

## NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) EN ADULTOS

## GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA LA ARGENTINA

CARLOS M. LUNA<sup>1</sup>, ERNESTO D. EFRON<sup>2</sup>, EDUARDO SCHIAVI<sup>3</sup>, RICARDO J. GENÉ<sup>1</sup>,  
ANGELA FAMIGLIETTI<sup>1</sup>, ENRIQUE C. JOLLY<sup>1</sup>, MICHAEL S. NIEDERMAN<sup>4</sup>,  
GRUPO DE ESTUDIO DE LAS NAC<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA; <sup>2</sup>Hospital Británico de Buenos Aires;

<sup>3</sup>Hospital María Ferrer, Buenos Aires; <sup>4</sup>Winthrop University Hospital, New York.

**Resumen** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) afectaría a 1 de cada 100 personas por año. El tratamiento antibiótico inicial es casi siempre empírico. Normativas de otros países para el manejo de las NAC no son aplicables en nuestro medio. Estudios extranjeros y datos nacionales no publicados sirvieron para determinar los posibles agentes etiológicos y su susceptibilidad a los antibióticos. Se definieron las pruebas diagnósticas recomendables, los grupos de pacientes para los distintos esquemas terapéuticos y los criterios de internación. Se distinguió a la NAC severa que requiere terapia intensiva del resto por su etiología diferente y elevada mortalidad, requiriendo un manejo terapéutico diferente. Edad, enfermedades asociadas y gravedad fueron tomadas en cuenta en la elección del esquema empírico.

**Palabras Clave:** neumonía adquirida en la comunidad, tratamiento, guía de práctica clínica

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección del parénquima pulmonar producida por la invasión de microorganismos de adquisición extrahospitalaria. La NAC es más frecuente en mayores de 65 años, en menores de 5 años, en personas afectadas por otras enfermedades crónicas (comorbilidades) y en inmunosuprimidos. Tanto en nuestro país como en otros, la verdadera incidencia de la NAC es desconocida, por el mal registro de casos<sup>1,2</sup>. La incidencia de las NAC en el mundo varía entre 1 y 12 casos por 1000 habitantes por año<sup>1,3,4</sup>. Tomando en cuenta lo anterior y los datos de las provincias argentinas con mejor notificación<sup>2</sup>, puede inferirse que en nuestro país se presentarían más de 200.000 casos por año.

El microorganismo responsable es habitualmente desconocido en el momento de iniciar la tera-

peútica, ya que los resultados de los cultivos de esputo y hemocultivos recién se conocen después del 2º o 3º día y los tests serológicos suelen demorar más tiempo. Por ello el tratamiento inicial es habitualmente empírico, basado en el cuadro clínico y el o los presuntos agentes causales.

El hecho de que el tratamiento sea empírico ha favorecido el empleo de múltiples esquemas terapéuticos basados en tradiciones, disponibilidad de antibióticos, etc, y no siempre respalda-

**5Grupo de estudio de las NAC:** E. Abbate (Capital), J. Avila (Tucumán), M. Bacigaluppi (San Luis), J. Brugna (Chubut), E. Carbone (Capital), J. Ciruzzi (Neuquén), E. Couto (Capital), M. Del Castillo (Capital), H. Di Fonzo (Capital), J. C. Figueroa Casas (Santa Fé), A. Dolmann (Pcia. Bs As), R. Durlach (Capital), J. Gentile (Pcia. Bs. As.), M. Giovanakis (Capital), E. Giugno (Pcia. Bs. As.), S. Kaufman (Capital), H. Laplumé (Pcia. Bs As), M. B. Lasala (Capital), C. Legaria (Capital), B. Lungo (Córdoba), A. Macchi (Capital), O. Marucco (Pcia. Bs As), G. Mendiolo (Compuentes), C. Mosca (Capital), A. Monteverde (Pcia. Bs As), G. Pelufo (Pcia Bs. As.), S. Predari (Capital), M. Quinteros (Capital), G. Rey Kelly (Capital), E. Rhodius (Capital), O. Rizzo (Capital), A. Rossi (Capital), N. Sallis (Capital), B. Sarachian (Capital), A. Seijo (Capital), G. Semeniuk (Capital), J. Smayevsky (Capital), R. Soloaga (Capital), C. Vay (Capital), G. Zabert (Neuquén).

Recibido: 19-XII-1996

Aceptado: 27-I-1997

**Dirección Postal:** Dr. Carlos M. Luna, Acevedo 1070, 1828 Banfield, Buenos Aires, Argentina

dos por fundamentos científicos. Este proceder conduce a resultados clínicos no siempre satisfactorios, aumento de la resistencia bacteriana y mayores costos<sup>5</sup>. La formulación de una guía terapéutica elaborada por consenso puede ser una forma de dar solución a estos problemas.

Las guías de práctica clínica están ganando popularidad como medio de influenciar las actitudes de los médicos en la atención de los problemas de salud<sup>6</sup>. En nuestro país se han elaborado guías dictadas por consenso para el manejo de otras enfermedades respiratorias tales como asma<sup>7</sup> y EPOC<sup>8</sup>. Existen guías para el manejo de NAC elaboradas en otros países<sup>1,9-12</sup>, no siempre coincidentes en cuanto al enfoque del problema; su aplicación podría ser inapropiada en nuestro medio por diferencias regionales en los agentes etiológicos, en los patrones de resistencia antibiótica y en las realidades locales epidemiológicas y sociales. Por otro lado la disponibilidad y aún los precios de los distintos antibióticos no siempre son compatibles con las recomendaciones efectuadas en otros países.

La presente guía representa las conclusiones de reuniones de consenso convenidas para revisar la información disponible y diseñar una estrategia tanto para el diagnóstico como para la terapéutica empírica inicial de las NAC en adultos sin inmunosupresión grave (como SIDA, neutropenia u otras situaciones de deficiencia inmunológica ostensible). Si bien algunos autores sugieren que la etiología de las NAC adquiridas en instituciones geriátricas es diferente del resto<sup>9,10</sup>, este hecho no es aceptado por todos y por ello en esta guía estos pacientes no se incluyeron en una categoría especial. Si bien una NAC puede en algunos casos derivar en el desarrollo de un absceso pulmonar o un empiema, esta guía no incluye recomendaciones para los cuadros que debutan como supuraciones pleuropulmonares.

El grupo de participantes incluyó a especialistas en neumonología, infectología, terapia intensiva, medicina interna y microbiología de distintos lugares del país. La escasez de estudios nacionales prospectivos adecuados para definir la microbiología de las NAC en nuestro medio obligó a considerar los datos de experiencias locales no publicadas aportados por algunos de los participantes, junto a los de la literatura extranjera.

