

## Caracterización de la neumonía adquirida fuera del hospital

Póvilas Gerardo Dambrava Rodríguez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

INSTITUT CLINIC DEL TÒRAX, SERVEI DE PNEUMOLOGIA

MANEIG I PREVENCIÓ DE LES MALALTIES INFECCIOSES,  
INTERSTICIALS I TUMORALS PULMONARS

TESIS DOCTORAL

CARACTERIZACIÓN DE LA NEUMONÍA

ADQUIRIDA FUERA DEL HOSPITAL

Póvilas Gerardo Dambrava Rodríguez

Marzo 2011

Director: Dr. Antonio Torres Marti

Cap de Secció UVIR

Servei de Pneumologia

Catedràtic de Medicina

A mi Familia

El éxito es como un bebé intentando andar. No es una tarea fácil para el bebé, como pensamos normalmente.

El niño comienza por mantenerse sobre sus pies firmemente, entonces intenta mover sus pies apoyándose en algunos objetos. Algunas veces se sujeta a un objeto ligero, con lo que cae al suelo. Pero con ello aprende una lección. La siguiente vez no elegirá un objeto que le haga caer. Lenta y sostenidamente se mueve más lejos. En la medida que practica, intenta caminar libremente sin sujetarse a nada. Y ¡bravo!, aprende a caminar. A cada paso que cae, se enfrenta a contratiempos, pero no cede. Este es un ejemplo representativo de la perseverancia. Si el niño pierde la esperanza y deja de intentarlo, nunca aprenderá a caminar; ya que nadie puede enseñarle. Esta es la importancia de la perseverancia en la vida.

Stephen C. Campbell

Mi padre es el sol, mi madre la luna,  
mi hermano es el viento y el planeta tierra mi cuna  
    mis únicos hijos son las frases que me invento  
    y mi mayor regalo es vivir este momento.

**Nach**

## **AGRADECIMIENTOS**

En los llanos venezolanos, donde el tiempo transcurre a otro ritmo, donde la distancia carece de significado nació mi madre, que desde pequeño me repetía: sólo se sabe de que esta hecho un llanero cuando la situación se presenta, haciendo referencia a si misma y a otros miembros de la familia que habían salido del llano e ido a la ciudad, hablando siempre del esfuerzo y la perseverancia que todo eso conlleva. Mi padre nació en el otro lado del mundo, pero también hablaba de la importancia del esfuerzo, y de la perseverancia. Yo que soy el fruto de ellos, si algún día fuese padre me gustaría añadir a estas frases la importancia que tiene la ayuda mutua y especialmente el saber cómo y cuándo pedir ayuda, ya que sin la ayuda de otros nunca habría llegado a donde estoy.

A mis padres.

A mi tía Rosalia Rodríguez, que ha sido una segunda madre.

A mi tío José Rodríguez, sin cuyo apoyo no habría podido emprender esta aventura.

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento al director de esta tesis doctoral, al Dr. Antonio Torres Marti, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por la dirección y el rigor que ha dado a las mismas. Gracias por la confianza ofrecida desde que llegué al Hospital Clinic.

Asimismo, agradezco a mis compañeros del servicio de neumología por su apoyo personal, y humano, muy especialmente a la Dra. Eva Polverino, sin cuya inestimable ayuda este proyecto no habría logrado ser finalizado.

Un trabajo de investigación es siempre fruto de ideas, proyectos y esfuerzos previos y continuados que corresponden a otras personas. En este caso particular mi más sincero agradecimiento a Ivet Aldabo, Georgina Peñarroja, Cristina Esquinas, y Mauricio Valencia.

Por su orientación y atención a mis consultas sobre metodología, y estadística mi agradecimiento a Xavier Valles Casanova

A todo el personal del servicio de neumología del Hospital Clinic de Barcelona, por su apoyo y colaboración para la realización de esta investigación.

Al resto de las personas del Hospital Clinic que de una u otra manera permitieron este trabajo.

Gracias a mis amigos, que siempre me han prestado un gran apoyo moral y humano, necesarios en los momentos difíciles de la vida, este trabajo y esta profesión. Sin la presencia y el apoyo de personas como Daniel Fuster, José Sanz Santos, y Joan Anton Lloret no se hasta donde habría llegado.

Gracias a mi antiguo jefe, el Dr. Josep Morera Prat, quien me permitió iniciar este camino.

A los servicios bibliográficos de GSK y Astra Zeneca / Inforespira, que me facilitaron todas las citas que les solicite.

Pero, sobre todo, gracias a mi novia Carolina, por su paciencia, comprensión y solidaridad con este proyecto, por el tiempo que me han concedido, un tiempo robado al nuestro. Sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

A todos, muchas gracias.

## **FINANCIAMIENTO**

**Esta tesis doctoral ha sido financiada por:**

1. Fundación Gran Mariscal de Ayacucho.
2. Beca SEPAR. Ayudas a la Investigación SEPAR 2004.

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados expuestos en esta tesis han sido publicados en revistas científicas y presentados en congresos.

### **Publicaciones en revistas indexadas:**

- 1.- Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, Camps M, Estruch R, Sánchez M, Menéndez R, Niederman MS. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur Respir J. 2008 Oct;32(4):892-901. Epub 2008 Jun 2.
- 2.- Polverino E, Dambrava P, Cillóniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, Mensa J, Ewig S, Torres A. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. Thorax. 2010 Apr;65(4):354-9.

### **Comunicaciones en congresos:**

- 1.- Dambrava P, Peñarroja G, Aldabó I, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Estruch R, Mensa J, Torres A.

Validació de les guies de l'American Thoracic Society 2001 per al tractament empíric de la pneumònia adquirida a la comunitat.

XXIII Diada Pneumològica de la Societat Catalana de Pneumologia, Sant Cugat del Vallès, 8 i 9 d'abril de 2005. Supl Ann Medicina, 2005; 88 (2): S2-28

- 2.- Dambrava P, Peñarroja G, Aldabó I, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Estruch R, Mensa J, Torres A.

Validation of the 2001 ATS guidelines for the empirical treatment of community-acquired pneumonia.

International Conference American Thoracic Society, San Diego, USA, 20-25 de mayo de 2005.

Resumen de abstracts pag. A798.

3.- Dambrava P, Peñarroja G, Aldabó I, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Estruch R, Mensa J, Torres A.

Validación de las guías de la ATS 2001 para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad.

XXXVIII Congreso Nacional de la SEPAR. Valencia, 11-14 de junio de 2005.

Arch Bronconeumol, 2005; 41: 162-163.

4.- Dambrava G, Peñarroja G, Aldabo I, Marcos A, Camps M, Sánchez M, Estruch R, Valencia M, Mensa J, Torres A.

Relevance of correct antibiotic choice in community-acquired pneumonia (CAP). 15th ERS Annual Congress. Copenhagen (Dinamarca), 17 a 21 de septiembre de 2005. Eur Respir J, 2005; 26 (49): 663s.

5.- Dambrava P, Peñarroja G, Aldabo I, Piñer R, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Estruck R, Mensa J, Torres A.

Efecte de l'ús de corticosteroides en la mortalitat i l'estada hospitalària de pacients admesos a un servei d'urgències amb el diagnòstic de pneumònia adquirida en la comunitat.

