia en este grupo de enfermos y es la segunda causa más frecuente en algunos estudios recientes^{35,36}. Los bacilos gramnegativos están implicados en estas neumonías sólo en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes, tales como la EPOC, y *Pseudomonas aeruginosa* en aquellos con alteraciones estructurales en el pulmón³ (evidencia de nivel III).

La frecuencia de los llamados organismos "atípicos" como causa de neumonía varía notablemente en diferentes estudios. Puede oscilar entre el 4%³⁶ y el 14%³, fundamentalmente por la contribución de *L. pneumophila*. En este último caso sólo fue más frecuente como agente causal *S. pneumoniae* (15%) y se encontró por delante de *M. pneumoniae* (6%), que fue la tercera causa en frecuencia. En estudios más recientes *S. pneumoniae* continúa siendo la causa más frecuente de NAC grave (24%), mientras que *L. pneumophila* sólo fue la causa del 2% de los casos³⁷. Una posible explicación de este

hallazgo, también observado por otros autores^{38,39}, podría ser el aumento del consumo de macrólidos, lo que seguramente ha condicionado que se observen menos formas graves de NAC por *L. pneumophila* (evidencia de nivel III). La NAC por *L. pneumophila* es poco frecuente en Latinoamérica y su incidencia no está bien establecida. En general se presenta en forma esporádica⁴⁰. En un trabajo reciente realizado en Argentina, se encontró en 3 de 92 pacientes con NAC (3,3%); 2 de estos pacientes la habían adquirido en España, lo que nos lleva a sospecharla en las neumonías de los viajeros⁴¹. En Chile, Cabello et al⁴² han descrito recientemente 8 casos de neumonía grave por *L. pneumophila*, 2 de los cuales habían realizado viajes recientes al extranjero. Aproximadamente un 5% de la población adulta de Chile tiene anticuerpos séricos contra *L. pneumophila*⁴³. La etiología vírica en general es rara en este grupo de pacientes.

NAC en el adulto mayor

El análisis de los patógenos causales de la NAC en el paciente anciano es esencial para poder seleccionar un tratamiento empírico adecuado, dado que más del 90% de las muertes por NAC ocurren en esta población⁴⁴. Sin embargo, más que a la edad, el incremento de morbilidad de la NAC parece deberse a la interacción de diversos factores inmunitarios, enfermedades crónicas acompañantes y aspectos nutricionales^{15,44-46}.

En un análisis de 11 estudios en pacientes mayores de 65 años con NAC, *S. pneumoniae* resultó ser de nuevo el agente causal más importante⁴⁴. En general se le considera causante del 40-60% de los casos; además, en estos pacientes es más elevado el número de bacteriemias (15-25%). *H. influenzae*, los bacilos gramnegativos, los virus respiratorios y *S. aureus* son agentes etiológicos más frecuentes que en sujetos más jóvenes. Por el contrario, *M. pneumoniae* y los gérmenes "atípicos" en general originan una menor proporción de NAC en ancianos (evidencia de nivel II). En un estudio reciente sobre la NAC⁴⁷, en los pacientes mayores de 60 años no predominaba ningún agente etiológico en particular; por el contrario, en los sujetos con edad inferior predominaban los patógenos atípicos, particularmente *M. pneumoniae*.

Algunos estudios han señalado que la NAC de los pacientes internados en residencias de ancianos tiene unas características microbiológicas especiales, hasta el punto de considerarla equiparable a las neumonías nosocomiales. Casi todos los trabajos realizados están basados en cultivos de esputo como método diagnóstico y la mayoría de los casos se catalogan como de etiología desconocida⁴⁵. Entre los patógenos identificados, la mayoría son habituales (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*), con una baja frecuencia de bacilos gramnegativos y de gérmenes "atípicos".

NAC asociada a la presencia de comorbilidad

Las comorbilidades más frecuentes en pacientes con NAC son las enfermedades cardiovasculares, las neurológicas crónicas y la EPOC¹⁹. Sin embargo, en los pacientes con EPOC, al tener frecuentemente colonizada la

vía aérea por inóculos bacterianos significativos, es particularmente difícil establecer la etiología de la NAC, incluso cuando se utilizan técnicas sofisticadas altamente específicas. Un estudio multicéntrico español⁴⁸ sobre la etiología de la NAC en pacientes con EPOC no encontró grandes diferencias con respecto a lo que ocurría en el resto de la población hospitalizada por NAC, aunque destacó la frecuencia de *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*, sólo superada por *S. pneumoniae*. El hábito tabáquico y el alcohol también se han asociado a la presencia de *C. pneumoniae*, y la comorbilidad hepática y el alcoholismo provocan con más frecuencia infecciones bacteriémicas, particularmente debidas a *S. pneumoniae*⁴⁷. El tabaquismo es también un factor de riesgo de NAC por *H. influenzae* (evidencia de nivel II). Asimismo, los pacientes alcohólicos parecen sufrir más frecuentemente neumonías por *Klebsiella pneumoniae*⁴⁹. Por último, la neumonía por *P. aeruginosa* es más frecuente en pacientes con bronquiectasias y EPOC grave (evidencia de nivel III), lo que tiene gran importancia debido, por un lado, a la gran mortalidad asociada a este germen y, por el otro, a que las pautas habituales de tratamiento empírico de la NAC no son eficaces frente a *Pseudomonas*.

