



Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos

Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
Asociación Colombiana de Infectología
Asociación Colombiana de Medicina Interna

Comité Nacional Conjunto de NAC

Andrés Santiago CaballeroArteaga – Coordinador, Internista Neumólogo. Clínicas Reina Sofía y San Pedro Claver, Bogotá.
Ernesto Martínez Buitrago, Internista Infectólogo. Universidad del Valle y Hospital Universitario del Valle.
Horacio Giraldo Estrada, Internista Neumólogo, Universidad del Bosque, Clínica Reina Sofía y Clínica del Country, Bogotá.
Carlos Álvarez Moreno, Internista Infectólogo. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio y Hospital Simón Bolívar, Bogotá.
Carlos Arturo Torres Duque, Internista Neumólogo. Sociedad Latinoamericana del Tórax y Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá.
Carlos Saavedra Trujillo, Internista Infectólogo. Universidad Nacional, Hospital Universitario Clínica San Rafael y Hospital Universitario La Samaritan, Bogotá.
Carlos Elí Martínez Duque, Internista Neumólogo. Fundación Santa Fé de Bogotá.
Rubén Dueñas Villamil, Internista Neumólogo. Clínica Shaio y Clínica Reina Sofía, Bogotá.
Álvaro Morales González, Internista Neumólogo. Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario, Universidad del Bosque y Fundación Santa Fé de Bogotá.
Diego Severiche Hernández, Internista Neumólogo. Universidad de la Sabana, Clínica Shaio, Clínica Country y Hospital Central de la Policía, Bogotá.

La publicación original y la propiedad editorial de este documento pertenecen a la Revista Colombiana de Neumología que es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax. La propiedad intelectual de estas recomendaciones pertenece a la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax, Asociación Colombiana de Infectología, Asociación Colombiana de Medicina Interna y al Comité Nacional Conjunto de Neumonía Adquirida en la Comunidad.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, diagnóstico, tratamiento, prevención, adulto.

Key words: community acquired pneumonia, diagnosis, treatment, prevention, adult.

Presentación

En respuesta a la alta morbimortalidad y a la carga económica que la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) representa, desde comienzos de 1990 diferentes organizaciones científicas han elaborado guías o recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la NAC (1-10). En el año 1995, la Sociedad (hoy Asociación) Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, desarrolló el primer consenso para el tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (11).

Las guías o recomendaciones están dirigidas al clínico para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la NAC, con el fin de optimizar la utilización de los recursos en salud y lograr una disminución de la morbilidad y la mortalidad.

Muchos factores pueden afectar la aplicabilidad de recomendaciones emanadas de países desarrollados a nuestro medio (12); en Estados Unidos, por ejemplo, la aplicación de las guías de

Aceptado para publicación en INFECTIO: 27/01/2004

*Este artículo fue publicado originalmente en: Revista Colombiana de neumología
Volumen 15 • Suplemento 3 • Octubre, 2003*



la Sociedad Americana del Tórax disminuyó la mortalidad, los costos y la estancia hospitalaria (13), mientras que en Colombia no modificó las características de los pacientes con neumonía grave hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (14). Por lo tanto, la elaboración de unas recomendaciones o guías de tratamiento debe tomar en consideración, entre otros, los siguientes factores:

- Los resultados de estudios clínicos y microbiológicos desarrollados dentro del país en relación con la etiología y patrones de sensibilidad a los antibióticos.
- La organización y los recursos del Sistema Nacional de Salud.
- La disponibilidad y la calidad de los medicamentos.
- Factores culturales y medioambientales; condiciones sociales desfavorables (desplazamiento, hacinamiento, desnutrición, pobreza); deficiencias en los programas de vigilancia y control.

El aumento mundial de la resistencia a los antibióticos -especialmente la disminución de la sensibilidad del neumococo a la penicilina (15-22); el aumento de la población mayor de 65 años; y el desarrollo de nuevos antibióticos, entre otros factores, plantean la necesidad de realizar adaptaciones locales a las recomendaciones internacionales, revisarlas y actualizarlas periódicamente a través de la Internet, tal como ha sucedido con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo - SARS (23, 24). En la medida en que se desarrollan nuevos conocimientos, se recibe información actualizada.

El Comité Nacional Conjunto de Neumonía Adquirida en la Comunidad en respuesta al llamado de cada una de las asociaciones científicas que avalan este documento y tomando en consideración los factores señalados previamente, elaboró las recomendaciones o guías que se exponen en el mismo.

Para su elaboración, el Comité desarrolló la siguiente metodología de trabajo:

1. Búsqueda sistemática a través de Medline, Lilacs.
2. Selección y consecución de los artículos más relevantes, los cuales fueron remitidos a todos los integrantes del Comité.
3. Cada tema o tópico fue asignado a dos miembros

del Comité, quienes se encargaron de analizar la literatura sobre el tema, redactar y hacer la presentación frente a los restantes miembros del grupo. De esta manera, se llegó a un acuerdo por consenso sobre las recomendaciones finales de cada capítulo.

4. Una vez revisados todos los temas, capítulos y tópicos, el coordinador, con la ayuda del corrector de estilo, integró, revisó, ajustó y compiló los temas en un documento único.
5. Este documento fue entregado a cada uno de los miembros del Comité para su revisión, corrección y observaciones.
6. La revisión y análisis final del documento se realizó en plenaria. Las observaciones y recomendaciones definitivas fueron integradas y el documento final se entregó a la Junta Directiva de la Sociedad Colombiana de Neumología y la Revista Colombiana de Neumología, para ser publicado y divulgado.

Los niveles de evidencia y grado de recomendaciones utilizados han sido obtenidos de los documentos referidos al texto correspondiente y se relacionan en la siguiente tabla:

TABLA 1

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
I. Pruebas o estudios clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohortes para pronóstico, pruebas diagnósticas bien diseñadas, metanálisis	A
II. Pruebas o estudios clínicos controlados sin aleatorización. Cohortes o estudios de pruebas diagnósticas con limitaciones metodológicas, casos y controles bien diseñados	B
III. Series de casos, estudios de casos y controles de baja calidad	C
IV. Opinión de expertos	D

El proceso de elaboración de este documento empezó en junio de 2002; el contenido del documento final está dirigido al médico general, al médico internista, a los especialistas en neumología, infectología y, en general, a todos aquellos profesionales de la salud que participan en el cuidado de los enfermos afectados por NAC.

La elaboración de estas guías fue patrocinada por la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, la Asociación Colombiana de Infectología y la Asociación Colombiana de Medicina Interna, al igual que las casas farmacéuticas.

Comité Nacional Conjunto de Neumonía Adquirida en la Comunidad:

Andrés Caballero, Ernesto Martínez, Horacio Giraldo, Carlos Álvarez, Carlos Torres, Carlos Saavedra, Carlos Elí Martínez, Rubén Dueñas, Álvaro Morales, Diego Severiche.

SECCIÓN 1

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El epitelio respiratorio es la superficie más grande del cuerpo, con mayor exposición al medio ambiente. Por esta razón, las infecciones respiratorias son las enfermedades agudas que, con mayor frecuencia, afectan la especie humana.

El aparato respiratorio cuenta con mecanismos complejos de defensa que mantienen limpias y estériles las vías aéreas más allá de la traquea a pesar de la continua inhalación y aspiración de sustancias nocivas y microorganismos (25); aún así, la infección respiratoria puede producirse cuando hay deficiencias ya sean congénitas o adquiridas en estos mecanismos, cuando la cantidad de microorganismos inhalados es tan grande que supera las defensas fisiológicas, o cuando los gérmenes son muy virulentos.

1.1 DEFINICIÓN

La NAC se define como la infección aguda del parénquima pulmonar que se desarrolla fuera del ambiente hospitalario, o se manifiesta en las primeras 48 horas del ingreso al hospital o después de siete días de haber egresado de un centro hospitalario (4.26).

En este documento se considera que un paciente tiene neumonía cuando presenta un cuadro clínico caracterizado por:

- Tos y por lo menos uno de los siguientes: **expectoración mucopurulenta, dolor torácico de tipo pleurítico, disnea.**
- Por lo menos un síntoma o signo sistémico como: fiebre, sudoración, malestar general y/o temperatura de 38.3° C o más.

- Infiltrado focal o asimétrico en la radiografía del tórax, no observado o descrito previamente y para el cual no se tenga otra explicación.
- **Al examen físico del tórax, pueden o no encontrarse anomalías auscultatorias, generalmente localizadas o asimétricas, o signos de consolidación pulmonar.**

Sin embargo, las manifestaciones clínicas son variables en subgrupos especiales de pacientes, por lo que en algunos casos la NAC se constituye en un reto diagnóstico y a la vez terapéutico.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La infección respiratoria es un problema de salud pública de enormes proporciones; ello se refleja en el aumento de las infecciones del aparato respiratorio en los últimos años.

En Colombia, de acuerdo con los registros epidemiológicos del Ministerio de Salud, en el año 1990 se reportaron en todo el país 1'304.684 casos de infecciones respiratorias agudas, tanto altas como bajas y para todas las edades (5.7% de la morbilidad en toda la población); en 1995 se reportó 1'528.018 casos nuevos (7.7% de la morbilidad en toda la población) (27). La infección respiratoria aguda se constituyó, entonces, en la segunda causa de consulta externa para todas las edades. Tal es el caso de Bogotá, donde la Secretaría de Salud reportó para 1998 un total de 31.922 consultas por infección respiratoria aguda para todas las edades, representando la segunda causa de consulta externa y el 9,6% de todas las consultas (28).

A nivel mundial, las cifras demuestran una alta incidencia de NAC. En el Reino Unido la incidencia anual de NAC oscila entre 5 y 11 por 1000 adultos (29). En Estados Unidos (EUA) la neumonía tiene una incidencia cercana a 12 casos por 1000 habitantes al año: entre 3,3 y 4 millones de personas desarrollan NAC al año, lo cual genera más de 10 millones de consultas anuales, alrededor de un millón de hospitalizaciones y 64 millones de paciente/día de actividad física restringida. En este país, el costo anual del tratamiento de la NAC se ha calculado en 23 mil millones de dólares (3). En la República de México, para 1998, se calculó una tasa anual de neumonía de dos a cuatro casos por cada 1000 habitantes (9).

Por otra parte, se ha demostrado que la edad es un factor importante en el desarrollo de NAC. En un estudio realizado en Ohio por Marston (30),



la incidencia de NAC fue mayor en negros que en blancos (3,37 por 1000 vs. 2,53 por 1000); mayor en hombres que en mujeres (2,91 por 1000 vs. 2,44 por 1000); en personas menores de 45 años la incidencia fue de 0,91 por 1000; entre los 45-64 años de 2,77 por 1000 y de 10,12 por 1000 en personas de 65 años o mayores.

Efectivamente, la incidencia varía ampliamente con la edad: las mayores incidencias se observan en los dos extremos de la vida. En cuatro comunidades finlandesas, por ejemplo, la incidencia de neumonía aumentó rápidamente por cada año de edad por encima de los 50; la tasa alcanzó hasta 20 por 1000 en personas de 65 años o mayores (5).

En 1990 se reportó un total de 58.574 casos de egresos hospitalarios por neumonía (3% de todos los egresos hospitalarios de todas las edades) y en 1995 se reportó 84.020 casos (4% de los egresos para todas las edades). En Bogotá se reportó 5.811 casos de neumonía (1,4% de todas las causas de consulta externa) en 1997, lo cual constituye la causa número 22 de consulta externa (28).

La mayoría de las personas con neumonía son tratadas ambulatoriamente. En EUA cada año se hospitaliza alrededor de un millón pacientes con diagnóstico de neumonía; la incidencia de NAC que requiere hospitalización es de 258 casos por 100.000 habitantes; en los mayores de 65 años, alcanza los 962 casos por 100.000 (31). El porcentaje de hospitalización en salas generales oscila entre 15% y 42% y la proporción de enfermos que requieren unidades de cuidados intensivos varía entre 5% y 10% (29).

1.3 MORTALIDAD

La neumonía es la sexta causa de mortalidad en Colombia (27). A pesar de la gran variedad y el desarrollo de nuevos antibióticos; de los avances en el cuidado general del enfermo y el soporte respiratorio y cardiovascular; la neumonía es una enfermedad con un alto índice de morbilidad y mortalidad, la cual es más común en los extremos de la vida.

En Colombia, los estudios muestran una mortalidad entre 1% (32) y 25% (33). En Bogotá, por ejemplo, 1 072 personas de todas las edades fallecieron por neumonía en 1997 (4% de todas las causas de muerte), siendo esta enfermedad la séptima causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 17,71 por 100.000. Un año más tarde,

se reportó 1.114 muertes para una tasa de 17,95 por 100.000 habitantes (27). La mortalidad guarda relación con la severidad de la enfermedad: es menor que 1% en pacientes manejados ambulatoriamente, en pacientes hospitalizados oscila entre 5,7% y 17,6%, con una tasa mayor en los ancianos (29, 34). La mortalidad en UCI puede alcanzar hasta 50% (35).

Otro factor importante relacionado con la mortalidad es el germen causal. Las neumonías producidas por virus, al igual que las relacionadas con gérmenes atípicos, pueden llegar a 10% de mortalidad; *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila* tienen una mortalidad hasta de 15%; la NAC producida por *P. aeruginosa* puede alcanzar una mortalidad alrededor de 60%; las relacionadas con *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y las mixtas tienen una mortalidad de 35% (34). Hay que recordar que el número de muertes producidas por neumococo es mayor con respecto a las muertes causadas por otros microorganismos, en razón del mayor número de casos producidos por este patógeno.