XVII Diada Pneumològica (SOCAP, Societat Catalana de Pneumologia), Mataró, 9-10 de abril de 2006.

6.- Dambrava P, Peñarroja G, Sibila O, Aldabó I, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Agustí C, Mensa J, Torres A.

Corticosteroid Use in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia.

American Thoracic Society (ATS), San Diego (California), 19-24 mayo de 2006

7.- Dambrava P, Peñarroja G, Aldabó I, Sibila O, Piñer R, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Estruch R, Mensa J, Torres A.

Utilidad de los corticosteroides en el tratamiento de la neumonía

adquirida en la comunidad (NAC).

XXXIX Congreso Nacional de la SEPAR, Sevilla 3-5 junio de 2006. Arch Bronconeumol, 2006; 42: 149.

8.- Dambrava P, Peñarroja G, Aldabo I, Cano E, Sibila O, Marcos MA, Camps M, Sánchez M, Agustí C, Mensa J, Torres A.

Are corticosteroids useful in community-acquired pneumonia?.

16th ERS Annual Congress. Munich (Germany), 2-6 de septiembre de 2006.

Eur Respir J, 2006; 28 (50)

9.- Dambrava P, Balasso V, Piner R, Cano E, Marcos MA, Sánchez M, Mensa J, Torres A.

Poster discussion session. Pneumonia in Residents of Long-Term Care.

American Thoracic Society (ATS), San Francisco (California), 18-23 mayo de 2007

10.- Dambrava, V. Balasso, A.R. Piñer, E. Cano, M. A. Marcos, M. Sánchez, J. Mensa y A. Torres

Neumonía en residentes de centros de cuidado prolongado.

XL Congreso Nacional SEPAR, Barcelona, 1-4 de Junio de 2007. Arch Bronconeumol, 2007; 43 (Espec Congr): 152

11.- P.G. Dambrava, V. Balasso, A. R. Piñer, E. Cano, M. A. Marcos, M. Sánchez, J. Mensa, A. Torres.

Pneumonia in residents of long-term care facilities. ERS annual congress, Stockholm- Sweden, 15-19 septiembre de 2007.

## ABREVIATURAS

ATS: American Thoracic Society  
BGN: Bacilos Gram negativos  
BTS: British Thoracic Society  
CAPNETZ: Community-acquired Pneumonia Competence Network  
CCP: centros de cuidados prolongados  
EH: estancia hospitalaria  
ERS: European Respiratory Society  
EUA: Estados Unidos de America  
IDSA: Infectious Diseases Society of America  
IGN: índice de gravedad de la neumonía  
NAAS: neumonía asociada a la atención sanitaria  
NAC: neumonía adquirida en la comunidad  
NACCP: neumonía adquirida en centros de de cuidados prolongados  
NAH: neumonía adquirida en el hospital  
NAV: neumonía asociada al ventilador  
RMA: resistente a múltiples antibióticos  
SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina  
SEPAR: Sociedad Española de Pneumología y Alergia Respiratoria  
SEQ: Sociedad Española de Quimioterapia  
UCI: unidad de cuidados intensivos

## SUMARIO

1.	AGRADECIMIENTOS.....	4
2.	FINANCIAMIENTO.....	6
3.	PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	7
4.	ABREVIATURAS.....	10
5.	SUMARIO.....	11
4.	INTRODUCCIÓN.....	12
5.	OBJETIVOS.....	18
6.	HIPOTESIS.....	19
7.	PUBLICACIONES.....	20
8.	DISCUSIÓN.....	37
9.	CONCLUSIONES.....	48
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	49

## INTRODUCCIÓN

### Definición

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. La neumonía adquirida en la comunidad se refiere a la neumonía adquirida fuera de hospitales y centros de cuidados prolongados. La neumonía adquirida en centros de cuidados prolongados se refiere a la neumonía adquirida en residencias y centros de cuidados prolongados. La neumonía nosocomial y la neumonía intrahospitalaria describen infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario. Los signos y síntomas de la neumonía aguda se desarrollan en horas a días, mientras que la presentación clínica de la neumonía crónica a menudo evoluciona a lo largo de semanas a meses (1).

En la práctica clínica habitual a menudo se plantea la cuestión de si un paciente presenta una neumonía, lo cual equivale a la decisión de tratar con antibióticos. Mientras que otras enfermedades *tusígenas* agudas, tales como las exacerbaciones de la bronquitis crónica y la sinusitis pueden beneficiarse del uso de antibióticos, la neumonía adquirida en la comunidad es la única infección aguda del tracto respiratorio en la cual el retraso del tratamiento antibiótico se ha asociado con un riesgo de muerte aumentado (2-11). Esto realza la importancia de un diagnóstico precoz y preciso.

### Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa que no se reporta rutinariamente, lo que hace difícil determinar su prevalencia. En la actualidad, se estima que su prevalencia anual es de 3-5 adultos por 1000 habitantes (12-16).

Hemos avanzado de los tiempos previos al desarrollo de la oxigenoterapia y los antibióticos en los que la neumonía recibía tratamientos diversos y poco eficaces como digital, cloruro de calcio, quinina, nitrato de plata, carbonato de creosota y vacunaciones con suero; aunque algunos principios aún podrían considerarse válidos como el reposo, la hidroterapia, y el tratamiento con aire

corriente(17). La oxigenoterapia, pese a estar disponible con sistemas que facilitaban su uso desde finales del siglo 18 no comenzó a ser utilizada en forma sistemática hasta 1928 (18-20), sin embargo, el mayor avance en el tratamiento de los pacientes con NAC en el último siglo fue el desarrollo de antibióticos efectivos durante la década de 1940, logrando una reducción de la mortalidad promedio de la neumonía de un 30 - 35%, al promedio actual de 5 % (21-24).

En los Estados Unidos de America (EUA), la NAC es la sexta causa de mortalidad en los mayores de 65 años, la octava en todos los grupos de edad, y la primera causa de muertes de origen infeccioso (12, 25). En España, los estudios poblacionales han mostrado una incidencia anual de 1,62 casos por 1000 habitantes (16). En pacientes de manejo ambulatorio, la mortalidad de la NAC es del 0,5%. En pacientes hospitalizados, la mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad esta en el rango del 5-15%, y aumenta a un 30% en los pacientes admitidos a una unidad de cuidados intensivos (UCI) (26).

La incidencia de la NAC se incrementa en forma dramática con la edad de 18,2 casos por 1000 años/paciente en pacientes de 65 a 69 años, a 52,3 casos por 1000 años/paciente en aquellos mayores de 85 años(27). En personas de más de 65 años, la neumonía es la tercera causa más común de hospitalización(28). Estos números se hacen más importantes cuando uno considera que se estima que el 20% de la población mundial será mayor de 65 años en 2050 (29-30).

Un tratamiento antibiótico inadecuado inicial es un factor de mal pronóstico (31-33). La falta de un diagnóstico etiológico cuando se necesita administrar antibioticoterapia, la amplia variedad de antibióticos disponibles y la resistencia creciente a los antibióticos entre los patógenos causales habituales(34-43), el reconocimiento de que existen grandes variaciones en la práctica clínica y que determinados procedimientos se asocian con mejores desenlaces han conducido al desarrollo de guías de practica clínica para ayudar en la selección de un régimen antibiótico inicial, y decidir el sitio óptimo de manejo de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que son

promovidas por asociaciones profesionales, tales como las de la *European Respiratory Society* (ERS)(44-45), la *Canadian Infectious Diseases Society* y la *Canadian Thoracic Society* (46), la *American Thoracic Society* (ATS), y la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)(47-49), la *British Thoracic Society* (BTS)(50), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Pneumología y Alergia Respiratoria (SEPAR) (51) y múltiples guías nacionales que han sido publicadas y actualizadas repetidamente(52-55).