Nuevos patógenos

En los últimos años han aparecido nuevos agentes causales de NAC, entre los que destaca *C. pneumoniae*. La incidencia de este patógeno se estima en alrededor del 10% en la mayoría de las series europeas, lo que la sitúa entre las causas más frecuentes de neumonía extrahospitalaria^{10,14,31,50}. *C. pneumoniae* se ha identificado en un 4,5% de los casos de NAC en Chile⁵¹. Habitualmente, coexiste con otras infecciones^{47,50}, y cuando es el único agente se observa con más frecuencia en pacientes jóvenes con síntomas de larga evolución y que han recibido tratamiento antimicrobiano⁵². En general, el cuadro clínico es leve y autolimitado. Sin embargo, en estudios recientes *C. pneumoniae* fue la segunda causa de neumonía grave, aunque a menudo asociada a otros gérmenes^{31,37}.

Los virus respiratorios están adquiriendo cada vez más importancia como agentes etiológicos de la NAC. En un estudio poblacional, el 25% de los casos fueron debidos a un virus respiratorio, fundamentalmente el de la gripe, la mayor parte de las veces como etiología única¹⁴. El 80% de estos últimos precisaron ingreso hospitalario y el 20% cuidados intensivos. Hantavirus ha sido reconocido como causa de afectación pulmonar, con alta mortalidad a lo largo de toda América, desde el sur de Chile y Argentina hasta Canadá⁵³⁻⁵⁵.

La posibilidad de aparición de nuevas etiologías de NAC ha quedado patente recientemente con la aparición del brote epidémico del síndrome respiratorio agudo grave. Se trata de un cuadro neumónico atribuido a un coronavirus de elevada contagiosidad, que ha aparecido en regiones rurales de China, se ha extendido con rapidez por países del sudeste asiático⁵⁶ y también, debido a los desplazamientos en avión, ha provocado casos esporádicos en Europa, algunos países de América y una pequeña epidemia en Toronto (Canadá). La mortalidad de

esta forma de NAC es de un 6,5% y los factores de riesgo de mala evolución son la diabetes u otras comorbilidades⁵⁷.

El problema de las resistencias a los antibióticos

El tratamiento antibiótico empírico de la NAC debe ser activo frente a los patógenos implicados con más frecuencia en su etiología y singularmente frente a *S. pneumoniae*. En la última década ha adquirido una gran relevancia la aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, no mediada por betalactamasas. La resistencia a la penicilina del neumococo es un problema mundial que ha ido en aumento en los últimos años, de manera que en EE.UU. se ha pasado de un 3% de cepas resistentes en el año 1988 a más del 30% en los últimos años^{58,59}. En un estudio realizado en Chile se analizaron 75 cepas de *S. pneumoniae* aisladas de muestras respiratorias de pacientes adultos hospitalizados y se encontró que la resistencia a la penicilina, cefotaxima y eritromicina fue del 16, el 8 y el 1,3%, respectivamente⁶⁰. No se encontraron cepas de *S. pneumoniae* con una concentración inhibitoria mínima (CIM) superior a 4 µg/ml para la penicilina. En otro estudio, se examinó a 46 pacientes adultos hospitalizados por neumonía neumocócica y se obtuvieron resultados similares, excepto que la resistencia a la eritromicina fue del 11%⁶¹. En ambos estudios ninguna cepa tuvo una CIM para la penicilina mayor de 2 µg/ml. La definición actual de resistencia indica que las cepas de resistencia intermedia tienen una CIM de 0,12-1 µg/ml, y las de alta resistencia tienen valores de 2 µg/ml o superiores⁶². La controversia continúa, sin embargo, en relación con la importancia clínica de esta resistencia *in vitro* en ausencia de meningitis. Pareciera que los pacientes con resistencia intermedia responden a dosis elevadas de penicilina, y la resistencia sería importante, clínicamente, con CIM mayores de 4 µg/ml⁸.