SECCIÓN 2

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

2.1 FRECUENCIA DE GÉRMENES CAUSANTES

El germen causante de la NAC se logra identificar sólo en 40% a 60% de los casos, aun en las mejores condiciones de recolección de muestras y óptima utilización de pruebas diagnósticas (3-5, 10, 29, 30, 36-40). En la práctica cotidiana, este porcentaje es usualmente menor. Existe además gran dificultad para comparar los estudios que describen y analizan este aspecto, puesto que prácticamente ninguno de ellos es igual a otro en cuanto a la población seleccionada y los métodos utilizados (4, 10, 37). Un aspecto adicional de interés es la descripción creciente de NAC de etiología mixta (más de un germen patógeno identificado), especialmente dada por la presencia de los gérmenes denominados atípicos. Hoy en día se considera que la etiología mixta puede darse en 5% de los casos (4), aunque ha llegado a describirse en 39% de los pacientes con NAC (41). Un estudio realizado en Colombia describió etiología mixta en 26,2% de los casos (46).

TABLA 2.1

Gérmenes más frecuentes en NAC en Europa y Estados Unidos de América

Germen causante	Porcentaje				
	Referencia del estudio				
	Woohead ³⁸	Ishida ⁴²	BTS ^{29*}	BTS ^{29**}	Ewg ⁴³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19.3	23	21.6	21.8	19
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11.1	4.9	2.7	2	2
Virus	11.7	21	9.7	4	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.3	7.4	3.8	5.3	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	2.1	8.7	7	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.5	1.8	?	3.8	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	‡	4.3	‡	‡	0.5
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8	3.4	?	6.6	10
<i>Legionella spp.</i>	1.9	0.6	17.8	5.5	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2.5	‡	‡	4
Otros Gram negativos	0.4	1.2	1.6	8.6	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		1.5	‡	‡	0.5
No identificado	49.8	39	32.4	43.3	40

* Cuatro estudios en Inglaterra

** Diez estudios europeos

‡ No especificado separadamente

BTS British Thoracic Society

En la tabla 2.1 presentamos la frecuencia de gérmenes causantes de NAC en algunos estudios parcialmente comparables.

Situación en Colombia

En el país existen estudios que describen poblaciones de pacientes con NAC de atención hospitalaria. Algunos de ellos contemplan pruebas diagnósticas para los gérmenes denominados atípicos y para *Legionella*. En la Tabla 2.2 se

muestra la distribución de gérmenes, según relevancia (42).

Tomando en cuenta los estudios presentados en las Tablas No. 2.1 y 2.2, además de otras descripciones de trabajos presentados en congresos colombianos, vale la pena destacar los siguientes aspectos sobre la posible etiología de la NAC en el país:

1. El germen más frecuente es *S. Pneumoniae*.
2. *M. tuberculosis* debe considerarse como causa de NAC en el país.

TABLA 2.2

Gérmenes frecuentes en NAC en Colombia

Germen causante	Porcentaje			
	Referencia del estudio			
	Morales ⁽⁴⁴⁾	Chaparro ⁽³²⁾	Giraldo ⁽⁴⁵⁾	Robledo ⁽⁴⁶⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14.8	49	18	30.3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	‡	‡	‡	9.2
Virus	‡	‡	‡	‡
<i>Haemophilus influenzae</i>	8.4	6	9.6	3.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	7.4	9	11	2.6
Otros estreptococos	14.8	9	6.7	3.8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	1.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	5	0	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0	0	2.6
Mixtas	0	0	0	26.2*
No identificado	48	16	34	31.5

‡ Germen no investigado

* *M. pneumoniae* presente en 19.7% de éstas



3. Los gérmenes atípicos han sido identificados y descritos como causa de NAC en el país aunque su frecuencia real se desconoce, pero pueden presentarse en una proporción importante de pacientes.
4. La etiología mixta debe considerarse y *M. pneumoniae* podría tener un papel preponderante. Este germen tiene un comportamiento estacional reconocido y su curva epidemiológica es desconocida en el país.
5. Los casos excepcionales de NAC por *Legionella spp.* presentados en el país fueron adquiridos fuera de Colombia, en lugares donde este germen ha sido reconocido previamente. Hasta la fecha, no se ha reportado el primer caso autóctono de legionelosis.

2.2 RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Existe una variación muy amplia de los patrones de resistencia de los diferentes gérmenes causantes de NAC a los antibióticos y, por lo tanto, no puede extrapolarse la información de un país a otro.

S. pneumoniae es la causa más frecuente de NAC y existe una tendencia mundial al aumento de su resistencia a la penicilina, sin embargo, la relevancia clínica de este hecho es controvertida. La resistencia del *S. pneumoniae* a macrólidos también ha aumentado y en algunas regiones existe una frecuencia alta de organismos que son simultáneamente resistentes a penicilina y a macrólidos.

Situación en Colombia

Desde mediados de la década de los 90, el Instituto Nacional de Salud viene realizando un seguimiento epidemiológico de la resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina (47). Los análisis más recientes muestran un incremento progresivo y significativo de las tasas de resistencia tanto en niños como en adultos, que ha llegado a 27.4%, con 17.2% correspondiente a resistencia alta (> 2 µg/mL).

Los NCCLS (Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico) de Estados Unidos han fijado nuevos puntos de corte para determinar la resistencia del neumococo a penicilina y cefalosporinas. De acuerdo con estas recomendaciones que definen resistencia alta con CIM > 4 µg/mL, la tasa de resistencia alta a penicilina observada en Colombia con este nuevo punto de corte es de 4.6% (tabla 2.3).

TABLA 2.3

Resistencia de neumococo a penicilina en aislamientos de neumonías en adultos en Colombia*

AÑO	NÚMERO	CIM 2µg/ml	CIM 4µg/ml
2000	35	4(11,4%)	2(5,7%)
2001	42	4(9,5%)	2(9,5%)
2002	46	6(13%)	0
2003	13	1(7,7%)	0
TOTAL	136	15(11%)	6(4,4%)

* Castañeda E. y Grupo Colombiano de Trabajo en *Streptococcus pneumoniae*. Instituto Nacional de Salud (INS). Comunicación personal

Con referencia a los macrólidos (Eritromicina), la resistencia global del neumococo tanto para adultos como para niños (1994-2003) es inferior a 6%. Cuando se escogen los aislamientos recuperados de neumonía en los niños, los datos no cambian; sin embargo, en los adultos (con menos aislamientos estudiados) en 2001 la resistencia a la eritromicina se incrementó a 13%, en 2002 bajó a 6%; y todos los aislamientos de 2003 son sensibles a la eritromicina.

2.3 DETERMINACIÓN DE LA ETIOLOGÍA DE LA NAC Y CONCEPTO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Debe intentarse la confirmación del agente etiológico de la NAC en todo paciente que requiere hospitalización. La mejor terapia es aquella dirigida al germen causante de la enfermedad. En el paciente ambulatorio puede omitirse la búsqueda del agente etiológico a menos que el paciente tenga factores de riesgo que puedan predecir el fracaso de la terapia.

Los hallazgos clínicos y radiográficos no orientan el diagnóstico etiológico. La diferenciación entre neumonía típica y atípica puede tener valor en manos del especialista con gran experiencia en el tratamiento de pacientes con NAC pero no la recomendamos en la práctica general; la mayor parte de las guías internacionales han abolido esta diferenciación. Los virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp* han sido los gérmenes más frecuentemente relacionados con neumonía atípica y, por extensión, han sido denominados gérmenes o agentes atípicos.

Debido a la dificultad para determinar el germen causante de la NAC y basados en diferentes estudios publicados en la literatura a través del

tiempo, se han podido determinar dos aspectos relacionados con la etiología de la enfermedad como son la presencia de factores de riesgo y la severidad de la neumonía (ver Tablas 2.4 a 2.9).

2.4 FACTORES DE RIESGO

En las tablas 2.4 y 2.5 se describen los factores de riesgo para gérmenes específicos, las cuales orientan la selección de los regímenes terapéuticos de primera intención.

TABLA 2.4

Factores de riesgo para gérmenes específicos

S. pneumoniae resistente a la penicilina y a otros antibióticos

Edad mayor de 65 años
Beta lactámico en los últimos 3 meses
Alcoholismo
Enfermedad inmunosupresora (corticoterapia)
Comorbilidad múltiple
Exposición a niños en guarderías

Gérmenes gram-negativos entéricos

Residencia en hogar geriátrico
Enfermedad cardiopulmonar crónica*
Comorbilidad múltiple
Tratamiento antibiótico reciente

Pseudomonas aeruginosa

Enfermedad estructural del pulmón (bronquiectasias, secuelas de TB, fibrosis quística).
Corticoterapia (>10 mg de prednisona al día)
Antibióticos de amplio espectro por más de siete días en el último mes.
Desnutrición

Anaerobios

Alto riesgo de bronco-aspiración y mala higiene dental
Trastorno o pérdida de la conciencia
Trastorno de deglución
Episodio de embriaguez
Anestesia general

Klebsiella pneumoniae

Diabetes mellitus
Alcoholismo

Moraxella catarrhalis, *Haemophilus influenzae*

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Staphylococcus aureus

Trauma
Insuficiencia renal crónica
Lesiones dérmicas concomitantes sugestivas de *S. aureus*

* EPOC, ICC, otras enfermedades cardio-pulmonares crónicas

2.5 CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA NEUMONÍA

Desde la publicación de las guías de la Sociedad Americana de Tórax en 1993 (48), se ha tratado de cuantificar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con NAC, para poder definir si el paciente se trata ambulatoriamente u hospitalizado y qué esquema antibiótico de primera intención debe iniciarse.

Para lograr cuantificar el riesgo de los pacientes con NAC se han realizado diferentes aproximaciones, dependiendo del grupo que la realizó y la fecha de publicación (49). La Sociedad Americana de Tórax (ATS), en su primera publicación en 1993 (48), estableció cuatro grupos: pacientes con tratamiento ambulatorio mayores y menores de 65 años con o sin enfermedades asociadas y pacientes hospitalizados en pisos y/o UCI. La Sociedad Americana de enfermedades Infecciosas (IDSA), en su publicación de 1998, fue el primer grupo en utilizar la medicina basada en la evidencia; trabajó factores de riesgo con base en la publicación del Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) con el índice de severidad de la neumonía (50,51) y, a diferencia de la ATS (37), unió a los pacientes ambulatorios en un sólo grupo, independientemente de la edad y enfermedades asociadas (2). En 2000, el Centro para Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) resaltó la importancia de tener en cuenta la posibilidad de resistencia del neumococo a la penicilina en la

TABLA 2.5

Factores de riesgo para *M. tuberculosis*

Grupos de riesgo	Enfermedades crónicas
VIH positivos	Enfermedad renal terminal
PPD positivos	Cáncer de la vía oral o gastrointestinal
Indigentes	Diabetes
Mayores de 65 años	Enfermedad hematológica
Alcohólicos	Gastrectomía
Trabajadores de la salud	Malabsorción
Historia de TBC	Derivación intestinal
Internos en prisiones,	
Hogares geriátricos	Silicosis
Antecedentes epidemiológicos de contacto	Peso menor de 10% del ideal
	Esteroides a largo plazo
	Otros estados
	inmuno-supresivos



clasificación de los pacientes y en la elección del esquema antibiótico (52). El Pneumonia Guidelines Committee of BTS Standards of Care Committee, en su publicación de diciembre de 2001 (29), hace una propuesta considerando para la evaluación del paciente con neumonía los criterios iniciales denominados CURB (Confusión, Urea Nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure); estos criterios lograron predictores comparables a los del índice de severidad de la neumonía (43). El Comité Nacional Conjunto de la Sociedad Colombiana de Neumología, con base en la revisión de la literatura internacional y del país, hace una propuesta que integra las últimas publicaciones de la ATS, BTS, IDSA y ALAT sobre la clasificación de severidad de la neumonía, que es aplicable a nuestro actual sistema nacional de salud.

El primer paso en la evaluación de la NAC es establecer su severidad para definir si el tratamiento debe ser ambulatorio u hospitalario. El segundo paso es determinar la existencia de factores de riesgo para gérmenes específicos. Con base en ello se define el esquema terapéutico de primera intención.

Para clasificar la severidad de la enfermedad se deben tener en cuenta una serie de elementos clínicos, radiográficos y paraclínicos, que permitirá establecer los siguientes grupos:

- De tratamiento ambulatorio (Tabla 2.6.)
- De tratamiento hospitalario en salas generales (Tabla 2.7.)
- De tratamiento hospitalario en cuidados intensivos (Tabla 2.8.)

En ciertos casos, otros factores como las condiciones familiares y sociales, el estado emocional y mental y el riesgo alto de resistencia o complicaciones pueden determinar el lugar donde debe manejarse un paciente, independientemente de su severidad clínica. Las Tablas 2.6, 2.7 y 2.8 presentan estos criterios:

Clasificación operativa de la severidad. La clasificación operativa de la neumonía (Tabla No. 2.9) representa una forma integral de establecer la severidad de la NAC.

Esta clasificación se utiliza ampliamente en este documento ya que, en ausencia de un germen definido o muy probable, sirve como base para orientar la etiología e iniciar la terapia antibiótica de primera intención.

TABLA 2.6

Criterios para el tratamiento ambulatorio de la NAC

Clínicos	Ausencia de dificultad respiratoria y cianosis Mínima alteración y estabilidad de los signos vitales Ausencia de alteración reciente del estado mental ** . *** Estados mental y emocional normales o estables Ausencia de comorbilidad seria o no controlada Tolerancia de la vía oral
Radiográficos	Ausencia de compromiso multilobar Ausencia de cavitación Ausencia de derrame pleural
Paraclínicos	Leucocitos entre 4.000 y 15.000 Ausencia de disfunción renal o hepática
Sociales y operativos	Adecuado apoyo familiar y social Fácil acceso a los servicios de salud

TABLA 27

Criterios de hospitalización de la NAC*

Clínicos	Dificultad respiratoria, cianosis Hipotensión Compromiso sistémico severo Alteración reciente del estado mental ** . *** EPOC Comorbilidad seria o no controlada
Radiográficos	Compromiso multilobar Cavitación Derrame pleural
Paraclínicos	Leucocitos (<4.000) o leucocitosis (>15.000) Disfunción renal o hepática Hipoxemia
Sociales y operativos	Inadecuado apoyo familiar y social Difícil acceso a los servicios de salud

* Revisar tabla 2.8 de criterios de ingreso a cuidados intensivos

** Criterios de ingreso a cuidados intensivos

*** Se puede utilizar el siguiente cuestionario para evaluar el grado de confusión mental

CUESTIONARIO PARA EVALUAR ESTADO MENTAL

- Edad.
- Fecha de nacimiento.
- Hora.
- Año.
- Nombre del hospital.
- Reconocimiento de dos personas (médico, enfermera, familiar).
- Dirección de la casa.
- Nombre del presidente.
- Fecha de la independencia
- Conteo retrogrado del 20 al 1

Cada respuesta tiene dos puntos; un puntaje igual o menor de ocho puntos define el estado de confusión mental.