La selección de una terapia antibiótica empírica adecuada y la administración temprana de dicha terapia han demostrado reducir la mortalidad a corto plazo (2-10).

Los resultados más claros se han obtenido en la derivación y validación de herramientas para valorar la gravedad y elegir el lugar de tratamiento de los pacientes (56). Sin embargo, aún no está claramente demostrado que las guías de práctica clínica realmente mejoren la práctica clínica rutinaria. Muchos estudios han intentado aclarar esto en diferentes poblaciones: pacientes hospitalizados (3-10, 57-59), pacientes ambulatorios (60), pacientes ingresados en una UCI (61). La mayoría de los estudios han sido de diseño retrospectivo (3-9, 57-58, 62) y alguno ha tenido un diseño pre-post intervención (61). Los parámetros para valorar los resultados habitualmente incluyen la duración del ingreso y la mortalidad (3-9, 57-59, 61). La mayoría de los estudios sólo tienen presente el tratamiento antibiótico utilizado (3, 6-9, 59, 61), mientras que otros han evaluado las "trayectorias clínicas" (7). Los resultados son variados, aunque la mayoría de los estudios encuentran algún efecto de la adherencia a las recomendaciones, la mayoría en relación a una duración menor de la hospitalización (5, 58-59, 62) pero algunos en términos de mortalidad (3-9, 57, 62). Inclusive un estudio informa de efecto en la mortalidad temprana (10). Informándose también que la implementación de las guías nacionales a nivel hospitalario local no sólo mejora la mortalidad y la EH en pacientes ancianos hospitalizados con NAC, sino además el tiempo hasta la estabilidad clínica(62).

Neumonía en pacientes provenientes de residencias de cuidados prolongados:

Tradicionalmente las neumonías habían sido clasificadas como adquiridas en el hospital o en la comunidad, y esta clasificación se utilizaba para orientar en las decisiones diagnósticas y terapéuticas (47, 49, 63-65). Sin embargo los cuidados extra hospitalarios cada vez son más complejos, y un número creciente de pacientes reside actualmente en centros de cuidados prolongados, reciben tratamiento parenteral ambulatorio, son atendidos en clínicas de hemodiálisis, y reciben cuidados en su domicilio(65). Recientemente a las infecciones que se presentan en pacientes ambulatorios en contacto con el sistema sanitario se les ha denominado infecciones asociadas a la atención sanitaria (66). En un estudio importante, Friedman *et al* demostró que las infecciones bacteriémicas asociadas a la atención sanitaria son más similares a las infecciones nosocomiales que a las infecciones adquiridas en la comunidad y requieren una aproximación terapéutica diferenciada(66-67). Estos investigadores señalaron la necesidad de estudios para validar esta nueva categoría de infecciones además de las bacteriemias(66). Por ello desde 2005 a los pacientes diagnosticados de neumonía y que provienen de una residencia de cuidado prolongado se les considera como pacientes con neumonía asociada a la atención sanitaria (NAAS), una entidad que ha sido excluida del grupo de los pacientes con NAC, de acuerdo con las guías de la ATS/IDSA para el manejo de la neumonía adquirida en el hospital (68).

La neumonía adquirida en centros de cuidados prolongados (NACCP) es probablemente el mayor grupo de la NAAS, y el número de casos ha ido incrementándose en las décadas recientes, con la difusión mundial de los centros de cuidados prolongados (CCP)(68). Más aún, el número de ancianos que viven en CCP se espera que se incremente sustancialmente en los próximos 30 años, ya que un 40 % de los adultos probablemente residirán en CCP al final de su vida (69). La neumonía es la segunda infección más frecuente en los CPP y la principal causa de mortalidad y hospitalización (70-74). Se ha recogido mucha información sobre la NACCP desde la década de los 70 (73-75): los pacientes con NACCP son usualmente ancianos, con múltiples enfermedades (cardiovasculares, respiratorias

y neurológicas) y un pobre estado funcional (76-78). La presentación clínica de la NACCP es a menudo inusual (30, 73-74, 77, 79), con manifestaciones extrapulmonares frecuentes (desorientación y alteraciones gastrointestinales)(80), y puede ser peor que en la NAC (mayor hipoxemia y alteración del estado de conciencia)(78, 81-82). La tasa de mortalidad de la NACCP es cercana a la de la neumonía adquirida en el hospital (NAH) (65, 73, 77-78, 81-82), mientras que su incidencia anual es 30 veces mayor a la de la población general y 11 veces mayor que la de los ancianos (>75 años) (71, 73, 83-84).

Una preocupación importante ha surgido en relación a la etiología microbiana de la NACCP, debido a que dos estudios retrospectivos grandes en NACCP han reportado una incidencia elevada de patógenos comunes en infecciones nosocomiales [Bacilos Gram negativos (GNB), o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)](76, 85) y, particularmente, de microorganismos resistente a múltiples antibióticos (RMA) (86-87), lo que podría justificar una cobertura similar a la de las infecciones nosocomiales en el momento de admisión (68). En contraste, dos estudios prospectivos Europeos describieron al *Streptococcus pneumoniae* y al *Haemophilus influenzae* como los patógenos más frecuentes en la NACCP (65, 77-78).

De esta manera, la etiología microbiana de la NACCP es debatida aún, mientras que el efecto de las comorbilidades, estado funcional, presentación clínica anormal, y etiología microbiana en la elevada mortalidad de la NACCP no ha sido aclarado.

La meta de esta tesis es la caracterización de estos dos grupos de neumonía adquirida fuera del hospital, es decir, la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía adquirida en centros de cuidados prolongados atendidos en nuestro hospital.

Los objetivos del primer estudio(88) son la determinación de la influencia de la adherencia a las recomendaciones antibióticas iniciales en las guías de la ATS de 2001(49) en la mortalidad y la estancia hospitalaria (EH). Estos

resultados fueron analizados teniendo en cuenta los grupos de riesgo definidos en las mismas guías y el riesgo de mortalidad en cada paciente, como se describe en el índice de gravedad de la neumonía (IGN), desarrollado por FINE *et al.* (26). Además, los pacientes admitidos directamente desde una CCP fueron identificados y excluidos.

Se trabaja con la hipótesis de que la adherencia a las recomendaciones antibióticas empíricas de la guía de 2001 de la ATS para la NAC se asocia a una reducción de la mortalidad a 30 días y en la EH.

Los objetivos del Segundo estudio(89) fueron, primero: investigar la etiología microbiana en la NACCP, y particularmente la frecuencia de organismos RMA. Así mismo, la adecuación de los tratamientos antibióticos empíricos en nuestro hospital también fue investigada con el fin de revisar las recomendaciones antibióticas actuales. En segundo lugar, nosotros analizamos los posibles factores de riesgo para infecciones RMA, tales como los demográficos, la información clínica y bioquímica, y las escalas de gravedad. Finalmente investigamos por posibles factores pronósticos de mortalidad, incluyendo información demográfica, clínica, y bioquímica en el momento de admisión, y la etiología microbiológica.