## Epidemiología

En la era pre-antibiótica, la NAC era responsable de la muerte de 200 cada 100.000 habitantes por año<sup>13</sup>. Con el advenimiento de los antibacterianos en los años cuarenta, esta cifra descendió a 70 cada 100.000 habitantes por año. Actualmente, a pesar del uso de nuevos antibióticos, la NAC continúa siendo responsable de muchas muertes<sup>13,14</sup>. En la Argentina es la 3ª causa de muerte en lactantes, la 4ª en niños de 1 a 4 años y la 5ª en mayores de 60 años<sup>2</sup>. La mortalidad global de las NAC en pacientes que no requieren internación es menor al 3%<sup>15</sup>. Alrededor de un 20% de los pacientes requieren internación<sup>16</sup>; la mortalidad en este grupo oscila entre el 6% y el 46% según distintos autores<sup>17,18,19</sup>. Estas cifras son mucho más elevadas en neumonías severas que requieren internación en terapia intensiva (TI)<sup>19-20</sup>.

Los mayores de 65 años, constituyen el grupo etario con mayor incidencia de NAC entre los adultos y el que con mayor frecuencia debe internarse. Otros factores aumentan el riesgo de complicaciones y muerte de los pacientes con NAC; entre estos se encuentran un grupo de afecciones crónicas habitualmente denominadas comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC y hepatopatía crónica), el alcoholismo crónico, y los antecedentes de: inmunosupresión no grave, neoplasias e internación durante el último año por neumonía<sup>1,2,21,22</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo más frecuentemente aislado en las NAC, aún cuando su incidencia relativa parece haberse reducido en los últimos años. La frecuencia de bacteriemia en neumonía neumocócica es variable; es mayor en personas con enfermedades asociadas (EPOC, diabetes, alcoholismo crónico)<sup>23</sup>. En 7 laboratorios de microbiología de la ciudad de Buenos Aires consultados, la resistencia a la penicilina del neumococo osciló entre el 8% y el 37% de las cepas. Los neumococos cuya concentración inhibitoria mínima es de  $\leq 0.06$ , entre 0.1 y 1, y  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  se consideran respectivamente susceptibles, con resistencia intermedia y altamente resistentes a la penicilina. Desafortunadamente, un número variable de estas cepas

muestran resistencia a otros antibióticos habitualmente considerados alternativas de tratamiento tales como macrólidos, tetraciclinas, co-trimoxazol y cefalosporinas<sup>24,25</sup>.

*Haemophilus influenzae* es según distintas series uno de los microorganismos que más frecuentemente causa NAC luego del neumococo, sobre todo en pacientes con enfermedades asociadas y en ancianos<sup>26-28</sup>. El número de cepas de *H. influenzae* productoras de  $\beta$ -lactamasa es creciente según lo reflejan distintos estudios<sup>29,30</sup> y oscilaría en otros países entre un 20% (para los no-tipificables) y un 50% (para los del tipo b).

*Staphylococcus aureus* se asocia con presencia de comorbilidades, epidemias de influenza, edad avanzada, necesidad de hospitalización y endocarditis derecha en adictos intravenosos. Habitualmente es *meticilino sensible*, aunque en residentes en instituciones geriátricas puede ser *meticilino resistente*.

Varios estudios en los últimos años han señalado a algunos bacilos Gram-negativos aerobios tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.* y *Pseudomonas aeruginosa* entre los agentes patógenos de las NAC. Se los ha identificado particularmente en NAC de ancianos, de personas con comorbilidades y/o enfermedad pulmonar estructural, y en los que por su gravedad requieren internación, sobre todo en TI con asistencia respiratoria mecánica<sup>19,31</sup>. Pese a su procedencia extrahospitalaria, preocupa en la actualidad el incremento de la resistencia a los antimicrobianos verificable en estos agentes. *P. aeruginosa* ha sido descrita por varios autores en un porcentaje bajo de pacientes con NAC severa (fundamentalmente con bronquiectasias, fibrosis quística u otra enfermedad pulmonar estructural)<sup>19,32-34</sup>.

*Moraxella catarrhalis* es un patógeno común en bronquitis, responsable de un bajo porcentaje de neumonías. Actualmente la mayoría de las cepas aisladas son productoras de  $\beta$ -lactamasa<sup>35</sup>.

Algunos autores han aislado **gérmenes anaerobios** en NAC, en ausencia de absceso pulmonar y empiema. Esta rara posibilidad no debe condicionar el esquema empírico inicial.

Otros agentes también pueden causar NAC. Los **virus respiratorios** (especialmente Influenza A y B, Adenovirus y Parainfluenza) son responsables de NAC en un porcentaje no definido de casos. Otros agentes como *Mycoplasma*

*pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Coxiella burnetti*, son reconocidos como causantes de neumonía; sin embargo su incidencia relativa depende de la epidemiología de dichos agentes en la población considerada. La realización de tests diagnósticos apropiados es esencial para su detección. La costumbre de denominar «neumonías atípicas» a las producidas por todos estos microorganismos supone un cuadro clínico y/o radiológico característico, común a todos los casos, fácil de distinguir y con una terapéutica uniforme. La veracidad de este concepto fue rebatida por varios autores<sup>36-39</sup>, por lo cual debe desalentarse el uso de esta denominación. En nuestro país están perfectamente documentadas infecciones por *M. pneumoniae* y *C. psittaci*. Por otro lado, si bien existen algunos casos confirmados, la real importancia e incidencia de *Legionella sp.*, *Coxiella burnetti* y *C. pneumoniae* es desconocida.

Aunque la **tuberculosis** es una enfermedad crónica, puede presentarse según varias series como una NAC<sup>39-46</sup>, y existen sobrados motivos para pensar que esto también ocurre en nuestro medio<sup>2</sup>, por lo cual este diagnóstico siempre debe ser tenido en cuenta. Las **micosis profundas** también pueden presentarse ocasionalmente con cuadros de NAC<sup>47</sup>.

En ciertas áreas del país y dependiendo de factores epidemiológicos particulares, deben considerarse etiologías inusuales tales como el **Hantavirus** (ej: Salta, El Bolsón) o micosis endémicas. La investigación epidemiológica puede orientar hacia *C. psittaci* (contacto con aves), *C. burnetti* (varios animales) o *Leptospira interrogans* (contacto con orina de animales leptospirúricos).