TABLA 2.8

Criterios de ingreso a cuidados intensivos

Necesidad de apoyo ventilatorio	Criterio clínico
	Dificultad respiratoria progresiva
	Fatiga de los músculos respiratorios
	Trastorno de conciencia
	Criterio gasimétrico
	Acidemia respiratoria
Hipoxemia refractaria	
Sepsis	Hipotensión persistente
	Acidosis metabólica
	Coagulación intravascular diseminada
	Insuficiencia renal aguda

TABLA 2.9

Clasificación operativa de la severidad de la NAC

Grupo I	IA - Sin factores de riesgo
LEVE - (Tratamiento ambulatorio)	IB - Con factores de riesgo
Grupo II	IIA - Sin factores de riesgo
MODERADA - (Tratamiento hospitalario en salas generales)	IIB - Con factores de riesgo*
Grupo III	IIIA - Sin riesgo de <i>Pseudomonas spp</i> **
SEVERA (Tratamiento en cuidados intensivos)	IIB - Con riesgo de <i>Pseudomonas spp</i>

ETIOLOGÍA DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN OPERATIVA DE LA SEVERIDAD DE LA NAC

La tabla 2.10 presenta los grupos de gérmenes más comunes según la clasificación operativa de la severidad de la NAC.

SECCIÓN 3

DIAGNÓSTICO

Una regla general de los procesos infecciosos es la identificación del agente microbiológico como patrón de oro para confirmar el diagnóstico etiológico; en este caso, tendría que obtenerse el aislamiento del microorganismo del parénquima pulmonar, lo cual no es posible en la mayoría de los casos. Por otra parte, también se considera que la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax

TABLA 2.10

Grupos de gérmenes más comunes según la clasificación operativa de la severidad de la NAC

Grupo IA. Etiología en paciente ambulatorio sin enfermedad cardiopulmonar ni factores de riesgo para gérmenes específicos

S. pneumoniae
M. pneumoniae
C. pneumoniae
H. influenzae
 Virus respiratorios
M. tuberculosis
 Hongos endémicos

Grupo IB. Etiología en paciente ambulatorio con enfermedad cardiopulmonar y/o factores de riesgo para gérmenes específicos.

S. pneumoniae^b
Chlamydia pneumoniae
 Infección mixta (bacteria y germen atípico o virus)
H. influenzae
 Gram-negativos entéricos
 Virus respiratorios
M. catarrhalis
Legionella spp.^c
 Anaerobios
M. tuberculosis^d
 Hongos endémicos

Grupo IIA. Etiología en pacientes hospitalizados en salas generales Sin enfermedad cardiopulmonar ni factores de riesgo para gérmenes específicos

S. pneumoniae^b
H. influenzae
M. pneumoniae
C. pneumoniae
 Infecciones mixtas
 Virus
M. tuberculosis^c
 Hongos endémicos

Grupo IIB. Etiología en pacientes hospitalizados en salas generales Con enfermedad cardiopulmonar y/o factores de riesgo para gérmenes específicos (incluye residencia en hogar geriátrico)

S. pneumoniae^b
H. influenzae
M. pneumoniae
C. pneumoniae
 Infección mixta
 Gram-negativos entéricos
 Aspiración (anaerobios)
 Virus respiratorios
Legionella spp.^d
M. tuberculosis^c
 Hongos endémicos
P. carinii

Grupo IIIA. Etiología en pacientes hospitalizados en la UCI Sin riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*

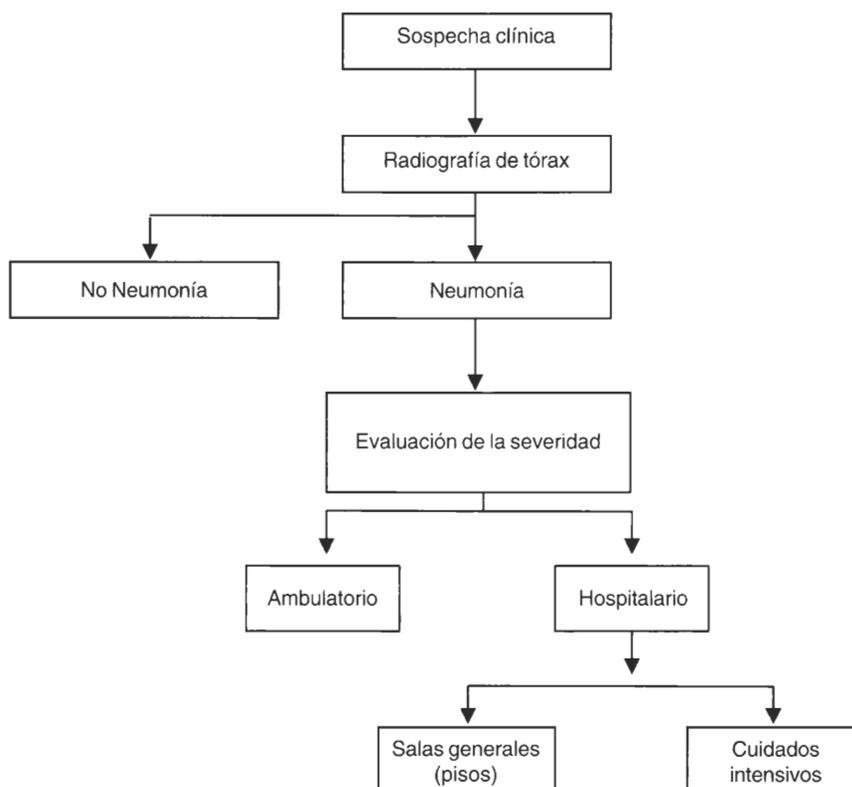
S. pneumoniae^b
Legionella spp.^d
H. influenzae
 Gram-negativos entéricos
S. aureus
M. pneumoniae
 Virus respiratorios
C. pneumoniae
M. tuberculosis^c
 Hongos endémicos
P. carinii

Grupo IIIB. Etiología en pacientes hospitalizados en la UCI Sin riesgo para *Pseudomonas aeruginosa* Igual que IIIA y *P. aeruginosa*

a. Frecuente en Colombia
 b. Evaluar factores de riesgo de resistencia a penicilina
 c. Más frecuente en Colombia que en otros países
 d. No se ha publicado su ocurrencia en Colombia



ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE CON NAC



(Rx. Tórax) es el patrón de oro para comparar el valor de otras pruebas diagnósticas; en estas guías se incluyó este patrón en el análisis de aquellos estudios donde la neumonía fue confirmada con Rx. Tórax, a pesar de que esta última no es 100% sensible y/o específica.

Inicialmente, se muestran los datos sobre el valor de la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de NAC y, posteriormente, la utilidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico etiológico.

Además se introdujeron los conceptos de las razones de probabilidad positivas y negativas (LR+ y LR-), considerados de gran validez para descartar o confirmar un diagnóstico, de acuerdo con lo propuesto por Jaeschke (37). Esta propuesta puede resumirse así: valores de LR+ mayores de 5 o LR- menores de 0.5 generan cambios importantes en la probabilidad postprueba de tener o no la enfermedad, mientras que LR+ menores a 5 ó LR- mayores de 0.5, raramente generan cambios clínicos en la conducta postprueba.

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de NAC debe sospecharse en cualquier paciente con síntomas respiratorios recientes (tos, expectoración y/o disnea), especialmente si están acompañados de fiebre y hallazgos auscultatorios de ruidos respiratorios anormales y estertores (2, 37). En los pacientes de edad avanzada o con inadecuada respuesta inmune, la neumonía puede presentarse con síntomas no respiratorios, tales como confusión o empeoramiento de la enfermedad crónica subyacente (37). En estos pacientes puede haber ausencia de fiebre, pero usualmente hay taquipnea y hallazgos anormales al examen físico del tórax (37). Distinguir la NAC de otras causas de síntomas y signos respiratorios puede ser difícil, especialmente en presencia de falla cardíaca izquierda o EPOC (29).

La historia clínica debe incluir un interrogatorio sobre el sitio de residencia, viajes recientes, estilo de vida (alcohol, drogas ilícitas, tabaquismo, etc.), contactos con sintomáticos respiratorios, así como enfermedades de base, medicamentos, y alergias (53).

El examen clínico debe incluir toma de signos vitales, examen cardíaco y pulmonar, evaluación del estado mental y el estado general (53); ya que entre 60% y 80% de los pacientes presentan anomalías en los signos vitales. Puede asumirse en forma razonablemente segura que la ausencia completa de anomalías en los signos vitales y en los hallazgos al examen del tórax indica una baja probabilidad de neumonía (53).

Los hallazgos al examen físico del tórax incluyen expansión asimétrica de la pared torácica, matidez a la percusión, cambios localizados en el frémito vocal táctil, respiración bronquial o tubárica, pectoriloquia áfona y egofonía. Si hay atelectasia o retardo en la apertura alveolar, también puede escucharse estertores (53). Estas manifestaciones se deben al reemplazo del tejido pulmonar normal por inflamación o derrame pleural. Ninguno de estos signos o la combinación de ellos son indicadores ciertos de neumonía (53).

En la tabla 3.1 se resumen los valores de LR+ y LR- de los principales signos y síntomas clínicos relacionados con NAC (54). De la tabla se puede extrapolar que ningún hallazgo de la historia o del examen físico por sí solo puede confirmar el diagnóstico de NAC ni cambiar la sospecha clínica previa; la combinación de algunos de ellos (tos, taquicardia, fiebre y estertores) puede aumentar la probabilidad de NAC hasta 40%. La ausencia de alteraciones en signos vitales y hallazgos en el examen físico disminuye la probabilidad de NAC a menos de 10%.

A manera de ejemplo, la tabla 3.2 muestra las variaciones en la sospecha de NAC con base en los hallazgos del examen físico. Nótese que la probabilidad postprueba siempre depende de la probabilidad antes de realizar el examen. En la cual la probabilidad basada en los factores de riesgo puede ser: baja de 10%, media de 40% y alta de 60%.

Debe sospecharse tuberculosis en todos los pacientes que tengan síntomas y signos señalados en la tabla 3.3.

En resumen, el diagnóstico de NAC se debe sospechar en cualquier paciente con síntomas respiratorios recientes (tos, expectoración y/o disnea), especialmente si están acompañados de fiebre y hallazgos auscultatorios anormales (2, 29, 37, 53).

3.2 ESTUDIOS PARACLÍNICOS

La práctica de los estudios paraclínicos dirigidos a la búsqueda del germen causal no debe retardar el

TABLA 3.1

Precisión de los hallazgos clínicos en el diagnóstico de NAC

Hallazgo clínico	Razón de probabilidad positiva LR+	Razón de Probabilidad negativa LR-	Número de estudios
HISTORIA CLÍNICA			
Fiebre	1.7-2.1	0.6-0.7	2
Escalofríos	1.3-1.7	0.7-0.9	2
HALLAZGOS EN EXAMEN FÍSICO			
Taquipnea	1.5-3.4	0.8	2
Taquicardia	1.6-2.3	0.5-0.7	3
Hipertemia	1.4-4.4	0.6-0.8	4
HALLAZGOS EN RADIOGRAFÍA DE TÓRAX			
Matidez a la percusión	2.2-4.3	0.8-0.9	2
Murmullo vesicular disminuído	2.3-2.5	0.6-0.8	2
Estertores	1.6-2.7	0.6-0.9	4
Roncus	1.4-1.5	0.8-0.9	2
Egofonía	2.0-8.6	0.8-1.0	3
HALLAZGOS DE LABORATORIO			
Leucocitosis	1.9-3.7	0.3-0.6	2

TABLA 3.2

Probabilidad de diagnóstico de NAC basada en hallazgos clínicos y probabilidad preprueba

Probabilidad, preprueba basada en factores de	Probabilidad postprueba con hallazgos clínicos positivos*	Probabilidad postprueba con hallazgos clínicos negativos**
BAJA (10%)	32-69%	1-2%
MEDIA (40%)	71-90%	5-13%
ALTA (60%)	85-97%	10-23%

* Hallazgos clínicos positivos: presencia de tos, con taquicardia, taquipnea y estertores

** Hallazgos clínicos negativos: presencia de tos, sin taquicardia, taquipnea, estertores

TABLA 3.3

Síntomas y signos sugestivos de tuberculosis

Signos y síntomas
Síntomas \geq 14 días
Pérdida de peso
Sudores nocturnos
Hemoptisis
Disfonía



inicio del tratamiento, puesto que se ha comprobado que la demora en el inicio de la primera dosis de antibiótico aumenta la mortalidad por neumonía a 30 días (37). Los cuadros clínico y radiológico, y el laboratorio de rutina pueden ofrecer algunas claves para la causa microbiana de la infección, pero se requiere una comprobación bacteriológica para un diagnóstico etiológico específico (29). El cuadro clínico y radiológico no puede utilizarse en forma segura para establecer un diagnóstico etiológico con adecuada sensibilidad y especificidad, aunque en algunos casos los clínicos puedan sospechar, con cierta confiabilidad, un diagnóstico etiológico usando parámetros clínicos y radiológicos (37).

3.2.1 Radiografía de tórax

El diagnóstico de neumonía sin radiografía del tórax es impreciso (29). La radiografía del tórax debe realizarse en todos los pacientes en quienes se sospeche neumonía, ya que permite establecer la extensión de la NAC, descartar otras causas tales como bronquiectasias, linfadenopatía y obstrucción bronquial secundaria a tumor (53); igualmente permite establecer la presencia de cavitación, absceso pulmonar, derrame pleural, lesiones compatibles con tuberculosis y otras alteraciones (2, 37). Sin embargo, tiene ciertas limitaciones: la disminución de la sensibilidad en ancianos, pacientes neutropénicos y en personas deshidratadas; la variabilidad interobservador; y la baja especificidad para aclarar diagnóstico etiológico, ya que no hay un patrón patognomónico etiológico de NAC (29, 56).