TABLA II
Aspectos clínicos que se asocian a un mayor riesgo de infección por determinados patógenos

| |
|--|
| <p><i>Neumococo resistente a penicilina y a otros antibióticos</i> Edad > 65 años Tratamiento con betalactámicos en los últimos 3 meses Alcoholismo Enfermedad inmunodepresora (incluido el tratamiento con corticoides) Comorbilidad múltiple Exposición a niños en guarderías Bacilos gramnegativos entéricos Institucionalizado en residencias Comorbilidad cardiopulmonar Comorbilidad múltiple Tratamiento antibiótico reciente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bronquiectasias Tratamiento con corticoides (> 10 mg de prednisona al día durante un mes o más) Tratamiento antibiótico de amplio espectro durante más de 7 días el mes previo Malnutrición</p> |
|--|

Es importante recordar que las variaciones en la resistencia del neumococo se observan en distintas áreas, incluso dentro de una misma ciudad, como también dentro de los distintos segmentos de la población⁶³. La resistencia a la penicilina también implica, en ocasiones, resistencias cruzadas a macrólidos, sulfamidas y cefalosporinas, de manera que la actividad de los macrólidos como la claritromicina o la azitromicina frente al neumococo se ve frecuentemente disminuida en las cepas que son resistentes a la penicilina⁶⁴. Diversos estudios han establecido las características clínicas que se asocian con mayor frecuencia con la resistencia a antibióticos por parte de los patógenos respiratorios. Algunas de estas características se presentan en la tabla II.

Este efecto de resistencias cruzadas no se observa con otros antibióticos como la telitromicina y las quinolonas⁶⁵⁻⁶⁷. Las nuevas fluoroquinolonas con acción frente a neumococo son activas incluso frente a cepas altamente resistentes a la penicilina, en especial el moxifloxacino y la gatifloxacina⁶⁶. Se debe recomendar la utilización de las fluoroquinolonas con mayor actividad frente a neumococo, ya que se ha descrito el desarrollo de resistencia al levofloxacino durante el tratamiento de la NAC con este antibiótico, con el resultado de fracaso clínico⁶⁸. Es importante mencionar que la resistencia a la penicilina es un problema en constante aumento en los últimos años, que pone en entredicho la utilización de algunos antibióticos clásicamente prescritos para la NAC como los betalactámicos, las cefalosporinas orales y los macrólidos. Además, los betalactámicos, como la amoxicilina con y sin inhibidores de las betalactamasas, la cefuroxima y la ceftriaxona son antibióticos que no brindan cobertura para los microorganismos atípicos. La alta resistencia del neumococo al cotrimoxazol y a la doxiciclina en Latinoamérica limita su indicación⁶⁹.

La telitromicina es el primer representante de los cétolidos y tiene buena actividad frente a todos los patógenos respiratorios, incluidos los neumococos resistentes a los betalactámicos y a los macrólidos^{65,70}. Al igual que las nuevas fluoroquinolonas, se administra una vez al día por vía oral. Su utilización está justificada en pacientes con factores de riesgo para microorganismos resistentes como alternativa a las quinolonas en pacientes con NAC leve o moderada (evidencia nivel II)⁷¹. Este antimicrobiano está pendiente de aprobación por las autoridades sanitarias de diversos países como EE.UU.

Es también relevante contar con políticas nacionales de uso racional de antibióticos para limitar el crecimiento de la resistencia. Las frecuencias observadas de resistencia de *S. pneumoniae* a diversos antibióticos en países del área latinoamericana se muestran en la tabla III.

Criterios de ingreso y gravedad

Las tasas de ingreso hospitalario para adultos con NAC tienen una gran variación, lo cual indica que no hay unas pautas uniformes para valorar el riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta patología. Se considera que los médicos con frecuencia sobrestiman el riesgo de morbilidad y muerte en los pacientes con NAC y, en consecuencia, hospitalizan a un número

TABLA III
Comparación de la actividad *in vitro* de diferentes antimicrobianos frente a *Streptococcus pneumoniae* en América Latina

| Antimicrobianos | Sensibilidad (%) |
|-------------------------------|------------------|
| Penicilina | 71,4 |
| Amoxicilina | 85,5 |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | 85,5 |
| Cefuroxima | 81,2 |
| Cefotaxima | 88,9 |
| Cotrimoxazol | 58,1 |
| Azitromicina | 87,2 |
| Claritromicina | 86,2 |
| Cloranfenicol | 94,0 |
| Tetraciclina | 74,4 |
| Levofloxacino* | 99,6 |
| Moxifloxacino* | 99,6 |
| Telitromicina* | 100 |

Datos tomados del programa Sentry⁵⁴ (234 cepas). *Datos tomados del programa PROTEKT⁷² (514 cepas) y de López et al⁷³.

importante de pacientes de bajo riesgo. La estratificación objetiva del riesgo de los pacientes debería ayudar a reducir esta variabilidad y mejorar la decisión de ingreso, así como el manejo coste-efectivo de la enfermedad. Para identificar a pacientes de riesgo bajo es útil el modelo desarrollado por Fine et al⁷⁴, quienes desarrollaron unas reglas de predicción en 2 etapas para identificar a estos pacientes. Los resultados validados de esta clasificación indican que puede identificar de forma adecuada 3 grupos con riesgo diferente (1, 2 y 3) en pacientes que tienen un riesgo bajo de muerte y, por tanto, pueden recibir tratamiento ambulatorio.