Se debe considerar la posibilidad de infección por HIV en todo paciente con NAC, fundamentalmente en grandes centros urbanos con alta prevalencia de esta infección y ante la presencia de conductas de riesgo.

## Métodos diagnósticos

Los métodos complementarios para el diagnóstico de las NAC están destinados a obtener la información anatómica acerca de la enfermedad (la radiografía de tórax (RxTx)), a identificar al

agente etiológico (exámenes microbiológicos y serológicos) y a evaluar la condición general del paciente (laboratorio general y de gases en sangre).

La RxTx suele suministrar información para el diagnóstico diferencial con otras patologías y puede sugerir ciertas etiologías tales como la tuberculosis. Es fundamental para detectar derrame pleural, pérdida de volumen o cavitación y permite evaluar la extensión del compromiso. Estudios por imágenes más sofisticados son capaces de ilustrar mejor la afectación del pulmón pero raramente agregan información útil para el manejo inicial de un paciente con NAC.

El examen bacteriológico del esputo incluye examen directo, cultivo y antibiograma. Para que sea útil debe ser de buena calidad, es decir no mostrar contaminación orofaríngea y sí reacción inflamatoria; esto se refleja en la microscopía con el hallazgo de pocas células pavimentosas y abundantes neutrófilos (menos de 10 células epiteliales escamosas y más de 25 neutrófilos por campo de 10 aumentos son límites aceptados)<sup>48,49</sup>. La obtención de expectoración no es fácil en ancianos, mujeres y personas graves. El rendimiento de este examen bacteriológico disminuye notablemente en los que recibieron tratamiento antibiótico previo.

El examen directo de un esputo de buena calidad practicado por un observador experimentado es relativamente específico<sup>48</sup> y es recomendado por algunos como base racional para orientar el tratamiento inicial. Sin embargo, es necesario enfatizar que el examen con técnica de Gram del esputo no permite certificar la etiología<sup>50,51</sup>. Por otro lado es innegable que el examen directo del esputo tratado con otras técnicas es de gran valor para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes, *Legionella sp*, hongos, *Pneumocystis carinii* y virus.

El cultivo del esputo puede demostrar la etiología en un porcentaje reducido de casos<sup>49,52,53</sup> y además nunca está disponible en el momento de la elección del tratamiento inicial. Su importancia actual radica en la posibilidad de documentar la susceptibilidad del microorganismo a los antimicrobianos, especialmente la penicilino-resistencia del neumococo.

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 clínico<sup>19,23,26-28</sup>. Junto con el cultivo del líquido pleural son de valor para certificar la etiología debido a su elevada especificidad.

Los métodos invasivos de diagnóstico bacteriológico son necesarios en algunos pacientes y engloban a la punción transtraqueal (actualmente poco usada por considerarse excesivamente cruenta), la aspiración traqueal (en pacientes intubados), la punción pulmonar con aguja fina, las técnicas broncoscópicas como el lavado bronco-alveolar (LBA), el cepillo protegido (CP), el LBA protegido, etc, o derivadas (LBA y CP no broncoscópicas y mini LBA), y las biopsias pulmonares. El material obtenido debe estudiarse en cuanto a su citología y microbiología por examen directo y cultivo. El recuento de unidades formadoras de colonias (ufc) realizado por los microbiólogos es necesario para determinar el valor diagnóstico de algunas de estas muestras, especialmente del LBA y el CP. El valor de corte considerado diagnóstico para neumonía es  $10^4$  ufc/ml para el LBA y  $10^3$  ufc/ml para el CP<sup>64</sup>. También se le asigna algún valor al hallazgo de  $>10^5$  ó  $>10^6$  ufc/ml en el aspirado traqueal<sup>65</sup>.

Las biopsias pulmonares requieren del estudio anatómopatológico y microbiológico de la muestra y muy raramente son necesarias en el diagnóstico de NAC en personas inmunocompetentes.

Las pruebas serológicas sirven para el diagnóstico de ciertas neumonías (virales, por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetti*, *Leptospira interrogans*, hongos y Hantavirus), pero solo son útiles para detectar la causa retrospectivamente. Existen algunos métodos en desarrollo o en uso, aún no difundidos en forma amplia (detección de antígenos bacterianos en orina, técnicas de anticuerpos monoclonales, inmunofluorescencia en secreciones respiratorias, reacción de cadena de polimerasa, ADN probes, etc) cuyo lugar en la determinación de la etiología no está definido pero que pueden aportar en el futuro la posibilidad de contar con un diagnóstico rápido, antes de iniciar el tratamiento.

Entre los análisis básicos de laboratorio se incluyen: hemograma, eritrosedimentación, urea y glucemia, pudiendo ser ampliados con ionograma y pruebas de función hepática. Cuando existan sospechas de infección por HIV se debe incluir el correspondiente análisis entre los estudios ini-

ciales. Los gases en sangre deben obtenerse en pacientes que requieren internación en TI. Pacientes menos graves hospitalizados, pueden requerir análisis de gases en sangre para su evaluación.

### ¿Qué estudios de diagnóstico usar?

Ante un paciente con diagnóstico clínico de NAC, existe un mínimo de tests diagnósticos que no deben ser omitidos (*opción mínima*). Otros tests deben ser utilizados en la medida de las posibilidades aunque no son imprescindibles (junto con los anteriores conforman la *opción máxima*).

En pacientes ambulatorios menores de 65 años, sin comorbilidades: *opción mínima*: RxTx frente; *opción máxima*: RxTx frente y perfil, recuento y fórmula leucocitaria y examen bacteriológico de esputo.

En pacientes ambulatorios mayores de 65 años ó con comorbilidades: *opción mínima*: RxTx frente y perfil y laboratorio básico; *opción máxima*: lo anterior más exámenes microbiológicos (esputo, hemocultivos, líquido pleural).

En pacientes internados (**no en TI**) (ver mas adelante «INTERNACION» Y «NEUMONIA SEVERA»): *opción mínima*: RxTx frente y perfil, laboratorio básico, hepatograma, ionograma, exámenes microbiológicos (esputo, hemocultivos, líquido pleural); *opción máxima*: lo anterior más gases en sangre y exámenes serológicos.

En pacientes con neumonía severa (internados en TI): *opción mínima*: RxTx frente y perfil, laboratorio básico, hepatograma, ionograma, gases en sangre, exámenes microbiológicos (esputo, hemocultivos, líquido pleural); *opción máxima*: lo anterior más la aplicación de los métodos broncoscópicos en pacientes intubados y exámenes serológicos.