## OBJETIVOS

1.- Neumonía adquirida en la comunidad:

a) Determinar la influencia de la adherencia a las recomendaciones antibióticas iniciales en las guías de la ATS de 2001 en la mortalidad y la *EH*.

b) Determinar la etiología microbiana en la NAC en los diferentes grupos de riesgo tales como son definidos en el IGN y en la propia guía.

2.- Neumonía asociada a los centros de cuidados prolongados:

a) Investigar la etiología microbiana en la NACCP y, particularmente, la frecuencia de organismos RMA. Determinando los posibles factores de riesgo para infecciones RMA en nuestro centro.

b) Investigar la adecuación de los tratamientos antibióticos empíricos en nuestro hospital en la NACCP.

## **HIPÓTESIS**

1.- Neumonía adquirida en la comunidad:

a) La adherencia a las recomendaciones antibióticas empíricas de la guías de 2001 de la ATS para la NAC se asocia a una reducción de la mortalidad a 30 días y en la EH.

2.- Neumonía asociada a los centros de cuidados prolongados:

a) La etiología microbiana en la NACCP es diferente de la NAC

b) La NACCP presenta mayor frecuencia de organismos RMA, al ser comparada a la NAC.

c) Dado que la NACCP es una entidad de reciente descripción, los tratamientos antibióticos empíricos en nuestro hospital administrados en dichos pacientes pueden ser inadecuados.

## PUBLICACIONES

1.- Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, Camps M, Estruch R, Sánchez M, Menéndez R, Niederman MS. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur Respir J. 2008 Oct;32(4):892-901. Epub 2008 Jun 11.

Puede ser descargado por medio de estos enlaces:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550608>

<http://erj.ersjournals.com/content/32/4/892.long>

2.- Polverino E, Dambrava P, Cillóniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, Mensa J, Ewig S, Torres A. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. Thorax. 2010 Apr;65(4):354-9.

Puede ser descargado por medio de estos enlaces:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388763>

<http://thorax.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=20388763>

## DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica recomendadas por las sociedades profesionales han sido publicadas ampliamente, y son utilizadas en forma cotidiana en casi todos los campos de la medicina desde la década de los 90.

Hasta fechas recientes existía poca evidencia de su influencia en el pronóstico de los pacientes, y de su impacto en variables sociales y económicas relevantes, tales como los costos relacionados con la atención sanitaria o la duración de la estancia hospitalaria.

Gleason *et al.* (60) no fueron capaces de demostrar diferencias significativas en los resultados en pacientes ambulatorios con NAC que fueron tratados en forma concordante o no concordante con las recomendaciones de las guías de la ATS de 1993. Menéndez *et al.* (59) sólo encontraron diferencias significativas en los pacientes de la clase de riesgo V del IGN, mientras que dos estudios de la Universidad de Texas que valoraron una combinación de las guías de la ATS y de la IDSA encontraron una diferencia significativa tanto en la mortalidad a 30 días, como en la EH (5, 9).

Sin embargo, estos estudios fueron totalmente retrospectivos y no estratificaron a los pacientes de acuerdo a los grupos de riesgo definidos por la ATS o la IDSA. Dean *et al.* (4) encontraron una disminución de la mortalidad y de la EH después de la implementación de unas guías locales basadas en una combinación de prácticas locales y las guías de la IDSA y la ATS. En el primer artículo de esta tesis(88) se valora la relación entre la concordancia con las recomendaciones de las guías de la ATS de 2001 y dos resultados importantes, mortalidad, y EH.

El principal hallazgo de este estudio fue que la adherencia a las guías de la ATS de 2001 fue elevada (84.2%), y que había una diferencia significativa en la mortalidad (3.0 versus 10.6%;  $p < 0.001$ ) y la duración de la EH (7.6 versus 10.4 días;  $p = 0.004$ ) entre los pacientes que recibían tratamientos adherentes y no adherentes, respectivamente, en el análisis crudo. El análisis multivariado confirmó que la adherencia a las guías de la ATS es un factor de protección para

una EH prolongada, pero no para la mortalidad.

La escala *IGN* (26), que pondera el papel de 20 factores clínicos, es una herramienta válida y útil para la predicción de la mortalidad en pacientes hospitalizados con NAC. Se observó que la mortalidad en los pacientes admitidos al hospital aumentaba cuando el tratamiento administrado no era concordante, pero no en los pacientes admitidos en una UCI. Además, la EH era más corta para los pacientes que recibieron tratamientos adherentes a las guías, excepto en aquéllos admitidos a una UCI. Al estratificarlos por la escala del *IGN*, sólo el grupo IV mostró una diferencia significativa en la EH, pero hay que recalcar, que, al utilizar la corrección de Bonferroni, valores de  $p > 0.01$  pueden no indicar un efecto real, sino más bien un hallazgo casual debido a un efecto de pruebas múltiples.

Resulta interesante que la menor tasa de adherencia a las terapéuticas recomendada en las guías fue en los pacientes admitidos en la UCI (clases ATS IVa y IVb), para los cuales la adherencia fue del 52.1%. En el presente estudio, el número de pacientes admitidos en la UCI fue pequeño, pero la adherencia a las guías no se asoció con una reducción en la mortalidad o en la EH al compararla con la no adherencia. La mayoría de la no adherencia en los pacientes admitidos a una UCI fue en el grupo IVb, ya que no se administró tratamiento antipseudomónico para aquellos pacientes con factores de riesgo. Sin embargo, muy pocos de los pacientes estaban infectados con *P. aeruginosa*, y en esta forma esta terapia no adherente podía en realidad ser un tratamiento apropiado, explicando así la ausencia de efectos adversos de la no adherencia. Una razón para esta baja tasa de *P. aeruginosa* podría ser la exclusión de los pacientes provenientes de CCP, lo que identifica una necesidad para la re-evaluación de las recomendaciones para pacientes del grupo IVb cuando esta población excluye aquellos con NAAS.

Las tasas de mortalidad obtenidas en el primer estudio fueron similares a aquéllas reportadas por otros investigadores (90) (91). Sin embargo, se encontró que la no adherencia a las guías de la ATS se asociaba a más del doble de

mortalidad, aunque esto no fue significativo en el análisis multivariado. Otros tres estudios (58, 61, 92) que investigaban el tratamiento empírico inicial en relación a las guías de la ATS (58, 92) o de la *British Thoracic Society* (61) no encontraron diferencia en la mortalidad global entre la adherencia y la no adherencia a las diferentes guías. Resultó interesante que las diferencias se encontraron específicamente en el grupo de riesgo de la ATS IIIa ( $p=0.02$ ), los que representa a la mayoría de los pacientes admitidos a una sala convencional de hospitalización (Clases III-V del IGN). Este hallazgo puede estar relacionado con la falta de cobertura para atípicos en algunos pacientes pertenecientes a este grupo. Información reciente del Community-Acquired Pneumonia Organization project (93) sugiere con fuerza que hay un incremento en la mortalidad en esta población cuando el tratamiento antibiótico no da cobertura para microorganismos atípicos.