Para identificar a los pacientes de riesgo elevado, es útil la regla discriminante desarrollada por la British Thoracic Society⁷⁵, que confirma que la frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/min, una presión diastólica inferior a 60 mmHg y un valor de nitrógeno ureico superior a 20 mg/dl se asocian con mayor mortalidad. En una modificación posterior de estos criterios se incorporó además la confusión mental como predictor y se observó que la presencia de 2 factores se asociaba con un aumento de 36 veces del riesgo de muerte.

Es importante que la decisión clínica de ingreso hospitalario se individualice en cada caso. Se debe sobre todo evitar que pacientes de riesgo sean tratados ambulatoriamente, pero también es importante minimizar el número de pacientes de riesgo bajo que ingresan en el hospital innecesariamente. Los diversos estudios realizados han permitido elaborar un listado de factores de riesgo que condicionan la necesidad de ingreso hospitalario. Estos factores se recogen en la tabla IV.

La mayoría de los pacientes con NAC tiene una respuesta clínica adecuada en los 3 días posteriores al inicio del tratamiento¹⁷. Existe, sin embargo, un 10% que no responde⁷⁶. En estos casos debemos replantear la etiología y evaluar tanto la posibilidad de resistencia del microorganismo causal como de complicaciones y factores inherentes al huésped (tabla V).

Entre las causas debemos considerar los patógenos respiratorios inusuales (*P. carinii*, *Leptospira*, hantavirus, tuberculosis y hongos), los agentes víricos y los infiltrados

TABLA IV
Factores de riesgo asociados con mala evolución de la neumonía adquirida en la comunidad^{3,6,7,18,24,25,31,36-38,48,74,75}

| |
|--|
| Necesidad de ventilación mecánica |
| Signos de sepsis |
| Presión sistólica < 90 mmHg |
| Presión diastólica < 60 mmHg |
| Frecuencia respiratoria > 30/min |
| Confusión |
| Hipoxemia (PO ₂ < 60 mmHg)* |
| Hipercapnia (PCO ₂ > 50 mmHg)* |
| Sospecha de aspiración |
| Leucocitosis > 40.000 elementos/μl o leucopenia < 4.000 elementos/μl |
| Urea > 50 mg/dl |
| Anemia (hematocrito < 32%) |
| Derrame pleural |
| Neumonía multilobar |
| Absceso de pulmón |
| Progresión radiológica |
| Foco séptico periférico |
| Hipotermia |
| Comorbilidad que precise tratamiento |
| Factores sociales desfavorables |
| Imposibilidad de tratamiento oral |

PCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial; PO₂: presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

*Los valores de las presiones parciales de los gases en sangre se consideran a nivel del mar. Los valores considerados patológicos variarán según la altitud.

pulmonares no infecciosos como, por ejemplo, la embolia pulmonar y las enfermedades inflamatorias no infecciosas como la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, la granulomatosis de Wegener, la neumonitis lúpica, la neumonía eosinofílica, algunas vasculitis y las neoplasias. También existen procesos secundarios a fármacos como la toxicidad pulmonar por amiodarona⁷⁷.

En la reevaluación diagnóstica de estos pacientes la broncoscopia es útil en la mitad de los casos para aclarar la situación^{78,79} (evidencia de nivel II). Debemos, a través de ella, tomar nuevas muestras y realizar una biopsia transbronquial cuando se sospecha causa no infecciosa. La neumonía que no responde es una indicación clara de derivación a atención especializada para evaluación y en muchos casos realización de pruebas diagnósticas invasivas.

Otra forma de falta de respuesta adecuada es la tardía (resolución lenta), que se traduce en una inadecuada mejoría radiológica a los 30 días de iniciado el tratamiento. Se observa en general en pacientes con una alteración de los mecanismos de defensa, como en los que presentan comorbilidad como diabetes, insuficiencia cardíaca, alcoholismo y cáncer, entre otros⁸⁰. También puede presentarse en las neumonías por microorganismos inusuales como estafilococos y/o gramnegativos.

TABLA V
Evaluación en casos de fracaso terapéutico en las neumonías

| |
|---|
| Replantear la etiología: infiltrados pulmonares no infecciosos |
| Posibilidad de resistencias bacterianas |
| Presencia de focos supurativos |
| Concentración inadecuada de antibiótico en el sitio de la infección |
| Incumplimiento del tratamiento |
| Factores inherentes del huésped: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, etc. |

TABLA VI
Etiología y tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad según los factores de riesgo para diversas etiologías bacterianas (evidencia de nivel II)

| Características | Tratamiento |
|--|---|
| Sin factores de riesgo Riesgo de SPRP | Azitromicina o claritromicina Moxifloxacino, gatifloxacino, levofloxacino o telitromicina |

SPRP: *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.