### Internación

La decisión de internar a un paciente con NAC es una de las más importantes que deben tomarse en su manejo. Si bien la mayoría puede tratarse en forma ambulatoria, es necesario definir criterios que permitan la fácil identificación del grupo que requiere internación. La edad, la presencia de comorbilidades u otras condiciones

coexistentes y la severidad de la propia neumonía son los elementos básicos a ser considerados en la toma de esta decisión.

Numerosos estudios sugieren, utilizando tanto análisis univariado como multivariado, que la edad, desde los 50 años<sup>56</sup>, pero mas notablemente a partir de los 60, 65 y 70 años, puede predecir complicaciones y mayor mortalidad<sup>21,57,58</sup>. Entre las comorbilidades y condiciones coexistentes asociadas con mal pronóstico y complicaciones se encuentran: enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hepatopatías crónicas, alcoholismo, neoplasias e internación previa por neumonía durante el último año. Finalmente, distintos hallazgos representativos de la severidad de la propia neumonía se asocian con mala evolución. Entre estos se incluyen: algunas anomalías en los signos vitales, bacteriemia, complicaciones infecciosas a distancia, depresión de la conciencia y alteración grave tanto de los análisis de laboratorio como de la radiología de tórax<sup>21,34,59</sup> (Tabla 1).

### ¿Quiénes deben internarse?

Teniendo en cuenta los factores asociados a complicaciones y mortalidad publicados por distintos autores surgen las siguientes recomendaciones:

*Internar a los que presenten alguno de los siguientes 10 criterios*

1) Asociación (2 ó más) de las siguientes situaciones: edad > 65 años, comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica), alcoholismo, neoplasia o internación por neumonía durante el último año.

2) Taquipnea mayor de 30/min.

3) Hipotensión arterial (< 90/60).

4) Mala mecánica respiratoria (movimiento paradójico tóraco-abdominal, tiraje).

5) Alteración grave en los análisis:  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg ó  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg con acidosis respirando una  $\text{FiO}_2=0,21$ ; leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup>) ó leucocitosis (> 30.000/mm<sup>3</sup>); urea > 50 mg%; hematocrito < 30%.

6) Trastorno del sensorio.

TABLA 1

## FACTORES PRONOSTICOS ASOCIADOS CON COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN NAC.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS	COMORBILIDADES	CONDICIONES ASOCIADAS Y OTROS ANTECEDENTES	EXAMEN FISICO	ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS
MAYOR DE 50 AÑOS	INSUF. CARDIACA	ALCOHOLISMO	TAQUIPNEA > 30/min	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg con FIO <sub>2</sub> =0.21
MAYOR DE 60 AÑOS	EPOC	NEOPLASIAS	PIEBRE > 38,3°C	UREA > 50 mg/100l
MAYOR DE 65 AÑOS	INSUF. RENAL	INMUNODEPRESION LEVE	T.ART < 90/60	HEMATOCRITO < 30%
MAYOR DE 70 AÑOS	DIABETES MELLITUS	INTERNACION EL ULTIMO AÑO POR NEUMONIA	GLASGOW < 10	SEVERIDAD SEGUN LA RX DE TORAX
SEXO MASCULINO	HEPATOPATIA	SOSPECHA DE ASPIRACION	COMPLICACIONES SUPURATIVAS	LEUCOCITOS > 30.000 ó < 4.000
		ESPLENECTOMIA	HIPOTERMIA	COAGULAC. INTRA-VASC. DISEMINADA
		BACTERIEMIA	AUSENCIA DE DOLOR PLEURITICO	HEPATOGRAMA ANORMAL
		ENFERMEDAD NEUROLOGICA	SHOCK SEPTICO	ACIDOSIS METAB.
		NO USO DE ATB PREVIO A LA INTERNACION		HIPERNATREMIA
		NECESIDAD DE ARM		
		> 4 DIAS DE EVOLUCION AL INTERNARSE		

Diferentes hallazgos asociados a riesgo aumentado de complicaciones y muerte en NAC. FUENTE: Niederman et al.<sup>1</sup>, Fine MJ et al.<sup>21</sup>, Koivula I, et al.<sup>22</sup>, Almirall J, et al.<sup>57</sup>, Segado Soriano A, et al.<sup>58</sup>, Moine P, et al.<sup>59</sup>, Leroy O, et al.<sup>72</sup>, Black ER, et al.<sup>69</sup>, Farr BM, et al.<sup>70</sup>, Porath, et al.<sup>55</sup>, Fernandez Sola et al.<sup>71</sup>

7) Serio transtorno deglutorio que sugiera claro mecanismo aspirativo.

8) Complicaciones supurativas (empiema, pericarditis, etc).

9) Alteraciones radiológicas indicativas de severidad (compromiso de mas de 1 lóbulo, cavitación, aumento del infiltrado mayor del 50% con respecto a la radiografía previa).

10) Inseguridad en el cumplimiento del tratamiento aún por razones sociales.

Estos criterios deben ser considerados orientadores y frente al caso individual el médico tratante podrá considerar internar al paciente ante situaciones de duda. Ocasionalmente, la presencia aislada de alguno de los criterios antes enu-

merados puede parecer insuficiente para justificar la internación. De hecho distintos autores sugieren que solo la presencia de 2 ó más<sup>1,21</sup> o 3 ó más factores de riesgo<sup>69</sup>, indican necesidad de internación por el riesgo de complicaciones y muerte.

### Neumonía severa

Un grupo de pacientes con NAC desarrolla un cuadro grave, habitualmente con insuficiencia respiratoria aguda y necesidad potencial o concreta de asistencia respiratoria mecánica u otra condición de gravedad que justifique la internación en

TI. Diferentes estudios sugieren que este es un grupo con identidad propia conocido como neumonía severa<sup>19,59,61</sup>. Caracterizan a estos pacientes: a) alta mortalidad; b) mayor frecuencia de determinados patógenos como bacilos Gram-negativos aerobios (entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* y *Legionella sp.*<sup>19,41,43,59,61</sup>; c) tratamiento específico diferente con máxima atención en la elección de los antibióticos y d) complicaciones asociadas a las técnicas de soporte ventilatorio<sup>19</sup>.

### ¿Cuándo internar en terapia intensiva?

Internar en TI en presencia de alguno de los siguientes 7 criterios:

1) Hipotensión sostenida requiriendo el uso de vasopresores y/o monitoreo hemodinámico, presencia de shock, sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

2) Falla multiorgánica con especial énfasis en la alteración de la función renal, neurológica, hepática y cardíaca (definidas por: Función Renal= oliguria, urea > 50 mg% o necesidad de diálisis; Neurológica= score de Glasgow < de 10; Función Cardíaca: frecuencia cardíaca > 140/min y/o tensión arterial <90/60 mmHg y Función Hepática: tests de función hepática alterados)<sup>21,62,63</sup>.