El análisis de regresión múltiple confirmó que la no adherencia a las guías de la ATS se asocia a un efecto adverso en relación a la EH, lo que apoya la utilidad de implementar estas guías. La falta de beneficio sobre la mortalidad presente en el análisis de regresión múltiple puede deberse a un tamaño insuficiente de la muestra. Con los hallazgos presentes se requería una muestra de 1178 pacientes. Sin embargo, para la EH, solo se requería una muestra de 613 pacientes admitidos.

Las conclusiones actuales son aplicables a los pacientes con NAC en general, pero quizás no para aquéllos con riesgos para *Pseudomonas* (grupo IVb), una vez que se han excluido los pacientes con NAAS.

El primer estudio tiene varias limitaciones potenciales que deben ser señaladas. Primero, es un estudio no randomizado observacional. Esto reduce el nivel de confianza en relación a su principal hallazgo, es decir, en pacientes con NAC, la no adherencia a las guías incrementa la EH. Sin embargo, los autores consideran que los estudios observacionales bien diseñados son apropiados para la validación de las guías clínicas y que los ensayos randomizados y controlados pueden no ser la mejor herramienta para este tipo de estudios, debido a aspectos

éticos, desplazamiento de pacientes del grupo de intervención al de no intervención, aprendizaje, etc. Algunas de estas observaciones han sido señaladas previamente por Fishbane *et al.* (94).

Segundo, debido a que solo se analizó un proceso (adherencia a las recomendaciones de antibiótico) y no los procesos compuestos, no fue posible determinar si la mayor adherencia se asocia a un cuidado global mejor y cómo esto afecta a los resultados actuales. Además, el diseño del estudio no permite descartar la posibilidad de que los tratamientos no adherentes a las guías fuesen elegidos para un grupo de pacientes con enfermedad más grave, pese a pertenecer a la misma clase de riesgo que otros pacientes. Esto es sugerido por el hallazgo de que los pacientes que recibían tratamientos no adherentes comparados a aquellos que recibían tratamientos adherentes, requerían más a menudo de ingreso a una UCI en las primeras 24 horas (27.6 versus 5.6%;  $p < 0.001$ ) y ventilación mecánica (16.3 versus 3.2%;  $p < 0.001$ ). Ellos también presentaron mayor riesgo de aspiración (14.6 versus 2.0%;  $p < 0.001$ ), alteración del estado de conciencia (18.7 versus 8.1%;  $p < 0.001$ ), shock (13.0 versus 4.4%;  $p < 0.001$ ) y una relación entre tensión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno disminuida en el momento de llegada (34.1 versus 16.9%;  $p < 0.001$ ), pero las asociaciones con taquipnea, infiltrados multilobares, presión arterial, saturación arterial de oxígeno, pH, y derrame pleural no son fuertes, y deben interpretarse con cuidado para evitar interpretar hallazgos casuales debido al efecto de pruebas múltiples como significativo, debido a que presentaron valores de  $p < 0.0015$ . Además, faltan unos criterios predefinidos de alta hospitalaria. Sin embargo, los resultados del análisis multivariado sugieren un impacto independiente de la adherencia a las guías que afecta favorablemente a la EH. Se puede asumir que la falta de unos criterios de alta predefinidos podrían no conducir a un Bias que produjese una mayor EH en uno de los grupos debido a que estos diferentes criterios de alta deberían estar distribuidos homogéneamente entre los dos grupos. Al comparar los grupos con una EH  $< 9$  días y una EH  $> 9$  días, se encontró una mayor tasa de complicaciones de la neumonía en el último

grupo (115 de 499 versus 88 de 143; OR 5.343 (95% CI 3.595-7.939);  $p < 0.001$ ), lo que podría explicar la diferencia en EH.

Tercero, los cambios terapéuticos introducidos después de la prescripción del tratamiento antibiótico inicial no fueron investigados; sin embargo, utilizando análisis multivariado, Gleason et al. (6) mostraron que tales cambios no influenciaban los resultados finales. Además, es probable que dichos cambios no fuesen dependientes en la adherencia inicial, y que estuviesen distribuidos homogéneamente en el grupo de estudio actual.

Cuarto, el tiempo desde la admisión hasta la primera administración de antibiótico se ha sugerido como un predictor clave de los resultados, pero esta información no fue recogida en el estudio actual. Finalmente, debido a que el estudio actual fue realizado en un solo hospital, sus resultados pueden no ser necesariamente aplicables en otros entornos.

Desde que se realizó este estudio, la ATS y la IDSA han publicado nuevas guías para la NAC (48); sin embargo, las recomendaciones terapéuticas son suficientemente similares a aquéllas evaluadas de tal manera que es improbable que los hallazgos actuales hubiesen sido diferentes si se hubiese evaluado la adherencia a las nuevas guías. Además, los regímenes que hubiesen sido no adherentes a las guías de 2001, también hubiesen sido no adherentes a las nuevas guías.

En relación al grupo excluido del primer estudio, es decir, a la neumonía en los pacientes provenientes de CCP; las peculiaridades de las poblaciones de las CCP y el riesgo incrementado de mortalidad han conducido a la NACCP a ser considerada como una entidad clínica separada, justificando en esta forma recomendaciones específicas para el manejo clínico (49, 95-96) y, recientemente, su inclusión entre la NAAS (68). Tal como en la literatura, en el segundo trabajo(89), nuestra población mostró una edad avanzada, numerosas comorbilidades (particularmente alteraciones neurológicas), una pobre autonomía para las actividades de la vida diaria (hasta un 70% de los pacientes fueron parcial o totalmente dependientes) y, con frecuencia, tenían una presentación

clínica atípica (manifestaciones extrapulmonares). El papel de la edad, comorbilidades y estatus funcional en esta población parece tener un efecto considerable en la gravedad y la mortalidad de la neumonía (97). Varios autores han demostrado que el estado funcional del paciente antes de su admisión es uno de los factores pronósticos más importantes para la mortalidad (74, 98-101) y puede influenciar considerablemente la decisión del sitio de atención (CCP vs. hospital, admisión a UCI, etc.) y a aspectos del manejo clínico (procedimientos diagnósticos y tratamiento para prolongar la vida)(73, 96, 102-103). También observamos que una historia de alteraciones neurológicas (una de las principales causas de incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria) fue un factor pronóstico importante de mortalidad. La mayor tasa de mortalidad fue registrada entre los pacientes ingresados a una sala de hospitalización, sugiriendo que el estado funcional, las condiciones premórbidas y, posiblemente, consideraciones éticas limitaron la admisión a UCI de pacientes con una expectativa de vida pobre.

La tasa de mortalidad de nuestra población (8%) fue muy similar (80, 104) o inferior (105) que la reportada para la NAC en la población general y en los ancianos. En contraste, varios estudios sobre la NACCP (77-78, 97) y las series norteamericanas recientes sobre la NAAS reportan unas tasas de mortalidad mayores (hasta un 40%) (81-82). Además, el estudio Español de Carratalà sobre la NAAS, incluyendo 32 pacientes provenientes de CCP (25.4% del total de NAAS), mostró una tasa de mortalidad muy cercana a la de este estudio (10.3% para la NAAS y 4% para la NAC)(65). Esta similitud sugiere dos consideraciones: primero, las considerables diferencias entre estos estudios puede reflejar una variación geográfica de los patógenos, virulencia y resistencia a antibióticos. Segundo, no hay una definición única de CCP disponible a nivel mundial y puede que no sea posible desarrollarla dadas las diferencias organizativas en los sistemas de atención sanitaria locales y de centros de cuidado prolongado en los diferentes países. En esta forma, tanto la distribución geográfica como diferencias en las poblaciones de CCP de diferentes países pueden explicar parcialmente unas

diferencias tan marcadas en la mortalidad.