TABLA VII
Etiología y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados fuera de cuidados intensivos (evidencia de nivel II)

| Microorganismos | Tratamiento |
|---|--|
| <i>S. pneumoniae</i> y SPRP | 1. Moxifloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, telitromicina |
| <i>H. influenzae</i> | 2. Ceftriaxona o cefotaxima + claritromicina o azitromicina |
| <i>M. catarrhalis</i> | 3. Betalactámico-inhibidor + claritromicina o azitromicina i.v. |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Anaerobios | |

SPRP: *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico de la NAC se iniciará en la mayoría de las ocasiones de forma empírica. Los conocimientos acumulados sobre la etiología de la NAC en cada área geográfica en particular y los patrones de susceptibilidad de los gérmenes más frecuentes frente a los antibióticos disponibles van a condicionar la elección terapéutica más adecuada en cada caso. También las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada antibiótico van a determinar su eficacia frente a la infección respiratoria. Para los antibióticos que siguen un modelo dependiente del tiempo en la forma de ejercer sus efectos antimicrobianos y tienen un efecto postantibiótico mínimo o moderado (betalactámicos, macrólidos y oxazolidinonas), el predictor de eficacia terapéutica más útil es el tiempo que las concentraciones séricas están por encima de la CIM. Con los agentes clasificados como dependientes de la concentración que tienen un efecto postantibiótico prolongado (aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cetólidos), las variables que se han asociado con su eficacia antibacteriana son el área englobada bajo la curva concentración-tiempo del antibiótico en relación con la CIM, o área bajo la curva inhibitoria (AUC), y la relación concentración máxima/CIM o cociente inhibitorio. El AUC engloba la concentración máxima que alcanza el antimicrobiano en el lugar de la infección (concentración máxima) y el tiempo de exposición, por lo que también puede emplearse para predecir la eficacia en antibióticos dependientes del tiempo con semivida de eliminación y efecto postantibiótico prolongados (azitromicina, tetraciclinas y estreptograminas). Una dosificación que permita con-

seguir concentraciones elevadas del antibiótico, no sólo en el foco infeccioso sino en áreas normalmente colonizadas, puede impedir o retrasar el fenómeno de selección de resistencias. Esto se conseguirá más fácilmente si los antibióticos con efecto bactericida dependiente de la concentración se dosifican de forma que alcancen un cociente inhibitorio entre 8 y 10 o un AUC mayor de 100, excepto en el caso de ciertos microorganismos, como el neumococo, donde bastaría un AUC superior a 30. Los antibióticos con efecto bactericida dependientes del tiempo deberían dosificarse con el objetivo de que sus concentraciones séricas superen la CIM del patógeno durante más del 40% del intervalo entre las dosis⁸¹.

En la presente normativa se recomienda una serie de opciones antibióticas basadas en las características de los pacientes que condicionan un mayor riesgo de sufrir infección por gérmenes determinados, como *H. influenzae*, *S. pneumoniae* resistente a la penicilina o anaerobios (niveles de evidencia II y III).

En la tabla VI se propone la pauta de tratamiento de la NAC susceptible de ser tratada ambulatoriamente. En este caso se puede dirigir la terapia empírica en pacientes que no tienen factores de riesgo para neumococo resistente a la penicilina o gramnegativos entéricos (nivel de evidencia I). En ella se presentan 2 opciones. Además se puede usar amoxicilina cuando la sospecha de neumonía típica es elevada. Cuando existen factores de riesgo de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina o a los macrólidos, el tratamiento de elección será con fluoroquinolonas o telitromicina (tabla VI). En el caso de una NAC de mayor gravedad, que requiera la hospitalización, las posibles etiologías variarán de la misma forma que el tratamiento antibiótico recomendado (tabla VII). La sospecha de infección por anaerobios surge en pacientes de edad avanzada, con problemas en la deglución o con depresión del nivel de conciencia, que pueden haber sufrido una aspiración del contenido faríngeo o gástrico.

En caso de pacientes ingresados puede no ser necesaria la terapia intravenosa. Debido a las excelentes características farmacocinéticas de las nuevas quinolonas^{66,67}, la vía oral puede ser igualmente efectiva (nivel de evidencia III).

Por último, los pacientes que por su extrema gravedad precisen ingreso en una unidad de cuidados intensivos deben seguir una pauta empírica diferente, recogida en la tabla VIII. En este caso los pacientes se dividirán según el posible riesgo de presentar NAC debida a *P. aeruginosa*. Los factores de riesgo de NAC por *Pseudomonas* son la historia de neumonía previa por *Pseudomonas* o la presencia de bronquiectasias significativas o EPOC grave (nivel de evidencia III).

Las dosis de los antibióticos utilizados más frecuentemente para el tratamiento de la NAC se presentan en la tabla IX. La duración del tratamiento será habitualmente de 7-14 días. Sin embargo, existen tratamientos más cortos (5 días) con el uso de fármacos de vida media prolongada como la azitromicina, y de 7-10 días con las nuevas fluoroquinolonas y la telitromicina.