3) Taquipnea > 35 /min<sup>64</sup> y/o alguno de los siguientes (alternancia tóraco-abdominal, uso de músculos accesorios, tiraje intercostal). En pacientes portadores de EPOC u otra enfermedad cardíaca o pulmonar crónica algunos de estos criterios pueden haber estado presentes con antelación y la evaluación debe ser mas tolerante (ej: asociación de taquipnea con anemia, hipertermia ó insuficiencia cardíaca).

4) Hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  y/o hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 50$  con acidosis de instalación reciente).

5) Secreciones abundantes con tos inefectiva.

6) Compromiso extrapulmonar grave como meningitis o pericarditis.

7) Descompensación aguda de enfermedades preexistentes que requieran control en TI (acidosis diabética, EPOC descompensada, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, etc).

En la radiología, tanto la extensión en la valoración inicial como la progresión bajo tratamiento deben ser analizadas con cautela junto al resto

de los elementos. Teniendo en cuenta que si bien un compromiso extenso como así también una progresión radiológica de más del 50% son señales de severidad, tanto variaciones de la técnica radiológica como de la interpretación entre los observadores pueden en algunos casos desvalorizar estos signos.

### Tratamiento

El tratamiento ideal de una NAC es aquel que utiliza un antibiótico de eficacia comprobada frente al microorganismo reponsable de la infección con mínimos efectos colaterales y costo reducido. Dado que en la práctica la etiología de la neumonía es desconocida en el momento de elegir el antibiótico, el tratamiento debe iniciarse en forma empírica. Los tratamientos basados en la presunción de la etiología por la clínica y/o la radiología, han demostrado no ser adecuados como base del tratamiento empírico<sup>36-39</sup>. Por el contrario, los elementos considerados de mayor valor para orientar el tratamiento empírico inicial son la edad del paciente, la presencia o ausencia de comorbilidades, ciertos antecedentes epidemiológicos y la repercusión pulmonar y general de la neumonía.

Guías elaboradas en otros países han usado elementos similares a los antes descriptos para agrupar a los pacientes en distintas categorías, con recomendaciones terapéuticas diferentes.

Nuestro grupo de trabajo ha creído útil dividir a los pacientes con NAC en 3 grupos. En cada uno de ellos se enumeran los microorganismos considerados «blanco», es decir, aquellos que por su elevada frecuencia, o por su importancia clínica, requieren especial consideración en la formulación del tratamiento empírico; es decir que no se enumeran los microorganismos que carecen de tratamiento antibiótico (ej: virus), que requieren de un tratamiento especial no incluido en el esquema empírico inicial (ej: tuberculosis), o que siendo menos frecuentes están adecuadamente cubiertos por los tratamientos propuestos (ej: *Moraxella catharralis*). Los grupos definidos son: **Grupo 1: Pacientes jóvenes y previamente sanos** (menores de 65 años sin comorbilidades): en estos casos la neumonía no es un cuadro grave. Entre los microorganismos «blanco» el más común es el neumococo, menos fre-

cuenta es el *Mycoplasma pneumoniae*. Se manejan en forma ambulatoria y pueden medicarse por vía oral con un solo antibiótico. La mortalidad de estos pacientes es menor al 3%; **Grupo 2: Pacientes mayores o con enfermedades asociadas** (mayores de 65 años o con comorbilidades): en estos la neumonía es mas grave, los microorganismos «blanco» son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y bacilos Gram-negativos aerobios. Cabe considerar en este grupo también a agentes intracelulares tales como *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* y *C. pneumoniae*. En oportunidades es necesario combinar antibióticos para cubrir a todos los patógenos potenciales. Algunos de los pacientes de este grupo, pueden presentar un buen estado general y ser aptos para un tratamiento ambulatorio oral o parenteral. Los pacientes que cumplen los criterios de hospitalización antes enunciados deben internarse, y en esos casos tratarse por vía parenteral; y **Grupo 3: Pacientes con neumonía severa**: son pacientes en muy grave estado, internados en terapia intensiva, en insuficiencia respiratoria, la mayoría en asistencia respiratoria mecánica. Los microorganismos «blanco» son los mismos del Grupo 2 con una frecuencia más importante de Gram-negativos aerobios (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). La mortalidad de este grupo es elevada, lo que hace imperioso que el esquema empírico inicial sea acertado.

En la elección de los antimicrobianos se consideró a los microorganismos «blanco» y sus patrones de sensibilidad antibiótica, teniendo en cuenta los datos de la bibliografía internacional junto a los datos no publicados aportados por los participantes de varios centros representativos de nuestro país. La resistencia a penicilina de *Streptococcus pneumoniae* documentada en nuestro medio oscila desde un 10% hasta más de un 20% de las cepas. Penicilina a dosis elevada, cefotaxima y ceftriaxona, son eficaces en el tratamiento de neumonías causadas por neumococos resistentes, aunque se ha sugerido que habría riesgo de fracaso terapéutico cuando se usa penicilina en casos de alta resistencia<sup>65</sup>. La vancomicina es el único antibiótico al cual los neumococos resistentes son sistemáticamente susceptibles; no obstante existen muchas reservas

hacia su uso, ya que un incremento en su utilización empírica puede aumentar la presión selectiva, favoreciendo la emergencia de microorganismos vancomicina-resistentes<sup>66</sup>. La eritromicina y las tetraciclinas son los antibióticos de elección frente a *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; la eritromicina lo es frente a *Legionella sp.* mientras que las tetraciclinas lo son en la Fiebre Q (*Coxiella burnetti*) y Psitacosis (*Chlamydia psittaci*). No obstante también en nuestro medio se ha documentado en algunos centros, niveles preocupantes de resistencia del neumococo frente a macrólidos y tetraciclinas. Los nuevos macrólidos azitromicina, claritromicina y roxitromicina ofrecen ciertas ventajas en cuanto a tolerancia, facilidad de administración (una o dos dosis diarias) y permiten tratamientos mas breves (azitromicina). Comparadas con la eritromicina estas drogas cuentan con menor experiencia clínica y su costo es superior. La resistencia del neumococo frente al cotrimoxazol es probablemente superior al 50%, lo cual obliga a descartarlo en el tratamiento empírico. También los neumococos presentan resistencia variable a las quinolonas; si se prescriben en el tratamiento empírico, debe incorporarse un antibiótico de elección frente al neumococo. No obstante su actividad frente a los Gram-negativos las hace útiles en algunos casos para el tratamiento empírico y quizás en el futuro puedan ser alternativas útiles para tratar NAC producidas por gérmenes intra-celulares.