La neumonía es una enfermedad del tracto respiratorio inferior y se distingue de otras enfermedades respiratorias como la bronquitis por la presencia de infiltrados pulmonares (53).

No es necesario realizar radiografía del tórax de control, rutinariamente, antes del egreso del hospital en los pacientes con evolución clínica satisfactoria (29), pero sí está indicado hacer un control radiológico seis semanas después, con el fin de comprobar la mejoría completa de la infección y descartar patología subyacente, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad maligna tales como fumadores y mayores de 50 años, hayan sido o no manejados hospitalariamente (29). Cuando la evolución clínica no es satisfactoria, o se sospecha complicaciones, puede realizarse controles antes de ese tiempo.

La RX. de tórax, PA y lateral es útil para el diagnóstico y evaluación de severidad de la

NAC (Recomendación A); un control a las seis semanas es útil para descartar patología subyacente especialmente en fumadores y en mayores de 50 años.

3.2.2 Tomografía Axial Computarizada (TAC)

Algunos pacientes que cursan con cuadro clínico de neumonía y radiografía de tórax normal pueden presentar infiltrados pulmonares en la Tomografía Axial Computarizada de alta resolución –TAC-AR (57). La necesidad de realizar TAC de tórax dependerá de los hallazgos en la Rx. de tórax y del juicio clínico del médico tratante. No se recomienda el uso rutinario de la TAC de tórax en pacientes con NAC.

3.2.3 Cuadro hemático y química sanguínea

El cuadro hemático y los estudios de electrolitos séricos, enzimas hepáticas, y pruebas de función renal son de poco valor en la determinación de la etiología de la neumonía, pero pueden tener importancia para establecer el pronóstico y ayudar en la decisión de hospitalizar o no un paciente (37). Deben realizarse en todos los pacientes mayores de 65 años o con enfermedades coexistentes (37), y en los pacientes con neumonía moderada a severa (53). Una leucocitosis mayor de 15.000 sugiere etiología bacteriana, especialmente neumocócica, pero cuentas menores de glóbulos blancos no descartan etiología bacteriana. Conteos de leucocitos mayores de 20.000 o menores de 4.000 son indicadores de severidad (29). En los pacientes en quienes se decida hospitalizar debe realizarse determinación de úrea o nitrógeno uréico (BUN), glicemia, sodio, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y electrolitos (37).

3.2.4 Proteína C Reactiva (PCR)

Varios estudios muestran la utilidad de la PCR en el tratamiento de la NAC en el paciente hospitalizado. Los niveles elevados al ingreso son marcadores más sensibles de neumonía que la fiebre o la leucocitosis. Se ha encontrado niveles significativamente mayores en neumonía causada por *S. pneumoniae* que por *Mycoplasma* o virus. Un estudio demuestra utilidad de la PCR en diferenciar neumonía de la exacerbación del EPOC, utilizando un valor arbitrario de corte de 100 mg/L. Las medidas seriadas pueden ayudar a monitorizar la evolución de la neumonía: la no caída de los valores de PCR a menos del 50% de su valor a los



cuatro días, puede indicar falla terapéutica o aparición de complicaciones como empiema o diarrea asociada al antibiótico(29).

En la actualidad, no está completamente establecido el valor de la PCR en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con neumonía, por lo cual no se recomienda su uso rutinario.

3.2.5 Pulso-oximetría y gases arteriales

En todo paciente que consulte a urgencias con sospecha de neumonía, debe realizarse pulso-oximetría, si se encuentra disponible. En los pacientes con enfermedad crónica pulmonar o cardíaca subyacente, la evaluación de la oxigenación mediante pulso-oximetría ayuda a determinar la necesidad de hospitalizar o no y de oxigenoterapia (37). Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o con neumonía severa deben ser evaluados con gases arteriales (37).

A nivel de Bogotá, o en poblaciones con altura mayor de 2000 metros sobre el nivel del mar, la evaluación rutinaria de pulso-oximetría en los pacientes en quienes se sospecha neumonía es de gran valor, dada la alta correlación entre la disminución de la SaO₂ y de la PaO₂, por el hecho de encontrarse en el codo de la curva de disociación de la hemoglobina.

En resumen, Las pruebas de laboratorio como cuadro hemático, Proteína C reactiva, gases arteriales, pruebas de función renal y hepática, y electrolitos, tienen utilidad para orientar el diagnóstico de NAC y evaluar el pronóstico y la severidad, pero no para confirmarla ni aclarar la etiología.

3.3 APROXIMACIÓN ETIOLÓGICA

Es claro que con el diagnóstico microbiológico preciso se puede realizar una terapia dirigida y evitar la polifarmacia o la utilización de antibióticos de amplio espectro. En NAC no ha sido fácil obtener métodos diagnósticos rápidos, económicos, sensibles y específicos. A continuación se describe la utilidad de los estudios microbiológicos para establecer el diagnóstico etiológico.

3.3.1 Gram y cultivo de esputo

La utilidad de estas técnicas para el diagnóstico de NAC es controvertida por los resultados disímiles tanto en sensibilidad como en especificidad (55, 57-61).

La utilidad de la tinción de Gram depende de la calidad de la muestra, del consumo previo de

antibióticos, de la experiencia del observador y del tiempo en que se tarde en procesar la muestra; además, muchos pacientes no producen un esputo apto para el análisis (55). Sin embargo, en términos generales, si se superan estos cuatro obstáculos, se recomienda su uso dado que es una técnica fácil y barata que puede ayudar a interpretar el resultado del cultivo del esputo y el tratamiento antibiótico de primera intención, especialmente en individuos que se hospitalizan.

La sensibilidad y especificidad dependen de los criterios utilizados para considerar que la muestra es adecuada, con base en la Clasificación de Murray y Washington (62). Si se consideran significativas sólo aquellas muestras que presenten más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales en campo de pequeño poder, la sensibilidad es de 50-60% y la especificidad es mayor al 80%, con lo cual se han obtenido concordancias hasta del 85% con gérmenes encontrados en hemocultivos (55,63). No obstante, esta concordancia depende de la calidad de la muestra y de la experiencia del observador.

El cultivo de esputo es el examen más solicitado para determinar la etiología; si se interpreta a la luz de los hallazgos de la tinción de Gram y utilizando una muestra adecuada, puede orientar el tratamiento. El principal problema de este método es la contaminación y el procesamiento de muestras inadecuadas, lo cual lleva a interpretaciones erróneas, ya que muchas veces se obtiene contaminantes o gérmenes colonizantes potencialmente patógenos pero que no son los responsables del cuadro clínico. Se ha encontrado que, cuando se evalúa el esputo como ayuda diagnóstica, en 54-90 % de los pacientes con NAC se puede obtener una muestra de esputo; pero en la práctica menos de la mitad son aptas para su interpretación y cultivo (55,64)

La tinción de Gram y cultivo del esputo se debe hacer de rutina en todos los pacientes con sospecha de NAC que llegan al servicio de urgencias o al hospital, especialmente en aquellos que requieran hospitalización o tengan factores modificadores potenciales de resistencia. La toma de la muestra debe realizarse antes del inicio del tratamiento pero en ningún caso debe retardar su administración (Recomendación B). Se debe insistir en implementar el mejoramiento de la toma de la muestra en las instituciones, su rápido procesamiento (menos de 2 horas) y una buena interpretación.



3.3.2 Hemocultivos

En todos los pacientes que sean hospitalizados debe tomarse dos hemocultivos en sistema automatizado o tres en sistemas manuales antes de iniciar antibióticos, con el fin de documentar bacteremia y patógenos resistentes, con un campo diagnóstico aproximado de 5-16% (2, 4, 29, 32, 37, 45, 49, 53-74). El hemocultivo sirve de confirmación del diagnóstico etiológico de la NAC. Lograr establecer la causa microbiológica de una neumonía permite también establecer, epidemiológicamente, la etiología local de la NAC a través del tiempo, y la resistencia de los gérmenes a los antibióticos.

Esta recomendación se basa en la obtención inequívoca del microorganismo, la posibilidad de conocer su susceptibilidad antimicrobiana y por ende establecer la terapéutica ideal, con antibióticos de espectro más estrecho. Disminuye las posibilidades de generación de resistencia bacteriana y disminuye efectos secundarios con el mejor rendimiento económico. Un estudio demostró la disminución de la mortalidad a 30 días en pacientes en quienes se aisló el germen en hemocultivos y se reorientó el tratamiento de acuerdo a los hallazgos (73).

Se debe tomar 2-3 hemocultivos en pacientes con sospecha de NAC severa y aquellos con factores de riesgo que requieran hospitalización, grupos (IIB y III) previo a la administración de antibióticos (Recomendación C) en pacientes con neumonía severa se debe tomar hemocultivos a su ingreso, aun en el caso de tratamiento antibiótico previo.

3.3.3 Pruebas serológicas

La detección de anticuerpos, especialmente para *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, tiene importancia para la vigilancia epidemiológica pero no para el tratamiento inicial de la NAC, ya que sus resultados e interpretación pueden requerir la toma de dos muestras separadas por lo menos una semana para comparar los títulos serológicos (37). La presencia de aglutininas en un título de >1:64 ayuda al diagnóstico de *M. pneumoniae* con una sensibilidad de 30-60%, pero su especificidad es muy baja. Se requiere una semana para alcanzar estos títulos, los cuales pueden persistir hasta un año. La respuesta serológica (IgM o fijación de complemento) para *M. pneumoniae* requiere de una toma en fase aguda y un control a las dos o tres semanas

(4,74). El estudio para *C. pneumoniae* incluye la medición de IgM por microinmunofluorescencia, IgG por ELISA o Fijación de Complemento en fase aguda y a las dos o tres semanas. En Colombia, en muy pocos sitios se ha implementado estas técnicas para uso clínico; con el rendimiento actual de las técnicas existentes, su uso seguirá siendo bastante limitado.

Las pruebas serológicas para *Chlamydia* y *Mycoplasma* no se recomiendan para orientar el tratamiento inicial de la NAC y, por tanto, no es útil su solicitud, salvo en casos particulares, especialmente en pacientes con NAC III y en estudios epidemiológicos (Recomendación D).

3.3.4 Detección de antígeno

La ventaja de detectar antígenos de los microorganismos en diferentes fluidos es la rapidez del resultado. Actualmente se han desarrollado numerosas técnicas, pero casi exclusivamente para el *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* y para algunos virus (70). La limitante es que los resultados obtenidos son variables tanto en sensibilidad como en especificidad (55). Aunque en la literatura se describe un ensayo inmunocromatográfico de membrana para detección de *S. pneumoniae* con un buen rendimiento (S. 86%; E. 94%), hay poca experiencia en su utilización (55). Finalmente, hay controversia entre su aplicación de rutina por su alto costo (Nivel de evidencia IV B). Sin embargo, si se comercializa una prueba fácil, rápida y no tan costosa, ésta podría entrar fácilmente dentro del esquema diagnóstico, como ocurre con la detección de antígenos en orina para *Legionella*.

Por otra parte, la detección de antígenos para *L. pneumophila* en Colombia sólo tendría sentido en el contexto de estudios epidemiológicos que busquen este germen o ante la sospecha de paciente con factores epidemiológicos o situaciones especiales, pero no en forma rutinaria.

No se recomienda el uso rutinario de detección de antígeno para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* (Recomendación D).

3.3.5 Sondas de DNA y métodos de amplificación

Estas técnicas se han desarrollado especialmente para la detección de *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella*, pero su aplicación continua bajo investigación (2, 29, 37, 53, 55).

SECCIÓN 4

3.3.6 Toracentesis

Si existe derrame pleural libre significativo (mayor de 1 cm de altura en la placa de tórax tomada en decúbito lateral), o tabicado, debe drenarse para su estudio, preferiblemente antes del inicio de antibióticos, para descartar la posibilidad de empiema o derrame paraneumónico complicado. Sin embargo, el inicio de antibióticos no debe demorarse por la realización de la toracentesis (37). El estudio del líquido debe incluir recuento celular y diferencial, medición de proteínas, glucosa, deshidrogenasa láctica (DHL) y pH (por máquina), coloración de Gram y BK, y cultivos para bacterias, hongos y micobacterias(37), según sospecha clínica. Las muestras con aspecto macroscópico purulento o hemático no deben pasarse a medición de pH por máquina. El germen aislado en un líquido pleural es el germen causal de la neumonía.

3.3.7 Otros estudios invasivos

Ocasionalmente se requiere estudios invasivos para aclarar etiología en pacientes con enfermedad severa o que no mejoran adecuadamente con el tratamiento inicial.

En este grupo se incluyen procedimientos altamente especializados, que deben ser realizados por expertos, tales como las aspiraciones transtraqueales, la broncoscopia con lavado broncoalveolar o con cepillo protegido y la aspiración pulmonar transparietal percutánea (37). En la literatura hay consenso en que su uso está limitado a pacientes con NAC que no responden al tratamiento instaurado o en pacientes inmunocomprometidos (III).

TABLA 3.4

Métodos diagnósticos

Grupo	Examen	Recomendación
Grupo Ia	Rx. Tórax	C
Grupo Ib	Cuadro hemático	B
	Rx. Tórax	B
	Gases arteriales: de acuerdo con el criterio médico	C
Grupo II y III	Cuadro hemático	A
	Rx de Tórax	A
	Nitrógeno uréico (BUN), creatina	B
	Electrolitos (sodio, potasio, cloro)	B
	Química sanguínea (AST, ALT, glicemia)	B
	Gram de esputo	A
	Cultivo de esputo	B
	Hemocultivos # 2	C
Gases arteriales	B	

TRATAMIENTO**4. TRATAMIENTO GENERAL**

Concomitantes al tratamiento específico para el germen causante de la infección, existe una serie de medidas generales para el tratamiento integral de los pacientes con neumonía, que son condicionadas por sitio en donde va a recibir el tratamiento y el estado general del paciente.