Un aspecto central en relación a la NACCP y la NAAS es la etiología microbiana y, en consecuencia, el tratamiento antibiótico empírico a utilizar en la práctica clínica. Antes de la publicación de las guías para la neumonía adquirida en el hospital (NAH), la neumonía asociada al ventilador (NAV) y la NAAS, publicadas en 2005 (68), las recomendaciones de tratamiento antibiótico para la NACCP eran muy similares a las de la NAC (48, 106). Desde que los estudios norteamericanos (81-82) reportaron una incidencia muy elevada de infecciones por patógenos resistentes a múltiples drogas en la NAAS, se ha levantado un intenso debate en la etiología microbiana de la NACCP. En consecuencia, las guías Americanas sugirieron tratar empíricamente la NAAS como una infección nosocomial (68).

Sin embargo, al analizar los estudios americanos retrospectivos sobre la NAAS (81-82), es claro que las elevadas tasas de admisión a UCI, soporte ventilatorio y mortalidad (gravedad de la neumonía), la alta incidencia de Bacilos Gram negativos (BGN), aún en pacientes con NAC, y la escasa información sobre los métodos microbiológicos hace esta información difícilmente comparable con la nuestra. La literatura muestra que, con la excepción de dos estudios Americanos sobre pacientes ancianos con NACCP grave (76, 78), no hay otros estudios que confirmen la hipótesis de un patrón nosocomial en la NACCP y la NAAS (65, 77-78). Venditti et al (107) observaron que recibir un tratamiento antibiótico empírico no recomendado por las últimas guías sobre la NAAS se asociaba de forma independiente con una mortalidad incrementada. Sorprendentemente, no se mostró información microbiológica en dicho estudio, sugiriendo que las condiciones clínicas antes de la hospitalización, las comorbilidades u otros posibles factores de confusión podrían explicar estos resultados.

Esta es una de las series mayores de NACCP de la última década y muestra con claridad que, en España, el *S pneumoniae* es aún el microorganismo causal más frecuente de neumonía. Desafortunadamente, la tasa de hallazgos microbiológicos

positivos es muy baja, pero similar a la de muchas otras series de NACCP(73) por diversas razones, tales como las siguientes: (1) un pobre reflejo tusígeno y un estado mental alterado considerablemente reducen la disponibilidad de muestras de esputo en paciente provenientes de una CCP; (2) los hemocultivos solo se practican en pacientes con fiebre de forma sistemática, y los pacientes ancianos comúnmente presentan menos alteraciones de la temperatura en respuesta a la infección en comparación a individuos más jóvenes; y (3) los antígenos urinarios de neumococo y *L pneumophila* son la fuente más común de un diagnóstico etiológico, pero recién fueron introducidos al final del 2000. Algunas bacterias infrecuentes, tales como *P aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), pueden ser fácilmente detectadas aún en muestras biológicas de mala calidad (ie, esputo), incrementando en esta forma el número de casos con etiología conocida.

También es conveniente señalar que el tratamiento empírico fue principalmente concordante con las guías de la NAC (48) y, dependiendo en la resistencia a los antibióticos, fue inapropiada sólo en pocos casos, sin un incremento en la mortalidad. Más aún, el patrón microbiológico no difirió entre los pacientes supervivientes y los fallecidos, mostrando que el efecto de la etiología en la mortalidad en nuestra serie es probablemente leve.

Sin embargo, es importante subrayar que el aislamiento de microorganismos inusuales tales como BGN o SARM (potencialmente no susceptibles al tratamiento de primera línea de la NAC), que son más frecuentes en pacientes con puntuaciones de gravedad más elevadas, se asoció a un incremento considerable en el riesgo de muerte.

De esta forma, nosotros aún necesitamos ser cautelosos con las recomendaciones terapéuticas: una cuidadosa evaluación para el riesgo posible de infecciones RMA en pacientes con NACCP, tales como el tratamiento antibiótico previo, hospitalización reciente o enfermedad respiratoria crónica avanzada (ie, bronquiectasias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el estado funcional antes de la admisión, parecen ser esenciales para conducir al uso de

antibióticos de amplio espectro en una base individual(98). Más aún, el estatus funcional antes de la admisión debe ser investigado durante el proceso de decisión de los procedimientos diagnósticos a practicar y del lugar en que se realizara la atención del paciente.

A continuación señalamos posibles limitaciones del segundo estudio:

1. La introducción del método de detección de antígeno urinario de *S pneumoniae* y *L pneumophila*, a partir del año 2000, puede haber influenciado la tasa de hallazgos etiológicos en los primeros tres años de esta serie.
2. El diseño inicial del estudio no consideró un apareamiento caso control con pacientes con NAC que podría haber complementado la información clínica y microbiológica en la NACCP.
3. Este es un estudio de un solo centro Español y nuestros datos pueden no ser representativos de Europa.

Recapitulando, la falta de adherencia a las recomendaciones de una guía, puede en ocasiones señalar una falta de cumplimiento inteligente, es decir, unas recomendaciones evidentemente inapropiadas para una situación clínica específica, en el primer trabajo (88), la no adherencia a las guías en lo pacientes de las UCI fue principalmente debida a una falta de cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*, y encontrándose evidencia de que esta no complianza era justificada, a diferencia de un estudio previo considerado clave (108), sólo muy pocos pacientes considerados de riesgo presentaban NAC debida a *P. aeruginosa*. Ello está de acuerdo con información alemana proveniente del grupo de estudio *Community-acquired Pneumonia Competence Network* (CAPNETZ) (109-110). Así, aunque los patrones de patógenos encontrados no deberían conducir a resultados adversos en el caso de no adherencia, se encontró que se asociaba a una EH mayor, y a una tendencia a una mayor mortalidad. En conjunto, se deduce que recomendaciones importantes en las guías pueden no ser aplicables o inclusive erróneas en el momento de su evaluación y que los efectos observados sobre los resultados pueden deberse a otros factores distintos del tratamiento antibiótico (111).

Demostrar beneficio en la mortalidad en pacientes de bajo riesgo resulta

difícil, requiriendo números ingentes de pacientes para detectar diferencias potenciales (56). Además, los pacientes con riesgo elevado de muerte debido a NAC pueden no beneficiarse de un tratamiento antimicrobiano adecuado debido a tres razones. Primero, los efectos del tratamiento antimicrobiano en la NAC grave parece estar altamente relacionado con el tiempo transcurrido hasta el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado (109), lo cual no se registró. Segundo, la muerte por NAC grave se relaciona, en parte, a factores genéticos del huésped que pueden no ser influenciados aún por una terapia antimicrobiana administrada en el momento adecuado (112-113). De esta forma, un estudio que específicamente iba dirigido a pacientes de UCI no encontró beneficio por la implementación de una guía (61). Por último, un factor de confusión adicional al valorar la mortalidad no ha sido adecuadamente reconocido. En nuestras prósperas sociedades, vemos una tasa en incremento de personas ancianas y gravemente disminuidas en las cuales la NAC (o la NACCP) es un evento preterminal frecuente, y en quienes se aplica alguna forma de limitación de tratamiento(105). Estas limitaciones pueden no alcanzar el nivel de órdenes de "no resucitar" o "permitir la muerte natural" pero pueden ser aplicadas subliminalmente, por ejemplo, indicando monoterapia en lugar de tratamiento antimicrobiano combinado o restringiendo la admisión a la UCI o a cuidados intermedios. Aunque es imposible documentar de manera regular tales restricciones de tratamiento en todos los pacientes prospectivamente, esto podría ser realizado *post hoc* para corregir posibles sesgos a consecuencia de limitaciones de tratamiento(111).