Dentro de los bacilos Gram-negativos mas comunmente productores de NAC, los niveles de resistencia actuales muestran a las cefalosporinas de 3a generación y en menor grado a la asociación de  $\beta$  lactámicos con inhibidor de  $\beta$  lactamasa como los mas eficaces frente a *Klebsiella pneumoniae* y a los carbapenemes seguidos por la ceftazidima frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Las quinolonas son menos activas pero son alternativa frente a estos microorganismos. En situaciones de transtorno del sensorio o deglutorio que sugiera un claro mecanismo aspirativo, se debe considerar el agregado de metronidazol o clindamicina si el paciente no estuviera recibiendo antibióticos de eficacia comprobada frente a los gérmenes anaerobios ( $\beta$  lactámicos con inhibidor de  $\beta$  lactamasa, carbapenemes, etc).



**¿Qué antibióticos utilizar? (Tabla 2)**

En el **Grupo 1**, teniendo en cuenta a los patógenos mas probables, los macrólidos parecen cubrir adecuadamente las necesidades ya

que tienen buena acción sobre *S. pneumoniae* y sobre *M. pneumoniae*. En personas mayores de 40-50 años, amoxicilina por via oral a una dosis de 3 gramos/día es una opción aceptable, ya que a mayor edad se considera menor, aunque no

TABLA 2

## TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL EN LOS 3 GRUPOS DE PACIENTES

**Grupo 1:** Pacientes menores de 65 años, sin comorbilidades: Manejo ambulatorio

Microorganismos «blanco»: *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*

Esquema Empírico Inicial Sugerido:

**Macrólido** (oral)

**Amoxicilina** (oral) en mayores de 40-50 años



**Grupo 2:** Pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades: Manejo ambulatorio o en internación (\*)

Microorganismos «blanco»: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, bacilos Gram(-) (Ej: *Klebsiella pneumoniae*), intracelulares (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*)

Esquema Empírico Inicial Sugerido:

**Cefotaxima o Ceftriaxona**

(!)

**Ampicilina/Sulbactam o Amoxicilina Clavulánico**

± **Macrólido**



**Grupo 3:** Pacientes con NAC severa: Internados en TI

(\*\*)

Microorganismos «blanco»: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, bacilos Gram(-) (Ej: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* (!)), intracelulares (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*)

Esquema Empírico Inicial Sugerido:

**Imipenem o Meropenem (#)**

+ **Macrólido**

**Cefotaxima o Ceftriaxona + Quinolona**

+ **Macrólido**

(!)

**Ceftazidima + Vancomicina o Teicoplanina (#)**

+ **Macrólido**

(!)

(\*) Aplicar criterios enumerados en «INTERNACION»

(\*\*) Aplicar criterios enumerados en «NEUMONIA SEVERA»

(!) En situaciones de trastorno del sensorio o deglutorio que sugiera un claro mecanismo aspirativo considerar el agregado de metronidazol o clindamicina o usar β lactámicos c/inhibidor de β lactamasa para cubrir gérmenes anaerobios.

(!!) Los datos disponibles no son concluyentes en cuanto a la incidencia de *P. aeruginosa* en los pacientes con NAC severa.

(#) El uso indiscriminado de vancomicina, teicoplanina y carbapenemes, al producir presión selectiva favorece la emergencia de microorganismos resistentes, por lo cual su utilización debe ser muy controlada.

nula<sup>67</sup>, la incidencia de *Mycoplasma*. En toda NAC, es prudente controlar al paciente a los 2 ó 3 días para evaluar un posible fracaso.

En el **Grupo 2** la lista de los probables patógenos incluye aparte de los ya mencionados, a *H. influenzae*, *S. aureus* y a los Gram-negativos. Por estos motivos están indicados antibacterianos de más amplio espectro como cefotaxima o ceftriaxona ó los  $\beta$  lactámicos con inhibidor de  $\beta$  lactamasa (ampicilina/sulbactama o amoxicilina/clavulanato). El agregado de macrólidos (que cubren a los patógenos intracelulares y actúan también contra el neumococo) en este grupo es opcional dado que podrían resultar adecuados en algunos casos. En el **Grupo 3** es imperioso cubrir eficientemente a todos los patógenos potenciales desde el inicio. Es necesario usar macrólidos, que en dosis altas y por vía endovenosa cubren a *M. pneumoniae*, *Chlamydia sp.* y *Legionella sp.*. Por otro lado la necesidad de cubrir a los gérmenes del Grupo 2 + *P. aeruginosa* hace recomendable el simultáneo uso de otros antibióticos. En el momento actual los carbapenemes son los antibacterianos que mejor cumplen con esa necesidad. Las cefalosporinas de 3<sup>ª</sup> con acción antipseudomona (APS) y las quinolonas actualmente disponibles, si bien son activas contra la mayoría de los patógenos de este grupo, tienen como inconveniente su menor actividad frente a neumococo por lo cual se recomienda el agregado de vancomicina o cefotaxima/ceftriaxona respectivamente. Si bien el uso indiscriminado de determinados antibióticos (como vancomicina y carbapenemes), al producir presión favorece la emergencia de micro-organismos resistentes, estos esquemas amplios se justifican ya que los pacientes críticos con NAC y en asistencia respiratoria mecánica requieren, como se mencionó, un acertado tratamiento empírico inicial, dado que una terapéutica inadecuada eleva notablemente su mortalidad<sup>19</sup>.

Con respecto a la duración de los tratamientos, la mayoría de las neumonías de curso no complicado deberían ser tratadas durante 7 a 10 días, los tratamientos innecesariamente prolongados no mejoran la evolución y aún pueden resultar perjudiciales. Los pacientes con cuadros mas graves, sobre todo si requieren internación, suelen tratarse durante algunos días más, sin embargo si la respuesta al tratamiento es buena no es necesario continuarlo mas allá de 14 días. En

los pacientes que reciben medicación parenteral es aconsejable el pasaje a la vía oral en cuanto mejoren los síntomas, desaparezca la fiebre y se reduzcan los leucocitos siempre y cuando la absorción gastrointestinal sea normal<sup>68</sup>. En los casos en que se haya aislado un microorganismo, el antibiótico usado para la vía oral debe ser guiado por la susceptibilidad del mismo.