Un aspecto de gran actualidad es el cambio rápido de antibióticos de la vía intravenosa a la vía oral

TABLA VIII

Etiología y tratamiento antibiótico de la neumonía adquirida en la comunidad grave en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (evidencia de niveles II y III)

| Microorganismos | Tratamiento |
|----------------------------------|--|
| <i>S. pneumoniae</i> y SPRP | Moxifloxacino o gatifloxacino + ceftriaxona o cefotaxima |
| <i>H. influenzae</i> | |
| <i>M. catarrhalis</i> | |
| Enterobacteriaceae | |
| <i>S. aureus</i> (SAMS y SAMR*) | |
| <i>L. pneumophila</i> | |
| <i>M. pneumoniae</i> | |
| <i>C. pneumoniae</i> | |
| Anaerobios | |
| Sospecha de <i>P. aeruginosa</i> | Ciprofloxacino + piperacilina/tazobactam o imipenem o meropenem o cefepime |

SAMR: *S. aureus* resistente a la meticilina; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SPRP: *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina.
*Si se confirma SAMR, se recomienda agregar vancomicina o teicoplanina o linezolid.

(switch therapy). La decisión de esta modalidad de tratamiento antibiótico se basa en una adecuada evaluación clínica junto al conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos indicados. El paso a la vía oral reduce la duración de la hospitalización y es coste-efectivo⁸² (evidencia de nivel I). Algunos antimicrobianos, como las fluoroquinolonas y el linezolid, alcanzan concentraciones en sangre comparables ya se administren por vía oral o intravenosa (evidencia de nivel I). Otros, como los betalactámicos, consiguen concentraciones menores por vía oral pero resultan suficientes y efectivos para completar los tratamientos (evidencia de nivel I).

Otras nuevas modalidades son el uso de intervalos mayores con fármacos de vida media corta y los tratamientos cortos (5-7 días) con algunos antimicrobianos como la azitromicina, la telitromicina y algunas nuevas fluoroquinolonas^{66,67,70}.

Prevención

El tabaquismo aumenta el riesgo de NAC. Por tanto, la primera medida preventiva debe ser abandonar el hábito tabáquico en los individuos fumadores (nivel de evidencia II)⁸³.

Hay además otras acciones preventivas que se deben aplicar, como las vacunaciones (niveles de evidencia I y II). Dentro de este grupo debemos mencionar la vacuna antigripal, que debe administrarse anualmente siguiendo las recomendaciones y las cepas que notifica la Organización Mundial de la Salud, ya que se ha demostrado que reduce también otras infecciones de las vías aéreas bajas⁸⁴. También debe recomendarse la administración de la vacuna antineumocócica polivalente de 23 serotipos. Esta vacuna se administrará a las personas mayores de 65 años, o a las afectadas de enfermedades crónicas con susceptibilidad aumentada para la infección neumocócica, tal como recogen las normativas internacionales^{85,86}.

Implementación en el ámbito hospitalario de unas normativas sobre la NAC

La meta de unas normativas sobre la NAC es conseguir modificar la práctica clínica local hacia la práctica ideal recomendada en dicha normativa. Para lograr este objetivo se precisa completar 4 etapas durante el proceso de implementación de las normativas en el ámbito local. La primera etapa es la creación de un documento local con intervenciones concretas para el abordaje ideal de los pacientes con NAC. La segunda etapa requiere la recogida y el análisis de datos sobre la práctica real. Estos datos ilustrarán la desviación existente entre la práctica real y la ideal. Se analizará la desviación en las prácticas para definir sus razones y decidir si esta variación está justificada o no. La tercera etapa comprende el desarrollo de intervenciones locales para disminuir la desviación de las prácticas ideales. La última etapa requiere una nueva colección de datos y sus análisis sobre los resultados. De esta manera se evaluará si la desviación del cuidado ideal se ha minimizado o eliminado. Es necesario documentar que la distancia existen-

TABLA IX
Dosis de antibióticos utilizadas habitualmente para el tratamiento de las infecciones respiratorias

| Antibiótico | Dosis | |
|-------------------------------|--|------------------|
| | Vía oral | Vía intravenosa |
| Claritromicina | 500 mg/12 h. Presentación OD: una vez al día | 500 mg/día |
| Azitromicina | 500 mg el primer día, luego 250 mg/día | 500 mg/día |
| Telitromicina | 800 mg/día | |
| Moxifloxacino | 400 mg/día | 400 mg/día |
| Gatifloxacino | 400 mg/día | 400 mg/día |
| Levofloxacino | 500 mg/12 h | 500 o 750 mg/día |
| Ciprofloxacino | 750 mg/12 h | 200-400 mg/12 h |
| Amoxicilina-ácido clavulánico | 875/125 mg/12 h | 500/125 mg/8 h |
| Piperacilina-tazobactam | | 4,5 g/6-8 h |
| Imipenem | | 500 mg/6 h |
| Cefotaxima | | 1 g/8-12 h |
| Ceftriaxona | | 1-2 g/24 h |

te entre las prácticas actuales y las ideales ha disminuido, lo que prueba claramente que las normativas de la NAC han producido el efecto deseado.