Pacientes en tratamiento ambulatorio:

- Evitar exposición al alcohol y al tabaco
- Reposo
- Administrar líquidos en caso de fiebre
- Dolor pleurítico debe ser controlado con antiinflamatorios no esteroides y
- Analgesia simple (Acetaminofen)
- En lo posible, pulso-oximetría
- Evaluar al paciente cada 48 horas
- Paciente que no mejore en 48 horas debe remitirse al hospital

Pacientes en tratamiento hospitalario en salas generales:

- Valoración de frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, temperatura, estado mental
- Pulso-oximetría
- Administrar oxígeno para mantener una PaO₂ >60%
- Líquidos IV si hay hipovolemia
- Repetir la radiografía del tórax en paciente que no responde en las primeras 48 horas

Pacientes tratados en UCI:

- El paciente debe ser manejado por personal entrenado en Cuidados Intensivos
- La broncoscopia puede considerarse para limpieza bronquial, toma de muestras y descartar lesiones endobronquiales

4.1 PRINCIPIOS GENERALES

Todo paciente con NAC debe recibir terapia antimicrobiana, pues hay evidencia científica de una mejor evolución clínica, menor frecuencia de complicaciones y menor mortalidad. El tratamiento antibiótico debe comenzarse, en condiciones ideales, dentro de las primeras ocho horas del primer contacto con el paciente (75,76).



Todos los pacientes con alta sospecha de neumonía o con neumonía comprobada deben recibir terapia antimicrobiana de manera inmediata (Recomendación C).

El primer paso para la selección del tratamiento inicial es la estratificación de severidad y la toma de la decisión acerca del tratamiento ambulatorio u hospitalario (Recomendación C).

Debido a que existen serias limitaciones para la identificación de la etiología de la neumonía de manera inmediata en el primer contacto con el paciente, la información más importante para la selección del antimicrobiano es la disponible acerca de la epidemiología local y sus semejanzas o diferencias con la información en otras zonas. En la clasificación en subgrupos propuesta por la ATS se incorporan factores como la edad, la decisión del sitio de tratamiento y la severidad de las manifestaciones clínicas, en la cual pueden incluirse todos los pacientes. Esta clasificación, que data de 1993 y aparece también en las recomendaciones más recientes, ha demostrado utilidad para la toma de decisiones terapéuticas y la capacidad para mejorar diferentes desenlaces clínicos, como mortalidad, estancia hospitalaria, costos y calidad de vida. Además, ha sido validada en diferentes estudios (77-78) y es posible implementarla con resultados positivos para los pacientes, en un proceso. Nuestra propuesta toma en cuenta los grupos de la ATS pero las clarifica de una forma más práctica y didáctica.

Dado que todos los hospitales deben adherirse o implementar una guía de tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, la guía debe tomar en cuenta la estratificación del paciente en diferentes grupos, de acuerdo con la edad, la severidad y la comorbilidad; se recomienda el uso de la presente guía colombiana (Recomendación C).

Todo tratamiento antimicrobiano inicial debe considerarse como de primera intención y debe reevaluarse ante nueva evidencia microbiológica o ante la evolución clínica del paciente (Recomendación C).

4.2 SELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA INTENCIÓN

4.2.1 Aspectos microbiológicos para decidir el tratamiento

Dado que la principal causa bacteriana de NAC es el neumococo, independientemente del grado de

severidad e incluso en los pacientes sin diagnóstico etiológico preciso, para todos los grupos debe incluirse un antimicrobiano con actividad demostrada frente a este germen. La frecuencia de resistencia a partir de estudios locales debe tomarse en cuenta para la selección del antimicrobiano dirigido contra el neumococo. Debe hacerse todo el esfuerzo posible para identificar aquellos pacientes con baja probabilidad de infección por neumococo resistente, de manera que se utilice el antibiótico con el espectro antimicrobiano más adecuado. En ausencia de información sobre los patrones de resistencia local, se deben aceptar las recomendaciones de las guías internacionales y motivar el estudio de la resistencia local.

En todo paciente con neumonía la terapia de primera intención debe incluir un antimicrobiano con actividad demostrada contra el neumococo y considerar la posibilidad de resistencia del neumococo en pacientes y sitios geográficos seleccionados (Recomendación C).

Los microorganismos conocidos como atípicos, entre los que se incluyen *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp* y virus, han sido detectados como causa de la NAC en el adulto inmunocompetente en todas las zonas geográficas en las que se han buscado de manera sistemática y con frecuencia variable en todos los grupos de edad y en todos los subgrupos de gravedad. Además, estudios observacionales en pacientes hospitalizados han detectado mejores desenlaces clínicos cuando el régimen seleccionado incluye antimicrobianos con actividad contra estos gérmenes atípicos (77, 80). Solamente en un estudio se encontró una muy baja frecuencia de este grupo de microorganismos y un efecto mínimo sobre los desenlaces, sin asociación entre la mortalidad y la ausencia de terapia que incluyera estos gérmenes, pero se trata del estudio con menor número de pacientes (81). Un estudio observacional realizado en Suecia en 1995, con resultados similares cuando fue replicado en 1997, no mostró diferencias en los desenlaces con el uso de monoterapia con betalactámicos y otros esquemas de tratamiento, en una serie de pacientes en que el tratamiento dirigido a gérmenes atípicos solamente se utilizó en 5% de los casos (82). En la serie reciente de casos de Robledo y cols. en Medellín (46) 9,2% de los casos fueron ocasionados por *M pneumoniae*. Es de resaltar el hecho que en esta serie 26,2% de las NAC fueron consideradas

como de etiología mixta y en 19,7% de ellas estaba presente *M pneumoniae*.

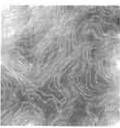
En todo paciente con neumonía la terapia de primera intención debe incluir un antimicrobiano con actividad demostrada contra gérmenes atípicos excepto en condiciones en las que se tengan datos epidemiológicos locales o conocimiento de la baja frecuencia de este grupo de microorganismo (Recomendación C).

Estudios observacionales han demostrado que las diferentes características clínicas que definen la severidad de la enfermedad, y los antecedentes de comorbilidades y la edad del paciente guardan relación o asociación con una mayor probabilidad que la neumonía sea causada por microorganismos resistentes o por gérmenes gram-negativos incluyendo *P. aeruginosa*. De acuerdo con factores de riesgo definidos previamente y resumidos en las tablas 2.4 y 2.5 se debe utilizar la clasificación operativa descrita en la tabla 2.9 y 2.10 para seleccionar la terapia antimicrobiana. En cualquiera de estos grupos, siguen siendo válidas las recomendaciones anteriores acerca de la necesidad de terapia concomitante contra el neumococo y los microorganismos atípicos.

La estratificación del paciente debe incluir la búsqueda de factores relacionados con mayor probabilidad de infección por neumococo resistente, microorganismos gram-negativos o mayor probabilidad de *P. aeruginosa* y la descripción de la severidad de la neumonía. Estos factores deben tomarse en cuenta para la terapia de primera intención, que debe incluir en su espectro al neumococo y a los microorganismos atípicos (Recomendación C).

En un análisis llevado a cabo en 1991 por Vercken se estudiaron los ensayos clínicos de comparación de antimicrobianos para el tratamiento de la neumonía publicados entre 1978 y 1988 y se encontró que solamente en dos de los 21 que cumplían con los criterios de inclusión metodológicos, se detectaba una diferencia significativa a favor de una de las alternativas de tratamiento, de manera que la mayoría de los trabajos arrojaban resultados de equivalencia terapéutica (83). Esta situación no ha cambiado de manera notoria a pesar de que en los últimos años han sido incorporados nuevos antibióticos a las opciones disponibles para el tratamiento de la NAC. Desde 1988, los trabajos con documentación de superioridad de un

antimicrobiano sobre otro son escasos. Incluyen la demostración de menor mortalidad, estancia hospitalaria y más rápida defervescencia de los síntomas con el uso de moxifloxacino sobre amoxicilina-clavulanato en un estudio sobre más de 600 pacientes de diferentes grados de severidad (84); la superioridad de sparfloxacina sobre roxitromicina en un estudio sobre más de 300 pacientes en términos de erradicación bacteriológica y defervescencia clínica (85); lo mismo que una tendencia a mejores resultados con grepafloxacina que con amoxicilina en otro trabajo con participación de cerca de 200 pacientes (86). Un estudio con resultados de equivalencia clínica y similar seguridad mostró mejor respuesta microbiológica, sin correlación con la clínica, con el uso de moxifloxacina (87). Aparte de los desenlaces clínicos en estudios de comparación directa se ha demostrado ventajas económicas de algunos de los nuevos antimicrobianos: es el caso de la superior relación entre costo y efectividad cuando se usa gatifloxacina como monoterapia en cambio de la terapia combinada ceftriaxona-eritromicina que muestra un estudio norteamericano (88); y la superioridad de claritromicina sobre otras opciones evaluadas, en las que no se incluyen las nuevas fluoroquinolonas, en términos farmacoeconómicos para Estados Unidos (89). Un reciente meta-análisis con más de 5000 pacientes en 13 estudios clínicos resume la relevancia del uso de fluoroquinolonas en infecciones respiratorias, evidenciando una ventaja terapéutica por análisis de ITT – "Intention to treat" - (OR 1.22; 95% IC 1.02 to 1.47; p = 0.03) como por poblaciones evaluables (OR 1.37; 95% IC 1.11 a 1.68; p = 0.003), en relación a los tratamientos comparados (macrólidos, betalactámicos y doxiciclina), sin embargo el NNT ("Number needed to treat" o número de pacientes tratados requeridos para evitar una falla terapéutica) fue de 33, sin impacto en mortalidad. Esto es, se requiere tratar 33 pacientes con fluoroquinolonas "respiratorias" para evitar una falla terapéutica en un paciente. De los 13 estudios que reunieron los criterios de inclusión del meta-análisis, Sparfloxacina fue la quinolona evaluada en cinco, moxifloxacina en tres, trovafloxacina y grepafloxacina en dos cada una y gatifloxacina en una (90). Las demás comparaciones, incluidas aquellas llevadas a cabo con participación mayoritaria de pacientes colombianos en el Hospital Santa Clara (91) han arrojado resultados de



equivalencia en los desenlaces clínicos (92-108). La principal diferencia en los estudios disponibles de comparación directa es la mayor seguridad de las fluoroquinolonas y de los macrólidos, con mayor facilidad para el paso secuencial del mismo antibiótico de la vía parenteral a la oral (109-111).

La última característica que debe influir en la selección del antimicrobiano a emplear como primera intención es la probabilidad de generar, inducir o seleccionar mecanismos de *resistencia bacteriana* a sí mismo o en forma cruzada. Debe prestarse atención especial a la creciente resistencia a las quinolonas, tanto las menos activas contra neumococo como las de más reciente generación y más potencia antineumocócica, reportada por varios investigadores (111-118). En consecuencia, el consenso enfatiza el uso racional y prudente de este grupo de antibióticos y los recomienda como alternativa de segunda línea en casos de alergia a betalactámicos, intolerancia a las opciones de primera línea o documentación de cepas de neumococo altamente resistente (CIM > 2 mcg/mL), siguiendo las recomendaciones del grupo de expertos liderados por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, E.U.) (52). La actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae* de las diferentes fluoroquinolonas (de mayor a menor) disponibles comercialmente en Colombia es Moxifloxacina > Levofloxacina > Ciprofloxacina (37). La eficacia terapéutica y la capacidad de inducir resistencia va en proporción directa a la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) del neumococo e inversa al área bajo la curva lograda por la fluoroquinolona, favoreciendo estas características farmacológicas a moxifloxacina sobre levofloxacina (119-120). Es de anotar, sin embargo, que excepto por un ensayo clínico que no evidenció diferencias significativas entre gemifloxacina y trovafloxacina, quinolonas no disponibles comercialmente, en 571 pacientes (121) no existen otros estudios comparativos controlados de la acción entre las diferentes fluoroquinolonas "respiratorias" en el tratamiento de la NAC y los beneficios anteriormente anotados han sido referidos a varias de ellas.

Dado el amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidime) en pacientes con NAC, avalado por guías de tratamiento como las de la ATS y la IDSA, este Consenso considera de suma importancia su impacto en el desarrollo de resistencia bacteriana

en bacterias entéricas gram negativas en las instituciones hospitalarias. Su uso, independientemente de la indicación o patología, se ha asociado por más de una década con el desarrollo de resistencia mediada por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en bacterias como *K pneumoniae*, *E coli* y, en menor extensión, a otros bacilos gram negativos entéricos. Las BLEE son betalactamasas que hidrolizan todas las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidime) y monobactámicos (aztreonam). Aun si lucen sensibles *in vitro*, su presencia en infecciones serias hace necesario el uso de carbapenems (122), su control epidemiológico es difícil y complejo, causando un gran impacto en morbimortalidad y en costos institucionales (123). En Colombia este mecanismo de resistencia es frecuente de acuerdo a los resultados de un estudio reciente en ocho instituciones de tercer nivel (124). Los médicos y los Comités de infecciones y vigilancia epidemiológica deben estar alertas ante la presencia de cepas productoras de BLEE, especialmente *K. pneumoniae* y *E. coli*, en sus instituciones; que pueden sospecharse por la presencia de sensibilidad intermedia o resistencia a cualquiera de las cefalosporinas de tercera generación o al aztreonam y confirmarse mediante el uso de pruebas específicas diseñadas para tal efecto o mediante el empleo de las más recientes tarjetas de los sistemas automatizados de identificación y antibiograma de laboratorio, como Vitek o Microscan, en cuyo caso la detección es automática. La identificación de cepas productoras de BLEEs en una unidad o servicio debe llevar a un programa de control y restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación, incluyendo ceftriaxona, para el tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad, al igual que para otras patologías infecciosas comúnmente tratadas con estos antibióticos (125-126).