### ¿Qué hacer cuando la neumonía no mejora?

Si bien el tratamiento empírico es efectivo y lleva a la curación de la neumonía en la mayoría de los casos, algunos pacientes pueden no responder al mismo y esto puede deberse al tipo de infección (bacteriémica, por Gram-negativos, por *Legionella*, cuadro grave), resistencia de los gérmenes a los antibióticos administrados, patógenos inusuales, etiología no infecciosa o presencia de complicaciones de la neumonía. En todos estos casos es necesaria una reevaluación del paciente, revisión de los estudios bacteriológicos antes practicados (si los hubiera), realización de nuevos cultivos e instrumentar los estudios complementarios necesarios para descartar algunas de las situaciones arriba mencionadas.

Esta guía intenta brindar recomendaciones diagnósticas y de terapéutica empírica inicial para la NAC en individuos no inmunosuprimidos y las recomendaciones terapéuticas se orientan al tratamiento de etiologías bacterianas (fundamentalmente gérmenes aeróbicos) y de otros agentes intracelulares tales como *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* y *Coxiella*. Sin embargo deseamos resaltar: **A)** la necesidad de: ante una neumonía, pensar en la tuberculosis (en cuyo caso la baciloscopía de esputo es un elemento esencial); **B)** investigar acerca de la existencia de algún claro mecanismo aspirativo (por la posibilidad de gérmenes anaeróbicos); **C)** tener en cuenta que un cuadro de neumonía puede ser la primera manifestación en un enfermo con SIDA hasta ese momento considerado un «no inmunosuprimido» y **D)** no dejar de lado los antecedentes de medio epidemiológico (lugar de residencia, viajes recientes, contacto con animales, trabajo, etc) por su relación puntual con las distintas etiologías (Psitacosis, Fiebre Q, *Leptospira* y Hantavirus), por su implicancia en el manejo, mas allá de la utilidad que creemos firmemente tiene en la prác-

tica la difusión y aplicación de un esquema empírico como el que aquí planteamos.

No es posible con los datos disponibles en el momento actual brindar una noción clara del impacto que tendrá en el futuro la modificación de los patrones de sensibilidad a los antibióticos. En este contexto, la inmunización contra el neumococo y el virus de la influenza encuentran un fuerte sustento.

Como todas las guías de práctica clínica, ésta solo demostrará su utilidad si es conocida y adoptada por los médicos a los cuales va dirigida. Es necesario en el futuro validar su utilidad y revisar las recomendaciones que así lo merezcan para que mantengan su actualidad, dado que muchos de los datos sobre los cuales fueron elaboradas han sido tomados de la literatura extranjera, desconociéndose su aplicabilidad en nuestro medio y por otro lado, el proceso dinámico de resistencia a los antibacterianos puede desactualizar en un tiempo dado recomendaciones actualmente adecuadas.

Los autores de esta guía reconocemos que no contar con datos epidemiológicos y microbiológicos de certeza a nivel nacional, ha sido una importante limitación. Creemos que el contenido de esta guía no debe tomarse como normas establecidas para el manejo de las NAC sino como el comienzo de un proceso progresivo tendiente a afinar el manejo de esta enfermedad y por lo tanto pasible de revisión y cambio. Sería deseable en un futuro cercano contar con estudios que

validen la utilidad de esta guía y con datos epidemiológicos que permitan mejorarla.

## Summary

*Community-acquired pneumonia in adults. Clinical practice guideline for Argentina.*

Community-acquired pneumonia (CAP) affects approximately 1% of the population annually. Initial antimicrobial therapy is most often empirical. Guidelines designed in other countries for the empirical management of CAP are not recommended for use in Argentina. Studies from other countries were considered together with unpublished local data to define the potential etiologic microorganisms and their antimicrobial susceptibility. Recommended diagnostic tests, groups of patients for different therapies and hospitalization criteria were defined. Severe CAP requiring intensive care was distinguished from the rest because of its distinct spectrum of etiologic agents and its high mortality, requiring a more focused therapy. Age, coexisting conditions and severity of illness were taken into account in the election of therapy.

## Bibliografía

1. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
2. Boletín Epidemiológico Nacional, Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Salud Comunitaria, Dirección Nacional de Medicina Sanitaria, Dirección de Epidemiología, año 1995
3. Foy HM, Cooney MK, McMahan R, et al. Viral and mycoplasmal pneumonia in a prepaid medical care group during an eight year period. *Am J Epidemiol* 1973;97:93-102.
4. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501
5. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians practices. *N Engl J Med* 1993;329:1271-73
6. Audet AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. *Ann Intern Med* 1990;113:709-14.
7. Roncoroni AJ, Abbate E, Figueroa Casas JC, et al. Normas establecidas por consenso para el tratamiento del asma bronquial y sus exacerbaciones. *Medicina (Buenos Aires)* 1993;53:249-59.
8. Figueroa Casas JC, Abbate E, Martelli N, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Consenso Argentino. *Medicina (Buenos Aires)* 1994;54: 671-96.

### --- Grupo de estudio de las NAC por disciplinas:

*Epidemiología clínica:* J. Ciruzzi (Neuquén), B. Lungo (Córdoba), M. Bacigaluppi (San Luis).

*Etiología:* M. Del Castillo (Capital), E. Carbone (Capital), A. Seijo (Capital), J. Gentile (Pcia de Bs. As.), A. Macchi (Capital).

*Tests diagnósticos:* G. Semenluk (Capital), A. Monteverde (Pcia. Bs As), G. Mendiola (Corrientes)

*Internación:* E. Abbate (Capital), H. di Fonzo (Capital), E. Giugno (Pcia. Bs As), C. Mosca (Capital), O. Marucco (Pcia. Bs As)

*Neumonía severa:* J.C. Figueroa Casas (Santa Fé), O. Rizzo (Capital), G. Zabert (Neuquén), J. Avila (Tucumán)

*Tratamiento:* M. B. Lasafa (Capital), E. Rohdlus (Capital), R. Durlach (Capital), N. Sallis (Capital), H. Laplumé (Pcia. Bs As), A. Dollman (Pcia. Bs As), G. Rey Kelly (Capital).

*Microbiología y datos de sensibilidad en la Argentina:* C. Vay (Hospital de Clínicas, Capital), A. Rossi (Instituto Malbrán, Capital), M. Giovanakis (Hospital Británico, Capital), B. Sarachian (Hospital Británico, Capital), R. Soloaga (Fundación Favaloro, Capital), C. Legaria (Hospital Tornú, Capital), S. Predari (Instituto Lanari, Capital), J. Smayevsky (CEMIC, Capital), S. Kaufman (Hospital Fernández, Capital), E. Cousto (Hospital Muñiz, Capital), M. Quinteros (Hospital Muñiz, Capital), G. Peluffo (Hospital Posadas, Pcia Bs. As.)