Para conseguir el primer objetivo, un equipo experto del centro local redactará un documento con normativas para el cuidado ideal a partir de una revisión cuidadosa de la bibliografía. La simple difusión de la normativa creada, si no se acompaña de nuevas acciones de implementación o potenciación de su uso, puede no producir cambios en las prácticas actuales. Es durante su implementación donde pueden aparecer obstáculos potenciales. Durante la implementación de la segunda etapa pueden aparecer los siguientes obstáculos: *a)* falta de experiencia en el desarrollo de medidas de los resultados; *b)* falta de tiempo y aptitudes para la persona a cargo de la recolección y evaluación de los datos, y *c)* falta de experiencia para evaluar las variaciones y definir su justificación.

Durante la tercera etapa pueden aparecer los siguientes problemas: *a)* falta de personal apropiado para implementar acciones destinadas a cambiar las prácticas locales, y *b)* falta de apoyos de la Administración para implementar acciones dirigidas a corregir las actitudes.

Por último, durante la implementación de la cuarta etapa pueden aparecer los siguientes problemas: *a)* falta de personal para realizar la recolección de datos o medidas, y *b)* falta de información para evaluar la variación en las prácticas a través del tiempo.

El objetivo final de una normativa sobre la NAC es eliminar las diferencias existentes entre las prácticas actuales y las ideales en cada centro local en particular. Para conseguir este objetivo, los médicos y otros profesionales sanitarios implicados deben tener una idea clara sobre la implementación y la manera de corregir problemas en la aplicación de dichas normativas.

Resumen

La NAC es una patología muy frecuente, sobre todo en edades extremas de la vida. En algunos países de Latinoamérica es una de las primeras causas de hospitalización y muerte en personas adultas. La aparición de nuevos microorganismos causantes y el desarrollo de resistencias a los antibióticos por parte de los patógenos habituales hacen necesaria la revisión de las pautas de actuación frente a esta infección.

El microorganismo que causa con mayor frecuencia la NAC en los diversos países y grupos de riesgo sigue siendo el neumococo. La tasa de resistencia del neumococo a la penicilina y a los macrólidos hace necesaria la utilización en algunos países de antibióticos de reciente aparición como las nuevas quinolonas y los cetólidos. Sin embargo, en zonas en las que aún se mantiene baja la tasa de resistencia, se pueden seguir utilizando los antibióticos tradicionales para el tratamiento de la NAC ambulatoria.

El reconocimiento de factores de riesgo de mala evolución y de infección por microorganismos inusuales o resistentes ha mejorado el tratamiento empírico de la NAC. En estas guías se recogen los principales factores

de riesgo publicados que ayudarán en la elección de la pauta antibiótica más adecuada. Otras medidas como la mejoría general en las condiciones de vida, en el acceso a la atención médica, en las medidas preventivas y vacunales y en la formación continuada de los profesionales sanitarios van a incidir en disminuir la frecuencia y las consecuencias de la NAC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Park DR, Skerrett SJ. The usefulness of the sputum Gram stain in the diagnosis of pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995;2:201-12.
2. Kalin M, Lindberg A, Olausson E. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by coagglutination and counterimmunoelectrophoresis of sputum samples. *Eur J Clin Microbiol* 1982;1:91-6.
3. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.
4. Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992;24:47-55.
5. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Vila-drich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
6. Fang GD, Fine M, Orflov J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307-16.
7. Woodhead MA, McFarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study on the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
8. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
9. Luna CM, Efron ED, Schiavi E, Gené RJ, Famiglietti A, Jolly EC, et al. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos, guía práctica clínica para la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997;57:343-55.
10. Almirall J, Morató I, Riera F, Verdager A, Priu R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14-8.
11. Oseasohn R, Skipper BE, Tempest B. Pneumonia in a Navajo community. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:1003-9.
12. Austrian R. Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1980 [report DAB-VDP-12-84].
13. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karcola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
14. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757-63.
15. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
16. Pneumonia and influenza death rates - United States, 1979-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:535-7.
17. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-5.
18. 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.
19. Saldías F, Mardóñez J, Marchesse M, Viviani P, Farías G, Díaz A. Cuadro clínico y factores pronósticos en la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados. *Rev Med Chil* 2002;130:1373-82.
20. Menéndez R, Córdoba J, De la Cuadra P, Cremades MJ, López-Hontagas JL, Salavert M, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1868-73.