En ausencia de estudios de comparación directa con resultados concluyentes, la selección del antimicrobiano de primera intención debe tomar en cuenta el espectro del antibiótico a utilizar, su potencial de inducción o selección de resistencia y el perfil de eventos adversos, lo mismo que las ventajas fármaco económicas y la facilidad para su uso parenteral y oral (Recomendación B). El perfil potencial de resistencia debe guiar localmente el uso

restringido de antibióticos como quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de NAC.

4.3 SELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA INTENCIÓN

4.3.1 Grupos específicos

Los criterios de selección del tratamiento de la NAC se basan en la clasificación de severidad inicial de las manifestaciones, que deben llevar a la decisión del sitio de tratamiento, y en la presencia o ausencia de factores modificadores que incrementen la probabilidad de presentar infección por gérmenes resistentes, en particular neumococo, *H. influenzae* o microorganismos gram-negativos entéricos. La consideración acerca de los factores que modifican la decisión de tratamiento de primera intención debe ser individualizada. La decisión inicial acerca del sitio de tratamiento debe separar tres grupos: pacientes candidatos a tratamiento ambulatorio, pacientes que se hospitalizan en salas generales y pacientes que son admitidos a la Unidad de Cuidado Intensivo.

4.3.2 Tratamiento ambulatorio

Las opciones antibióticas por considerar deben cumplir con unas características comunes, entre las cuales las de mayor importancia son la facilidad para el tratamiento por vía oral y el cubrimiento de neumococo y gérmenes atípicos. El segundo factor por considerar es el bajo perfil de eventos adversos, la adecuada tolerabilidad y la facilidad para la adherencia. El costo para el pagador de los servicios (el paciente y su sistema de aseguramiento) debe tomarse en cuenta, sin que puedan hacerse recomendaciones más precisas en ausencia de estudios fármaco-económicos locales.

Para el tratamiento de los pacientes sin factores de riesgo ni comorbilidad (GRUPO IA), se recomienda de PRIMERA ELECCIÓN el uso de macrólidos, ketólidos o tetraciclinas; en este grupo se incluyen eritromicina claritromicina, azitromicina, telitromicina, rokitromicina, y doxiciclina. En presencia de alergia o falla terapéutica se debe considerar como ALTERNATIVA el uso de fluoroquinolonas con actividad antineumocócica.

En presencia de factores de riesgo (GRUPO IB) que aumenten la probabilidad de infección por bacilos entéricos gram-negativos, especialmente

en pacientes con enfermedad concomitante se recomienda utilizar de PRIMERA ELECCIÓN los betalactámicos con inhibidores de betalactamasas: ampicilina-sulbactam y amoxicilina-clavulanato, y las cefalosporinas de segunda generación, especialmente cefuroxima, por su actividad superior contra neumococo.

Se prefieren en este grupo las cefalosporinas de segunda generación por la frecuente resistencia a los inhibidores de betalactamasas entre las enterobacterias, especialmente *K. pneumoniae* y *E. coli*, en la comunidad. Debe conservarse el cubrimiento contra gérmenes atípicos con tratamiento combinado con las opciones anotadas. Como alternativa por alergia o falla terapéutica se recomiendan las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica que presentan igualmente actividad contra bacilos gram negativos. La creciente incidencia de resistencia de *E. coli* a las quinolonas en cepas adquiridas en la comunidad hace precluir su uso de primera elección en pacientes con sospecha de infección por estos microorganismos.

4.3.3 Tratamiento en salas generales

El cubrimiento antimicrobiano debe ser similar al del paciente ambulatorio si no hay factores de riesgo que aumenten la probabilidad de infección por gram-negativos entéricos. Como las razones para la hospitalización incluyen la imposibilidad de usar la vía oral en forma transitoria en algunos pacientes, un factor secundario a tomar en cuenta es la facilidad para el uso de la terapia secuencial y el paso rápido de la vía parenteral a la oral, con buena tolerancia y bajo perfil de eventos adversos. En este grupo de pacientes (GRUPO II A), se recomienda como PRIMERA ELECCIÓN los macrólidos y, como ALTERNATIVA, las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica. La alternativa de monoterapia con penicilina intravenosa (IV) o ampicilina IV a dosis altas es considerada viable si existe certeza de la baja frecuencia de microorganismos productores de betalactamasas (*H. influenzae* y *M. catarrhalis*) y "atípicos" (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumoniae*) en la etiología de la NAC en el área geográfica de procedencia del paciente.

En presencia de factores de riesgo que aumenten la probabilidad de infección por bacilos entéricos gram-negativos (GRUPO II B), especialmente en enfermos con patología concomitante, la elección debe ser el uso combinado de macrólido más



lona con actividad antineumocócica. En hospitales y unidades donde sea frecuente la presencia de microorganismos productores BLEEs, se recomienda abstenerse del uso de cualquiera de las cefalosporinas de tercera generación.

4.3.4 Tratamiento inicial en Unidad de Cuidado Intensivo

Se considera que en este grupo de pacientes el alto riesgo de muerte y la imposibilidad para garantizar la absorción oral hace necesario siempre el uso de terapia parenteral y que no debe haber dudas acerca de la inclusión de terapia contra microorganismos atípicos, también por vía parenteral (GRUPO III A). La PRIMERA ELECCIÓN debe ser la terapia intravenosa con cefalosporina de segunda o tercera generación más claritromicina o azitromicina o, como alternativa de segunda línea, la monoterapia con fluoroquinolonas con actividad antineumocócica, también por vía parenteral. Si se sabe de presencia de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* u otros bacilos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido en la Institución o Unidad, el uso de cefalosporinas de tercera generación debe evitarse. Una vez se determina la necesidad de UCI en el paciente, el principal factor modificador de tratamiento antibiótico por considerar es la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* (GRUPO III B). Si este factor está presente, se considera de PRIMERA ELECCIÓN la combinación de medicamentos con

actividad antipseudomona como ceftazidime (cefalosporina de tercera generación), cefepime (de cuarta generación) o piperacilina-tazobactam con aminoglucósidos (de preferencia amikacina o tobramicina) más un macrólido por vía parenteral o una fluoroquinolona antineumocócica. Como SEGUNDA OPCIÓN el uso combinado de cefepime y ciprofloxacina simplifica el esquema antibiótico, brinda doble cubrimiento a pseudomonas e, igualmente, a los atípicos más relevantes en paciente crítico como *Legionella* y *Mycoplasma*. Debe restringirse el uso de ceftazidime y otras cefalosporinas de tercera generación en unidades o servicios con presencia de cepas productoras de BLEE.

4.4 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO AL MICROORGANISMO IDENTIFICADO

De lograrse la identificación del agente etiológico siguiendo las pautas en la sección de DIAGNÓSTICO, las recomendaciones de continuación de la selección de antibiótico específico al germen se ilustran en la tabla 4.2 (2,29,37).

4.4.1 Neumonía por aspiración

Es importante enfatizar la necesidad de identificar adecuadamente el paciente que requiere tratamiento antibiótico posterior a un proceso de bronco-aspiración. Sólo una fracción de los pacientes que tienen una aspiración, desarrollarán cuadro

TABLA 4.1

Tratamiento de primera intención

AMBULATORIO		SALAS GENERALES		CUIDADOS INTENSIVOS	
SIN FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	SIN FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	SIN FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO (Pseudomonas)
Grupo I A	Grupo I B	Grupo II A	Grupo II B	Grupo III A	Grupo III B
Macrólidos** o Ketolidos***	Cefuroxima o Ampicilina / Subactam o Amoxicilina/ clabulanato + Macrólido Alt: FQAN*	Macrólido o Penicilina o Ampicilina EV Alt: FQAN*	Cefuroxima / Cefalosporina de 3a. generación + Macrólido EV Alt: FQAN*	Cefuroxima / Cefalosporina de 3a. generación + Macrólido EV Alt: FQAN*	Ceftazidima o Cefepima o Piperacilina / tazobactam + Amikacina o Tobramicina + Macrólido o FQAN o Cefepima + Ciprofloxacina
Alternativa (Alt) Doxiciclina o Fluoroquinolona antineumococo (FQAN*)					

* Moxifloxacina, levofloxacina

** Eritromicina, claritromicina, azitromicina

*** Telitromicina, rokitromicina

TABLA 4.2

Opciones de tratamiento antimicrobiano de primera línea y alternativas según diagnóstico etiológico específico. Las presentes recomendaciones deben ajustarse de acuerdo a la estadística local de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.

MICROORGANISMO	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
CIM = 1.0 µg/mL (sensible)	Penicilina, ampicilina, amoxicilina	Macrólidos
CIM = 2.0 µg/mL (inmediata)	Penicilina, ampicilina o amoxicilina a altas dosis	Cefuroxima, Claritromicina, Azitromicina
CIM = 4.0 µg/mL (resistente)	Levofloxacina Moxifloxacina	Vancomicina
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Betalactamasa negativo	Ampicilina	Claritromicina
Betalactamasa positivo	Ampicilina-sulbactam Amoxicilina-clavulanato	Azitromicina Cefuroxima, Trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ampicilina-sulbactam o Amoxicilina-clavulanato	Trimetoprim-sulfametoxazol Cefuroxima, Ceftriaxona, Cefotaxima
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilina	Vancomicina
<i>Escherichia coli</i>	Cefuroxima	Ampicilina-sulbactam, Amoxicilina-clavulanato Ciprofloxacina, cefalosporinas 1a. generación Ceftriaxona, Cefotaxima
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas 1a. generación Cefalosporinas 2a. generación	Ampicilina-sulbactam Amoxicilina-clavulanato, Ciprofloxacina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aztreonam/ Ceftazidime Cefepime/ Piperacilina- tazobactam + Amikacina o tobramicina	Ciprofloxacina + amikacina o tobramicina
Anaerobios Cocos gram positivos	Penicilina	Macrólidos
<i>Fusobacterium spp</i>	Clindamicina	Ampicilina-sulbactam o
<i>Prevotella melaninogenicus</i>	Clindamicina	Amoxicilina-clavulanato, Metronidazol
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrólidos	Doxiciclina, Fluoroquinolonas
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Macrólidos	Doxiciclina, Levofloxacina, Moxifloxacina
<i>Legionella spp</i>	Fluoroquinolonas ±, Rifampicina	Eritromicina ± Rifampicina Doxiciclina (EV) + Rifampicina
<i>Tuberculosis</i>	Isoniazida + rifampicina + Streptomina + Pirazinamida	Etambutol a cambio de Estreptomina
<i>Nocardia spp</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol	Minociclina
<i>Actinomyces israeli</i>	Penicilina o Ampicilina	Doxiciclina, Eritromicina
<i>Leptospira spp</i>	Penicilina	Doxiciclina
<i>Francisella tularensis</i>	Doxiciclina, Ciprofloxacina	Gentamicina, Tobramicina, Streptomina
<i>Rhodococcus equi</i>	Eritromicina + Rifampicina	Imipenem + rifampicina
<i>Yersinia pestis</i>	Streptomina	Doxiciclina, Cloranfenicol
<i>Bacillus anthracis</i>	Ciprofloxacina	Doxiciclina + Clindamicina + Rifampicina
<i>Pneumocystis carinii (jiroveci)</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol	Clindamicina + Primaquina Pentalamide
<i>Histoplasma casulatum</i>	Anfotericina B	Itraconazol
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B	Fluconazol, Itraconazol
<i>Coccidioides immitis</i>	Itraconazol o Fluconazol	Anfotericina B
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Itraconazol	Ketoconazol, Anfotericina B, Sulfonamidas
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Itraconazol o Fluconazol	Anfotericina B
<i>Especies de zygomycetos</i>	Anfotericina B	Itraconazol
<i>Aspergillus spp</i>	Anfotericina B	Itraconazol
<i>Varicela zoster</i>	Aciclovir	Valaciclovir
<i>Herpex simplex</i>	Aciclovir	Valaciclovir
<i>Citomegalovirus</i>	Ganciclovir	Valganciclovir



tratamiento antibiótico posterior a un proceso de bronco-aspiración. Sólo una fracción de los pacientes que tienen una aspiración, desarrollarán cuadro neumónico bacteriano. El uso empírico de antibióticos no previene el desarrollo ulterior de neumonía (127). Estos pacientes podrán desarrollar tres diferentes complicaciones: obstrucción de vía aérea por alimentos sólidos, neumonitis química, estéril, de instauración en pocas horas y que no requiere tratamiento con antibióticos, o sobre infección bacteriana que sucederá más tardíamente, requerirá demostración de germen y uso de antibióticos. La neumonía por aspiración más frecuente es la que se presenta en pacientes con trastornos de deglución, principalmente disfagia neurogénica por compromiso del sensorio, alteraciones neuromusculares o postración severa.

A pesar de la actual controversia acerca de la etiología de la neumonía por aspiración (128-130), el presente consenso considera que debe asegurarse cubrimiento antianaeróbico apropiado en casos de neumonías cuyo mecanismo sea aspirativo. Se recomienda el uso de clindamicina o betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam) en neumonías por aspiración generadas en la comunidad (127). En casos intra-hospitalarios o en hogares de cuidado crónico de ancianos deben seguirse las guías y pautas para tratamiento de neumonías nasocomiales, las cuales no son parte del objetivo de la presente guía.

Hasta disponer de estudios con resultados concluyentes sobre la etiología de la neumonía por aspiración, debe incluirse antibióticos con espectro antianaeróbico como clindamicina e inhibidores de betalactamasas, en el tratamiento de primera intención (Recomendación C).

4.4.2 Duración del antimicrobiano

Lo mismo en las ocasiones en que el tratamiento se considera y se mantiene de primera intención, como cuando hay detección confiable de la etiología de la NAC, hay insuficiente información para decidir con base en evidencia precisa la duración del tratamiento antimicrobiano. Como regla general se debe decidir con base en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con evolución sin complicaciones y probabilidad clínica alta de gérmenes usuales y sin resistencia, deben recibir entre siete y 10 días de tratamiento.