9. Mandell LA, Niederman MS. The Canadian Community Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Antimicrobial therapy of community acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993; 4:25-8.
10. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Med* 1993;49:346-50.
11. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa sobre diagnóstico y tratamiento sobre neumonías. Barcelona: *Doyma*, 1992.
12. Gilardoni Grassi G, Bianchi L. Guidelines for the management of community-acquired pneumonias in adults. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:21-7.
13. Chalasani NP, Valdecanas MAL, Gopal AK, McGowan JE, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995;108:932-6.
14. Foy HM, Cooney MK, McMahan R, et al. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979;241:253-8.
15. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin NA* 1994;78:1035-48.
16. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. *Am J Med* 1995; 78:32S-7S.
17. Mandell LA. Community acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment. *Chest* 1995;108:35S-42S.
18. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5 year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11:386-99.
19. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
20. Sorenson J, Forsberg P, Hakanson E, et al: A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scan J Infect Dis* 1989; 21:33-38.
21. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990;89:713-21.
22. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96: 313-20.
23. Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992;242:47-55.
24. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance to pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:367-77.
25. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
26. Fang GD, Fine M, Orloff J, 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.
27. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a 5 year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
28. Woodhead MA, McFarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study on the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
29. Scriber SR, Wamsley SL, Kau CL, et al. Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their  $\beta$  lactamases. *Antimicrob Agents Chemoter* 1994;38:1678-80.
30. Sensakovic JW, Smith LG. Beta-lactamase inhibitor combinations. *Med Clin NA* 1995;79:695-704.
31. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101:1012-1017.
32. Dahmash NS, Chowdhury MNH. Re-evaluation of pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a prospective study. *Thorax* 1994;49:71-6.
33. Leroy O, Santre C, Beuscart C, et al. A five year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21:24-31.
34. Sow O, Frechet M, Diallo AA, et al. Community -acquire pneumonia in adults: a study comparing clinical features and outcome in Africa (Republic of Guinea) and Europe (France). *Thorax* 1996; 51 :385-388.
35. Wright PW, Wallace RJ jr. Pneumonia due to (*Brahmanella*) *Moraxella catharhalis*. *Semin Respir Infect* 1989; 4:40-6.
36. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, et al. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989;44:1031-5.
37. Woodhead MA, MacFarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of *Legionella* with pneumococcal and *Mycoplasma pneumoniae*. *Br J Dis Chest* 1987;81:133-9.
38. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or non-bacterial pneumonia: accuracy of radiologic diagnosis. *Radiology* 1977;124:607-12.
39. Chan CHS, Cohen M, Pang J. A prospective study of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Chest* 1992;101:442-6.
40. Ortrqvist A, Sterner G, Nilson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scan J Infect Dis* 1985;377-80.
41. Sorensen J, Cederholm I, Carlson C. Pneumonia, a deadly disease despite intensive care treatment. *Scan J Infect Dis* 1986;18:329-33.
42. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BDW. The outcome of community-acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990;84:13-8.
43. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 103;103:232-5.
44. Mundy LM, Awaerter PG, Oldach D, et al.

- Community-acquired pneumonia: impact of the immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1309-15.
45. Sorensen J, Forsnerg P, Hakanson E, et al. A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scan J Infect Dis* 1989;21:33-41.
  46. Feldmann C, Kallenbach JM, Levy H. Community-acquired pneumonia of diverse etiology: prognosis feature of patients admitted to an intensive care unit and severity of illness score. *Intensive Care Med* 1989;15:302-7.
  47. Davies SF. Fungal pneumonias. *Med Clin NA* 1994;78:1049-66.
  48. Verghese A, Berk SL. Bacterial pneumonia in elderly. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:271-77.
  49. Park DR, Skerrett SJ. The usefulness of the sputum Gram stain in the diagnosis of pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995;2:201-12.
  50. Lentino J, Lucks D. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1987;25:758-62.
  51. Bartlett RC, Melnick A. Usefulness of Gram stain and routine and quantitative culture of sputum in patients with and without acute respiratory infections. *Conn Med* 1970;3:347-51.
  52. Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM, et al. Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA* 1978;239:2671-3.
  53. Boerner DF, Zwadyk P. The value of sputum Gram's stain in community-acquired pneumonia. *JAMA* 1982;247:642-5.
  54. Meduri GU, Chastre J. The standarization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;102: 557S-64S.
  55. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests of pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1878-88.
  56. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. Appropriateness of hospitalization of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1996;27:176-83.
  57. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107:511-16.
  58. Segado Soriano A, Lopez Gonzalez Cobos C, Montes GI, et al. Factores pronósticos de severidad en la neumonía comunitaria que requiere hospitalización. *Rev Clin Esp* 1994;194: 276-81.
  59. Moine P, Vercken JB, Chevert S, et al. Severe community acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994; 105:1487-95.
  60. Marcucci GJ, Sanchez P, Perez Magnelli F, Carena J. Neumonias adquiridas en la comunidad, criterios de hospitalización e indicadores de curso complicado. *Medicina (Buenos Aires)* 1995;55:641-6.
  61. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis. *Chest* 1993;103:323-5.
  62. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333: 4618-24.
  63. Fine MJ, Singer DE, Hanusa DH. Validation of pneumonia prognostic index using the MedisGroup Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993; 94:153-9.
  64. Van Eeden SF, Coetzee AR, Joubert JR. Community-acquired pneumonia-factors influencing intensive care admission. *S Afr Med J* 1988;73:77-81.
  65. Gress TW, Yingling KW, Stanek RJ, Mufson MA. Infection with *Streptococcus pneumoniae* moderately resistant to penicillin does not alter clinical outcome. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5:435-39.
  66. McGowan JE Jr, Metchock BG. Penicillin-resistant pneumococci an emerging threat to successful therapy. *J Hosp Infect* 1995; 30 Suppl:472-82.
  67. Marrie TJ. Mycoplasma pneumoniae pneumonia requiring hospitalization with emphasis on the infection in the elderly. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 2168.
  68. Ramirez JA. Switch therapy in adult patients with pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995; 2: 327-33.
  69. Black ER, Mushlin AR, Griner PF, et al. Predictin the need of hospitalization on patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Inter Med* 1991;6:394-400.
  70. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428-36.
  71. Fernández Sola J, Junque A, Estruch R, et al. High alcohol intake as a risk and prognosis factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155:1649-54.