La valoración de la adherencia a las recomendaciones de tratamiento de las guías clínicas debe incluir necesariamente un análisis cuidadoso de las razones para la no adherencia. Sólo esta comprensión de la adherencia puede abordar la diferencia entre una buena y una mala práctica clínica. Otra línea de investigación debería valorar el impacto de los procesos de atención recomendados en el costo y en los resultados clínicos. Por ejemplo, sólo recientemente pudo ser demostrado que las órdenes médicas estandarizadas, en

adición al manejo de casos, puede acortar de forma efectiva el tiempo transcurrido hasta el cambio a antibióticos orales y reducir la duración de la hospitalización (94). Estos resultados son relevantes en gran manera, no sólo debido a las obvias ganancias económicas, sino también debido a que tales beneficios se espera que permanezcan estables después de la implementación estructural del concepto de manejo de casos, aún si las distintas recomendaciones de tratamiento cambian a lo largo del tiempo(111).

En resumen, la valoración de resultados clínicos en relación a la adherencia a guías clínicas es un reto, y un trabajo dificultoso y puede no ser la mejor manera de evaluar las recomendaciones de las guías clínicas. En el primer trabajo (88), la adherencia a las guías se asocia a una EH más corta y a una reducción de los fallos de tratamiento, pero sigue sin constituir una certeza si esto es debido a la adherencia a las recomendaciones de tratamiento antibiótico. Debemos ser concientes de que la validación de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas y de los procesos de atención recomendados debe ser realizada separadamente. Además, los efectos en la mortalidad deben diferenciar de forma cuidadosa los grupos de riesgo, y en la actualidad no puede ser valorada sin corregir por la posibilidad de limitaciones terapéuticas ocultas. Estas objeciones se aplican también a virtualmente todos los estudios citados previamente. El primer estudio (88) proporciona fuertes argumentos en contra de una recomendación de las guías clínicas, es decir, cobertura sistemática anti-pseudomónica en los pacientes considerados de riesgo. El segundo trabajo (89) muestra un patrón predominantemente "comunitario" en nuestros pacientes con NACCP. ¿Son secciones importantes de las guías clínicas no aplicables o inclusive erróneas?. Cualesquiera que sea el caso, las guías clínicas sólo serán aceptadas de forma amplia cuando sean evaluadas cuidadosamente, teniendo en consideración el hecho de que las guías no son más que un esquema sujeto a revisión continua, que crea el contexto para las decisiones clínicas individuales.

## CONCLUSIONES

- 1.- La adherencia a las recomendaciones antibióticas iniciales para el tratamiento empírico de la NAC de las guías de la ATS de 2001 pueden contribuir a una EH más corta, especialmente en los pacientes que no ingresan en una UCI.
- 2.- Una vez que los pacientes con NAAS son omitidos, hay muy pocos individuos con infección por *P. aeruginosa*, y aquellos pacientes con riesgo para *Pseudomonas* que fueron ingresados en una UCI no presentaron beneficio con el tratamiento con agentes antipseudomónicos y, en cambio, fueron perjudicados si no recibían cobertura para microorganismos atípicos.
- 3.- Nuestros pacientes provenientes de CCP en el segundo estudio(89), parecían ser más semejantes a los pacientes afectos de NAH en términos de edad, estado funcional y comorbilidades; sin embargo, se registró una mortalidad baja.
- 4.- Se observó un patrón microbiológico 'comunitario' en la NACCP, con la única excepción de un ligero aumento en la frecuencia de aislamiento de Enterobacteriaceae que en la NAC.
- 5.- Adicionalmente, el aislamiento de BGN y SARM se asoció a un considerable incremento en el riesgo de muerte.
- 6.- Se requiere mayor investigación con metodologías microbiológicas sólidas en la NACCP para valorar adecuadamente los factores de riesgo para las infecciones RMA y optimizar la terapia antibiótica empírica.

## BIBLIOGRAFIA

### R E F E R E N C I A S

1. Schmitt S. Community-Acquired Pneumonia. Cleveland Clinic, The Disease Management Project. 2010.
2. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
3. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
4. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest* 2006;130:794-9.
5. Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006;119:865-71.
6. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2562-72.
7. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol* 2004;14:669-75.
8. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:757-62.
9. Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2004; 117:726-31.
10. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh JA. Antibiotic therapy and 48-hour mortality for patients with pneumonia. *Am J Med* 2006;119:859-64.
11. Metlay JP, Fine MJ. Testing Strategies in the Initial Management of Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2003;138:109-18.
12. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;78:32-7.
13. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
14. Sobradillo V. Etiología de la neumonía de la comunidad en España. *Arch Bronconeumol* 1993;29:365-6.
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. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1709-18.
16. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-63.
17. Carson G, . Treatment of Pneumonia. *Cal State J Med* 1909;7(2):71-3.
18. Brunton TL, Prickett M. On the Use of Oxygen and Strychnine in Pneumonia. *Br Med J* 1892;1(1621):172-3.
19. Gilchrist AW. On the Use of Oxygen and Strychnine in Pneumonia. *Br Med J*

- 1892;1(1624):327-8.
20. Prendergast DA. Oxygen Therapy in Pneumonia. *Can Med Assoc J* 1928;18(1):49-51.
  21. Tillett WS, McCormack JE, MJ MJC. The treatment of lobar pneumonia with penicillin. *J Clin Invest.* 1945;24(4):589-94.
  22. 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; 274:134-41.
  23. Centers for Disease Control and Prevention. Control of infectious diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999 48(29):621-9.
  24. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med.* 2000;343:1961-3.
  25. Miniño AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD, Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;55(19):1-119.
  26. 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.
  27. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1642-50.
  28. May DS, Kelly JJ, Mendlein JM, Garbe PL. Surveillance of major causes of hospitalization among the elderly, 1988. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1991;40(1):7-21.
  29. Strausbaugh LJ. Emerging health care-associated infections in the geriatric population. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):268-71.
  30. Donowitz GR, Cox HL. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients. *Clin Geriatr Med.* 2007;23:515-34, vi.
  31. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community acquired pneumonia: etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
  32. Torres A, Serra-Batlles 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.
  33. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community acquired pneumonia: etiology, epidemiology and prognostic factors. *Chest* 1994;105:1487-95.
  34. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Low DE, The CROSS Study Group, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1875-81.
  35. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1867-74.
  36. Melo-Cristino J, Santos L, Silva-Costa C, Friães A, Pinho MD, Ramirez M, et al. The Viriato study: update on antimicrobial resistance of microbial pathogens responsible for community-acquired respiratory tract infections in Portugal. *Paediatr Drugs.* 2010;12(Suppl 1):11-7.
  37. Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2009;15(3):156-67.
  38. Sahm DF, Brown NP, Thornsberry C, Jones ME. Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective. *Postgrad Med.* 2008;120(3 Suppl 1):16-24.
  39. Thornsberry C, Brown NP, Draghi DC, Evangelista AT, Yee YC, Sahm DF. Antimicrobial activity among multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*