El tratamiento debe prolongarse hasta el día 14 en pacientes con demostración o alta probabilidad de gérmenes atípicos y por dos a tres semanas cuando el curso es complicado o cuando se aíslan microorganismos con potencial para producir necrosis pulmonar o complicaciones metastásicas, como *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp* y anaerobios. (Recomendación C)

4.4.3 Criterios para cambio a vía oral

El juicio clínico impera sobre normas rígidas en la decisión de cambiar la vía de administración de un antibiótico de parenteral a oral. La mayoría de los consensos consideran criterios de mejoría como el cursar afebril por un período mínimo de ocho a 24 horas, disminución significativa de la tos y la disnea, estabilidad hemodinámica y tendencia del leucograma a mejorar o a normalizarse (4,29,37). Simultáneamente, deben verificarse la tolerabilidad a la vía oral, la integridad del tracto digestivo y la ausencia de importantes interacciones medicamentosas por dicha ruta, así como de presencia de efectos adversos significativos que afecten la adherencia al tratamiento. Los antibióticos que tienen presentaciones tanto parenterales como orales y que facilitan el cambio sin modificaciones del antibiótico son los macrólidos, las fluoroquinolonas y, entre los betalactámicos, ampicilina, ampicilina-sulbactam y Cefuroxima. Las alternativas de cambio a formas orales y las dosis pueden observarse en la tabla 4.3.

El cambio a terapia oral se basa en criterios clínicos sencillos de mejoría clínica y aceptabilidad de la vía oral (Recomendación B).

4.4.4 Criterios para salida y continuación de tratamiento ambulatorio

Uno de los criterios más importantes que deben considerarse para decidir la salida del hospital de un paciente con neumonía, es una respuesta clínica adecuada al tratamiento con antibióticos. En general, los pacientes que alcanzan la estabilidad clínica y cumplen los requisitos para administrar el antibiótico vía oral pueden ser dados de alta del hospital.

La gran mayoría de los pacientes mejoran rápidamente y se considera inadecuado mantenerlos hospitalizados por más tiempo a menos que no puedan ser cambiados a antibióticos orales o necesiten permanecer hospitalizados por otras razones (131) tales como:

TABLA 4.3

Dosis parenterales y orales recomendadas para el tratamiento de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad y cambio a vía oral

Antibiótico I.V.	Dosis	Equivalente V.O.	Dosis
MACRÓLIDOS			
Eritromicina Claritromicina Azitromicina	500 mg-1gr QID 500 mg BID 500 mg QD	Eritromicina Claritromicina Azitromicina	250-500 mg QID 500 mg BID 500 mg QD
FLUOROQUINOLONAS			
Levofloxacin Moxifloxacin Ciprofloxacina	500 mg QD o BID 400 mg QD 400 mg BID	Levofloxacin Moxifloxacin Ciprofloxacina	500 mg QD 400 mg QD 500 mg BID
BETALACTÁMICOS			
Penicilina G cristalina		Pen-Vee K	
Dosis Neumococo sensible Dosis alta Neumococo resistente	6 millones U/día 12 millones U/día	Dosis Neumococo sensible Dosis alta Neumococo resistente	500 mg QID No aplica
Ampicilina		Amoxicilina	
Dosis Neumococo sensible Dosis alta - Neumococo resistente Ampicilina-sulbactam Cefuroxima Ceftriaxona Cefotaxima	1 gr QID 2 gr QID 1.5 gr QID ó 3.0 TID 750 mg-1.5 gr TID 1 gr BID 1 gr TID O QID	Dosis Neumococo sensible Dosis alta - Neumococo resistente Amoxicilina-sulbactam Cefuroxima Cefuroxima Cefuroxima	500 gr TID 1 gr TID 375 mg TID ó 750 mg BID 500 mg BID 500 mg BID 500 mg BID

QD: una vez al día; BID: cada 12 horas; TID: cada 8 horas; QID: cada 6 horas

1. Estudio y tratamiento de la enfermedad concomitante previa o de una nueva enfermedad desarrollada en el curso de la hospitalización.
2. Insuficiente apoyo familiar o social.
Teniendo en cuenta estas consideraciones, el paciente debe ser dado de alta cuando cumpla los siguientes cuatro criterios (132-133):
 - Cumple los requisitos para la administración oral de antibióticos.
 - La comorbilidad está controlada y no hay necesidad de tratamiento intrahospitalario de la misma.
 - No hay necesidad de estudios diagnósticos complementarios intrahospitalarios de la comorbilidad.
 - Tiene un adecuado apoyo social y familiar.

4.4.5 Criterios de falla terapéutica

No debe considerarse falla terapéutica antes de 48 a 72 horas de inicio del antibiótico. Tampoco se debe juzgar la respuesta terapéutica con base en criterios radiológicos, puesto que la imagen

radiológica puede empeorar en pacientes con mejoría y respuesta clínica apropiada. El seguimiento radiológico puede facilitar la identificación de complicaciones como derrames o abscesos y la identificación de posibles etiologías no infecciosas como el edema pulmonar o cáncer.

La edad avanzada, inmunosupresión por enfermedad o medicamentos, alcoholismo, la severidad de la neumonía, el compromiso multilobar, bacteremia y múltiples comorbilidades son causa de respuesta lenta, justifican una vigilancia más estrecha, así como una adecuada búsqueda microbiológica.

En términos generales, una respuesta clínica objetiva se observa entre las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento en neumonías no complejas y hasta siete días en pacientes con los factores causantes de respuesta lenta. Las causas más frecuentes de falla terapéutica se relacionan con múltiples factores tales como: la selección inadecuada del tratamiento de primera intención, la presencia de gérmenes inusuales o complicaciones



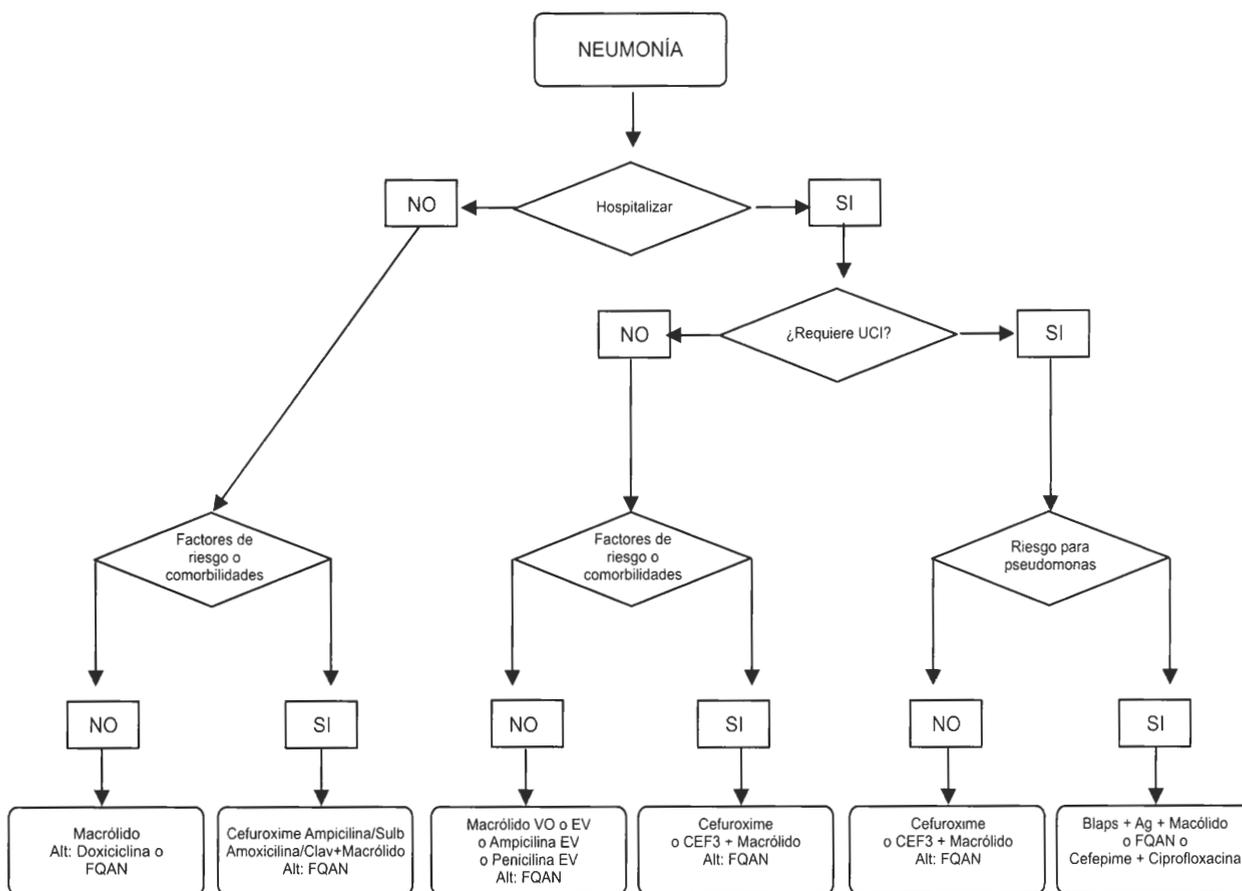
secundarias y, frecuentemente, presencia de patologías no infecciosas diagnosticadas erróneamente como neumonías o que complican el cuadro clínico (37).

Algunas condiciones que con frecuencia se confunden con neumonía son: falla cardíaca congestiva, embolia pulmonar, atelectasias, neoplasias, vasculitis; incluyendo granulomatosis de Wegener, reacciones medicamentosas, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA), neumonitis por irradiación, hemorragia pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial (4, 37). Los virus, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, *P. brasiliensis* o *H. capsulatum*, *P. carinii* (recientemente rebautizado como *P. jiroveci*), *A. israelii* y *Nocardia spp.*, al igual que el *S. aureus*, son microorganismos que causan NAC en huéspedes especiales y no están apropiadamente cubiertos por los esquemas descritos anteriormente. Otros microorganismos que exóticamente pueden causar NAC y producir falla terapéutica inicial son *P. multocida*, *B. anthracis*,

A. israelii, *F. tularensis*, *Leptospira spp.*, *R. equi*, *Y. Pestis*, hantavirus, coronavirus, cuya sospecha debe basarse en la epidemiología local del área de proveniencia del paciente y exposiciones individuales del mismo (ver sección de diagnóstico) (37).

La evaluación de un paciente que se deteriora o no mejora debe incluir el concepto de expertos y la realización de pruebas diagnósticas específicas de acuerdo con los hallazgos particulares de cada paciente, incluyendo pruebas serológicas, inmunológicas, de biología molecular y técnicas invasivas como toracentesis en presencia de derrames pleurales, broncoscopia con cepillo protegido, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial con búsqueda específica de los microorganismos no cubiertos con los antimicrobianos empleados. La evaluación con fibrobroncoscopia en pacientes sin adecuada respuesta terapéutica encontró un diagnóstico etiológico en 41 % de 277 pacientes (134). En otro

TRATAMIENTO DE LA NAC



estudio, contemporáneo al anterior, el beneficio de la fibrobroncoscopia fue sólo circunscrito a pacientes menores de 55 años, no fumadores y con enfermedad multilobar extensa (135).

En los pacientes que requieren atención en unidad de cuidados intensivos, con o sin soporte ventilatorio invasivo, debe sospecharse la presencia de sobreinfecciones nosocomiales si la evolución clínica no es favorable. Tuberculosis e infecciones pulmonares oportunistas asociadas a la infección por VIH, son posibilidades que deben considerarse siempre y especialmente en el paciente que evidencia falla terapéutica. Finalmente la biopsia pulmonar a cielo abierto es la última opción en pacientes con deterioro progresivo por falla terapéutica y en quienes los estudios realizados no hayan conducido a un diagnóstico satisfactorio.

La evaluación del paciente con deterioro clínico o falla terapéutica es individualizada y requiere intervención de experto o especialista y generalmente la práctica de procedimientos invasivos (Recomendación C).

SECCIÓN 5

PREVENCIÓN

5.1 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA POR MEDIO DE LAS VACUNAS

Las infecciones del tracto respiratorio causadas por *S. Pneumoniae* y por virus *Influenza* son responsables de significativa morbilidad y mortalidad en la población general y especialmente en grupos de población específica como los ancianos y personas con enfermedad cardio-pulmonar crónica. Los esfuerzos para su prevención han sido eficientes gracias a la disponibilidad de vacunas. La vacuna contra la Influenza es producida cada año basándose en la identificación de los virus circulantes durante los doce meses inmediatamente anteriores; la vacuna anti-pneumocócica posee antígenos polisacáridos derivados de 23 tipos diferentes de *S. Pneumoniae* que son responsables de la mayoría de los casos de enfermedad estreptocócica invasiva y de neumonías en el mundo. Existe evidencia de la eficacia de estas vacunas para reducir las consecuencias directas e indirectas de las infecciones por Virus de la influenza y por *S.pneumoniae*. Se ha encontrado

que, aparentemente, son más eficaces en personas sanas que en personas crónicamente enfermas, aunque se ha demostrado claramente su efecto protector en los ancianos. Durante años han existido controversias respecto a quiénes, con qué frecuencia y cuándo vacunar, pero hasta que no haya más claridad al respecto y ante la gran cantidad de evidencia actualmente existente, estará indicado vacunar al menos los grupos de personas ya claramente identificados y descritos, dentro de los cuales tenemos un bajo índice de vacunación (136).

5.1.1 Vacunación anti-influenza

La Influenza en humanos se transmite de persona a persona; esto ocurre cuando virus provenientes de una persona infectada se ponen en contacto con la mucosa respiratoria de una persona susceptible, fenómeno que se determina por la cantidad de virus transmitidos y el nivel de inmunidad del huésped. La principal ruta de transmisión son pequeñas partículas en aerosol generadas por la tos, los estornudos e, inclusive, el aire exhalado al hablar; al igual que por el contacto directo con secreciones respiratorias (137).