21. Ruiz A, Falguera M, Nogués A, Rubio M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106:385-90.
22. Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in outpatients. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:446-7.
23. Langille DB, Yates L, Marrie TJ. Serological investigation of pneumonia as it presents to the physician's office. *Can J Infect Dis* 1993;4:328-32.
24. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
25. Zalacain R, Talayero V, Achótegui J, Corral J, Barreña I, Sobradillo V. Neumonía adquirida en la comunidad. Fiabilidad de los criterios para decidir tratamiento ambulatorio. *Arch Bronconeumol* 1997;33:74-9.
26. Foy HM, Cooney MK, McMahan R, Grayston JT. Viral and mycoplasma pneumoniae in a prepaid medical care group during an eight year period. *Am J Epidemiol* 1973;97:93-102.
27. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community acquired pneumonia. *Chest* 1988;92:43-8.
28. Lim I, Shaw DR, Stanley DP, Lumb R, McLennan G. A prospective hospital study of the aetiology of community acquired pneumonia. *Med J Aust* 1989;151:87-91.
29. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997;34:41-8.
30. Bohte R, Van Furth R, Van den Brock PJ. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995;50:543-7.
31. Research Committee of the British Thoracic Society, Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British Hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;62:195-220.
32. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Díaz Fuenzalida A, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000;118:1344-55.
33. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal P, Morales R, Menéndez I, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. *Thorax* 1991;46:508-11.
34. Lieberman D, Schlaeffer F, Bolden I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-84.
35. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103:232-5.
36. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 1994;105:1487-95.
37. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:923-9.
38. Olaechea P, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maravi E, Álvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996;22:1294-300.
39. Hirani N, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 1997;52:17-21.
40. Luna CM. Neumonía por *Legionella*, un hecho frecuente en Argentina. ¿Diferente epidemiología o marcador del subdesarrollo? *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:311-2.
41. Lopardo G, Sturba E, Martínez ML, Roel JE, Gamba A, Biondi H, et al. Detección de infección aguda por *L. pneumophila* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2002;62:145-8.
42. Cabello H, Cortés C, Ruiz M, Jover E, Segovia E, Luppi M, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Reporte de 8 casos de neumonía grave por *Legionella pneumophila* serotipo 1 en Chile. *Rev Med Chil* 2002;130:309-13.
43. Lobos T, Moreno R, Carstens M, Doménech A, Piemonte P, Juliet C, et al. Seroprevalencia de la infección por *Legionella pneumophila* en adultos sanos de Santiago de Chile. *Rev Med Chil* 1993;121:1123-7.
44. Woodhead M. Pneumonia in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994;34(Suppl A):85-92.
45. Marrie TJ. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:192-7.
46. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1908-14.
47. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
48. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
49. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, Chang HY, Chen CW. Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics. *Chest* 1995;107:214-7.
50. Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, Heidrich B, Rolfs A, Fehrenbach FJ, et al. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis* 1996;22:958-64.
51. Lobos T, Saldías F, Cartagena C, Jover E, Álvarez M, Moreno R. *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 1998;126:1483-8.
52. File TM, Tan JS. Incidence, etiologic pathogens, and diagnostic testing of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1997;3:89-97.
53. Wenzel RP. A new hantavirus infection in North America. *N Engl J Med* 1994;330:1004-5.
54. Lázaro ME, Resa AJ, Barclay CM, Calanni L, Samengo L, Padula PJ, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus en el sur andino argentino. *Medicina (Buenos Aires)* 2000;60:289-301.
55. Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest* 2001;120:548-54.
56. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chang-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85.
57. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801-9.
58. Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:191-203.
59. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
60. Soler T, Salamanca L, Arbo G, Molina E. Susceptibilidad *in vitro* de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de infecciones de las vías aéreas inferiores en el Instituto Nacional del Tórax (INT). *Rev Med Chil* 2002;130:304-8.
61. Díaz A, Torres C, Flores L, García P, Saldías F. Neumonía neumocócica adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados. *Rev Med Chil* 2003;131:505-14.
62. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
63. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835-42.
64. Guzmán-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:67-81.
65. Dever LL, Yassin HM. Related articles, links telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:353-67.
66. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999;14:221-9.

GRUPO DE TRABAJO DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DEL TÓRAX (ALAT).
ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES ALAT SOBRE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

67. Miravittles M. Moxifloxacin: an antibiotic designed for use in the community. *Eur Respir Rev* 2000;10:161-9.
68. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, De Azavedo JCS, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure to treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
69. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:628.
70. Odenholt I, Lowdin E, Cars O. Pharmacodynamics of telithromycin in vitro against respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:23-9.
71. Hagberg L, Torres A, Van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002;30:378-86.
72. Felmingham D. Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT Global Surveillance Study. *J Infect* 2002;44(Suppl A):3-10.
73. López H, Sader H, Amábile C, Pedreira W, Muñoz Bellido JL, García Rodríguez JA, Grupo MSP-LA. Actividad *in vitro* de moxifloxacino frente a patógenos respiratorios en Iberoamérica. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:325-34.
74. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BA, 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.
75. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
76. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiel S, Pai PB. When the pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987;8:529-41.
77. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O, Gentile J, Valentín R, Ciruzzi J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica de manejo elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2003;63:319-43.
78. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegemburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990;98:1322-6.
79. Orqvist A, Kalin M, Lejdebom L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;97:576-82.
80. Eisenberg GM, Flippin HF, Israel HL, Strandness DE Jr, Weiss W. Delayed resolution of pneumonias. *Med Clin North Am* 1956;40:1291-303.
81. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
82. Ramírez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:219-23.
83. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
84. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
85. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. *Weekly Epidemiological Report* 1999;74:177-84.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1-24.