- isolated in the United States, 2001–2005. *Postgrad Med.* 2008;120(3 Suppl 1):32–8.
40. Farrell DJ, Felmingham D, Shackcloth J, Williams L, Maher K, Hope R, et al. Non-susceptibility trends and serotype distributions among *Streptococcus pneumoniae* from community-acquired respiratory tract infections and from bacteraemias in the UK and Ireland, 1999 to 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(Suppl 2):ii87–95.
41. Kärpänoja P, Nyberg ST, Bergman M, Voipio T, Paakkari P, Huovinen P, et al. Connection between trimethoprim-sulfamethoxazole use and resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(7):2480–5.
42. Alpuche C, Garau J, Lim V. Global and local variations in antimicrobial susceptibilities and resistance development in the major respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(Suppl 2):S135–8.
43. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(7):2953–9.
44. Huchon GJ, Woodhead M, Gialdroni-Grassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, et al. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *European Respiratory Society.* *Eur Respir J* 1998;11:986–91.
45. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005 26:1138–80.
46. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2000;31:383–421.
47. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2000;31:347–82.
48. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl. 2):S27–S72.
49. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
50. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax.* 2001 56(Suppl 4):IV1–64.
51. Zalacaín R, Dorca J, Torres A, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter* 2003;16:457–66.
52. Hedlund J, Strålin K, Ortqvist A, Holmberg H, Community-Acquired Pneumonia Working Group of the Swedish Society of Infectious Diseases. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(11–12):791–805.
53. Working Group of the South African Thoracic Society. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S Afr Med J.* 2007;97(12 Pt 2):1296–306.
54. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults – 2009. *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):574–601.
55. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society. The JRS

- guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med.* 2006;45(7):419-28.
56. Ewig S, Torres A, Woodhead M. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J.* 2006;27:6-8.
  57. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637-44.
  58. Marras TK, Chan CK. Use of guidelines in treating community-acquired pneumonia. *Chest.* 1998;113:1689-94.
  59. Menéndez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122:612-7.
  60. Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR, Obrosky DS, Schulz R, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA.* 1997;278:32-9.
  61. Hirani NA, Macfarlane JT. Impact of management guidelines on the outcome of severe community acquired pneumonia. *Thorax.* 1997;52:17-21.
  62. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R, et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Arch Intern Med.* 2009;169(16):1515-24.
  63. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TMJ, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):1405-33.
  64. Fagon JY, Chastre J. Antimicrobial treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005;26(1):97-104.
  65. Carratalà J, Mykietiuik A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguier R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393-9.
  66. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791-7.
  67. McDonald JR, Friedman ND, Stout JE, Sexton DJ, Kaye KS. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):308-13.
  68. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416.
  69. Richards C. Infections in residents of long-term care facilities: an agenda for research. Report of an expert panel. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:570-6.
  70. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. *Arch Intern Med.* 1988;148:173-6.
  71. Kerr HD, Byrd JC. Nursing home patients transferred by ambulance to a VA emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:132-6.
  72. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis.* 1989;11:586-99.
  73. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med* 1998;105:319-30.
  74. Mylotte JM. Nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1205-11.
  75. Stevenson KB. Regional data set of infection rates for long-term care facilities: description of a valuable benchmarking tool. *Am J Infect Control.* 1999;27:20-6.
  76. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in

- the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:645-51.
77. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2001;18:362-8.
78. Martínez-Moragón E, García Ferrer L, Serra Sanchis B, Fernández Fabrellas E, Gómez Belda A, Julve Pardo R. La neumonía adquirida en la comunidad de los ancianos: diferencias entre los que viven en residencias y en domicilios particulares. *Arch Bronconeumol* 2004;40:547-52.
79. Niederman MS, Brito V. Pneumonia in the older patient. *Clin Chest Med* 2007;28:751-71, vi.
80. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:159-69.
81. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005 128:3854-62.
82. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3568-73.
83. Irvine PW, Van BN, Crossley K. Causes for hospitalization of nursing home residents: the role of infection. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32:103-7.
84. Marrie TJ. Pneumonia in the long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:159-64.
85. El-Solh AA, A.T. A, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1038-43.
86. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003;290:2976-84.
87. Tambyah PA, Habib AG, Ng TM, Goh H, Kumarasinghe G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Singapore is usually 'healthcare associated'. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:436-8.
88. Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892-901.
89. Polverino E, Dambrava P, Cillóniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax* 2010;65(4):354-9.
90. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study *Thorax*. 1991;46:508-11.
91. Almirall J, Morató I, Riera F, Verdaguer 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.
92. Schwartz DN, Furumoto-Dawson A, Itokazu GS. Preventing mismanagement of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: implications for institution-specific practice guidelines. *Chest*. 1998;113(Suppl. 3):194S-8S.
93. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1086-93.
94. Fishbane S, Niederman MS, Daly C, Magin A, Kawabata M, de Corla-Souza A, et al. The impact of standardized order sets and intensive clinical case management on outcomes in community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2007;167:1664-9.
95. Furman CD, Rayner AV, Tobin EP. Pneumonia in older residents of long-term care facilities. *Am Fam Physician*. 2004;70:1495-500.
96. Muder RR, Aghababian RV, Loeb MB, Solot JA, Higbee M. Nursing home-acquired pneumonia: an emergency department treatment algorithm. *Curr Med Res*

Opin. 2004;20:1309-20.

97. Muder RR, Brennen C, Swenson DL, Wagener M. Pneumonia in a long-term care facility. A prospective study of outcome. *Arch Intern Med.* 1996;156:2365-70.
98. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:316-25.
99. El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Bhora M, Berbary E. Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2004;39:474-80.
100. Marrie TJ, Blanchard W. A comparison of nursing home-acquired pneumonia patients with patients with community-acquired pneumonia and nursing home patients without pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:50-5.
101. Naughton BJ, Mylotte JM, Tayara A. Outcome of nursing home-acquired pneumonia: derivation and application of a practical model to predict 30 day mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1292-9.
102. Dosa D. Should I hospitalize my resident with nursing home-acquired pneumonia? . *J Am Med Dir Assoc.* 2006;7(3 Suppl):S74-80, 73.
103. van der Steen JT, Ooms ME, Adèr HJ, Ribbe MW, van der Wal G. Withholding antibiotic treatment in pneumonia patients with dementia: a quantitative observational study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1753-60.
104. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez 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.
105. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64:1062-9.
106. Naughton BJ, Mylotte JM. Treatment guideline for nursing home-acquired pneumonia based on community practice. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:82-8.
107. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P, Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009;150(19-26).
108. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:1849-58.
109. Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K, et al. Outcome of community acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J.* 2008;32:139-46.
110. von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S, CAPNETZ Study group. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J.* 2010;35(3):598-605.
111. Ewig S, Welte T. Evaluation of guidelines for community-acquired pneumonia: a story of confounders, surprises and challenges. *Eur Respir J.* 2008;32(4):823-5.
112. Wunderink RG, Waterer GW. Genetics of community acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:553-62.
113. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.