Influenza A y B son los dos tipos de virus de Influenza que causan epidemias humanas. Los virus de Influenza tipo A están a su vez clasificados en varios subtipos con base en dos antígenos de superficie, la Hemaglutinina (H) y la Neuroaminidasa (N). Los virus de la Influenza tipo B no están caracterizados en subtipos. Desde 1977 los virus Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) e Influenza B han circulado globalmente; el virus Influenza A (H1N2), que probablemente surgió del contacto entre los virus humanos A (H3N2) y A (H1N1), ha sido detectado en varios países recientemente. Nuevos virus de Influenza resultan por cambios antigénicos como resultado de mutaciones que ocurren durante la replicación viral. Los virus de Influenza tipo B presentan variaciones o cambios antigénicos menos frecuentemente que los virus de Influenza tipo A (138).

La inmunidad contra los antígenos de superficie, especialmente Hemaglutinina, reduce la posibilidad de padecer la enfermedad o la severidad en caso de presentarse. Los anticuerpos contra un tipo o subtipo de virus de la Influenza confieren protección limitada o ninguna protección contra otros tipos o subtipos. El frecuente desarrollo de variaciones antigénicas del virus de la Influenza, es el fenómeno



responsable de las epidemias anuales y la razón de incluir anualmente más de un nuevo tipo de virus en cada formulación de la vacuna.

5.1.2 INFLUENZA: signos y síntomas

El período de incubación es de uno a cuatro días con un promedio de dos días. Los adultos y los niños pueden transmitir la enfermedad desde un día antes hasta cinco días después de su inicio. Los niños muy jóvenes pueden transmitir la enfermedad desde seis días antes del inicio y las personas inmunocomprometidas pueden durar varias semanas transmitiendo los virus (138).

La enfermedad se caracteriza por un inicio abrupto de síntomas y signos, sistémicos y respiratorios como malestar general, dolores osteomusculares generalizados, fiebre, cefalea, tos seca, odinofagia, rinitis. Es difícil distinguir los síntomas de otros similares producidos por otros patógenos basándose en las manifestaciones clínicas. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico varían entre 63% a 78% y 55% a 71% respectivamente, al ser comparadas con cultivos virales (138). La enfermedad típicamente se resuelve después de pocos días, pero la tos y el malestar pueden persistir durante más de dos semanas. En algunas personas se pueden exacerbar enfermedades subyacentes, especialmente cardíacas o pulmonares, desarrollar neumonías virales primarias o bacterianas secundarias, o presentarse como infección mixta con otras enfermedades virales o bacterianas. La influenza también se ha asociado a otras condiciones como encefalopatías, mielitis transversas, síndrome de Reye, miositis, miocarditis y pericarditis.

El riesgo de complicaciones, hospitalizaciones y muerte por el virus de la Influenza es mayor en adultos mayores de 65 años, en niños muy jóvenes y personas con enfermedades crónicas subyacentes.

Durante los últimos 30 años se han observado las epidemias de la enfermedad en los Estados Unidos encontrando mayor incidencia de hospitalización de 0 a 4 años de edad y, específicamente, en el subgrupo de 0 a 1 año de edad con incidencias similares a las de los adultos mayores de 65 años.

En 11 epidemias estudiadas en Estados Unidos entre 1972 y 1995 se estimó que hubo más de 20.000 muertes en cada epidemia, y más de 40.000 muertes por año; en seis de esas 11 epidemias,

más del 90% de estas muertes, se presentaron en personas mayores de 65 años.

5.1.3 Vacunas anti-influenza

Las vacunas disponibles actualmente son preparadas en embriones de pollo y contienen fragmentos de virus inactivados; son purificadas para remover residuos de proteínas animales y están estandarizadas para tener 15 µgms de Hemaglutinina de cada uno de los tres virus. Los virus que estarán presentes anualmente en la vacuna son definidos por la Organización Mundial de la Salud, la cual basada en estudios realizados durante el año inmediatamente anterior, define la circulación global del virus y determina con gran certeza los virus responsables de las futuras epidemias.

Las recomendaciones actuales están orientadas a prevenir el desarrollo de complicaciones de la enfermedad, es decir, enfermedad grave, hospitalización y muerte, ya que la prevención de las epidemias no se logra únicamente por medio de la vacunación.

Las personas que deben ser vacunadas anualmente se clasifican en tres categorías (139):

- I. Personas con alto riesgo de complicación cuando presentan la infección por virus de la influenza.
- II. Personas con alta probabilidad de transmitir la influenza a individuos catalogados de pertenecer al grupo anterior de alto riesgo.
- III. Otras personas que pueden considerarse para vacunación.

5.1.4 Personas con alto riesgo de complicación cuando presentan la infección por virus de la influenza

- Personas mayores de 50 años
- Residentes en ancianatos o casas de enfermos
- Adultos y niños con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas incluyendo asma.
- Adultos y niños en tratamiento por enfermedades metabólicas crónicas, disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión, incluyendo infección por VIH.
- Niños y jóvenes de seis meses a 18 años de edad que reciben aspirina crónicamente.
- Mujeres en segundo y tercer trimestre de embarazo durante las épocas o epidemias de Influenza.

de la salud, especialmente las áreas destinadas a la asistencia de pacientes.

- Empleados de ancianatos o residencias para enfermos crónicos.
- Trabajadores en instituciones dedicadas al cuidado y atención de personas de alto riesgo (clubs de la tercera edad, clínicas de diabetes o de enfermedades respiratorias, centros de rehabilitación, guarderías, etc.).
- Empleados o asistentes de personas de alto riesgo.
- Familiares de personas de alto riesgo, incluyendo niños.

5.1.6 Otras personas que pueden considerarse para vacunación

- Viajeros nacionales o internacionales a lugares donde es posible la circulación del virus de la influenza en forma estacional o epidémica.
- Trabajadores que proveen servicios comunitarios.
- Estudiantes, militares y otras personas que residen en instituciones.
- Cualquier persona que desee reducir su posibilidad de contagiarse por el virus de la Influenza.

La dosis de la vacuna es variable; mientras los jóvenes y los adultos responden uniformemente a las dosis recomendadas, los niños en edad pre-escolar, ancianos, y personas con inmunodeficiencias responden menos eficientemente. Para establecer la existencia de inmunidad contra el virus de la influenza, se miden los niveles séricos de anticuerpos anti-hemaglutinina; el aumento de estos títulos después de la vacunación demuestra su capacidad inmunogénica (139).

Los títulos de anticuerpos anti-hemaglutinina protegerán contra enfermedades causadas por los tipos de virus similares a los contenidos en la vacuna. Cuando los virus circulantes son similares a los contenidos en la vacuna, se ha estimado que la protección adquirida será de 70% a 90% en jóvenes y en adultos menores de 65 años. Se ha demostrado que en estos grupos se reduce la ausencia escolar y laboral, el uso de los servicios médicos y la utilización de medicamentos incluyendo antibióticos durante el año siguiente a la administración de la vacuna (138,140-142).

Las dosis y tipos de vacuna establecidas para los diferentes grupos de edad son las siguientes:

5.1.7 Eficacia

En niños tan jóvenes como seis meses de edad se desarrollan niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación, pero la respuesta de aquellos que se encuentran dentro del grupo de

TABLA 5.1

Esquema de vacunación contra Influenza

Edad	Tipo de Vacuna	Dosis	No.	Ruta
6-35 meses	Virus Fraccionado	0.25 ml	2*	IM
3-8 años	Virus Fraccionado	0.5 ml	2*	IM
9-12 años	Virus Fraccionado	0.5 ml	1	IM
> 12 años	Completo o Fraccionado	0.5 ml	1	IM

* Un mes de intervalo
región deltoidea, muslo en niños < 9 años

alto riesgo será menor que la de los niños completamente sanos. Algunos estudios demuestran seroconversión y protección variable entre 77% y 91% en niños sanos en edades entre 1 y 15 años; otros estudios demuestran seroconversión y protección en niños asmáticos que puede variar entre 22% y 54% en niños de 2 a 6 años de edad y entre 60% y 78% en niños de 7 a 14 años de edad. También hay estudios que demuestran la reducción de presencia de otitis media asociada a Influenza con la utilización de la vacuna trivalente anti-influenza hasta en un 30% (138,142-144).

Se ha demostrado que en jóvenes y adultos menores de 65 años se reduce la ausencia escolar y laboral, el uso de los servicios médicos y la utilización de medicamentos incluyendo antibióticos durante el año siguiente a la administración de la vacuna (138,140-142).

La vacuna también es eficaz para prevenir complicaciones secundarias y reducir el riesgo de hospitalización y muerte. Dentro de las personas mayores residentes de ancianatos y hogares de la tercera edad se observan niveles muy eficientes para la prevención de neumonía y hospitalización hasta en 50 % y 60% y hasta en 80% para la prevención de muerte, mientras que los niveles de prevención del episodio de influenza serán solamente de 30% a 40% (145-146).



para la prevención de neumonía y hospitalización hasta en 50 % y 60% y hasta en 80% para la prevención de muerte, mientras que los niveles de prevención del episodio de influenza serán solamente de 30% a 40% (145-146).

En la tabla 5.2 se puede observar la eficacia de la vacunación contra influenza expresada como porcentaje de reducción de consultas médicas, incapacidad, hospitalización y muertes en dos grupos de edad en adultos.

La vía intramuscular es la ruta recomendada para la aplicación de la vacuna. Los adultos y niños mayores deben ser vacunados en la región deltoidea, con una aguja lo suficientemente larga para penetrar hasta el tejido muscular. Los bebés y niños menores se vacunan en la cara antero lateral del muslo.

El efecto colateral más frecuente es dolor en el sitio de aplicación, puede afectar de 10% a 60% de las personas, con una duración menor de dos días, es muy leve y no interfiere con las actividades rutinarias. También puede presentarse fiebre, malestar, dolores musculares y otros síntomas sistémicos como cefalea; generalmente son leves

y afectan especialmente a las personas que por primera vez se aplican la vacuna. Estas reacciones se inician entre 6 y 12 horas después de la aplicación de la vacuna y pueden durar de 1 a 2 días.

Las reacciones inmediatas son raras, presumiblemente son alérgicas, tales como angioedema, asma, reacción anafiláctica, y podrían resultar como consecuencia de alergia a alguno de los componentes de la vacuna; se acepta que la gran mayoría son secundarias a la presencia residual de proteínas del huevo.

En 1976 la vacuna porcina contra la influenza fue asociada a un incremento en la incidencia general del síndrome de Guillain-Barré, de menos de 10 casos por cada millón de habitantes. Sin embargo, no hay evidencia de fenómenos similares en años posteriores al ser aplicadas vacunas preparadas de otros virus (147-148).

5.2 VACUNACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR *Streptococcus pneumoniae*

Las enfermedades pneumocócicas son identificadas como uno de los problemas de salud pública más grandes en el mundo. El Neumococo está rodeado por una cápsula polisacárida y las diferencias en su composición permiten clasificarlo en más de 90 serotipos diferentes. Algunos están asociados a la enfermedad pneumocócica tanto en niños como en adultos, mientras otros nunca se han asociado a enfermedades. Las enfermedades invasivas reconocidas son neumonía, meningitis y bacteremia febril; como enfermedades no invasivas se reconocen la otitis media, sinusitis y bronquitis. Por lo menos un millón de niños fallecen cada año en el mundo a consecuencia de enfermedades pneumocócicas, la mayoría provenientes de países en desarrollo; en los países desarrollados son los ancianos quienes sufren la mayoría de estas enfermedades. Otras condiciones asociadas al desarrollo de enfermedades por Neumococo son: infección por VIH, anemia de células falciformes, y varias enfermedades crónicas de diferentes órganos como bronquitis crónica, insuficiencia renal crónica y falla cardíaca congestiva.

Los altos índices de resistencia antibiótica del *Streptococcus pneumoniae* permiten resaltar la importancia de la vacunación como método para la prevención de la enfermedad por neumococo. La inmunidad desarrollada después de la infección

TABLA 5.2

Impacto general de la vacunación contra influenza, por grupos y variable

Grupos	VARIABLES	% de reducción entre vacunados y no vacunados
Personas mayores de 65 años	Hospitalizados por enfermedades respiratorias agudas y crónicas	36%
	Hospitalizaciones por Neumonía e Influenza	38%
	Hospitalización por falla cardíaca	27%
	Muerte por todas las causas	50%
Personas sanas en edades entre 18 y 64 años	Enfermedad aguda vías aéreas superiores	25%
	Visitas a MD por enfermedad respiratoria aguda	44%
	Incapacidad por enfermedad respiratoria aguda	43%
	Incapacidad por cualquier enfermedad	36%



es en contra del serotipo de la cápsula del microorganismo causante de la infección. Los niños menores de dos años y personas que sufren diferentes inmunodeficiencias, por ejemplo VIH, no desarrollan consistentemente inmunidad adecuada después de la vacunación, lo que reduce su capacidad de protección y hace a este grupo de personas particularmente vulnerable. Los ancianos sanos, en cambio, adquieren un adecuado nivel de protección contra la enfermedad neumocócica invasiva.

Recientemente se han introducido al mercado las llamadas vacunas conjugadas que contienen de 7 a 11 polisacáridos unidos a una proteína transportadora que induce inmunidad celular dependiente de las células T. Estas vacunas inducen inmunidad en niños menores de dos años y, posiblemente, reducen su transmisión incrementando la inmunidad de grupo; fenómeno importantísimo para el control de la transmisión de enfermedades en comunidades.

La vacuna disponible en la actualidad contiene 23 diferentes tipos de antígenos polisacáridos purificados capsulares de *Streptococcus pneumoniae* (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), reemplazando la antigua que contenía únicamente 14 serotipos. Una dosis (0.5ml) contiene 25µg de cada antígeno capsular disuelto en solución salina con Fenol o Thimerosal como componentes preservativos. Estos 23 serotipos representan por lo menos 85% a 90% de los serotipos responsables de la enfermedad invasiva en adultos y en niños. También están representados los serotipos que en la actualidad están reconocidos como los más resistentes a los antibióticos utilizados comúnmente (6V, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) (149-150).

5.2.1 Inmunogenicidad de la vacuna anti-neumocócica

Los antígenos polisacáridos capsulares inducen a la formación de anticuerpos que estimulan la opsonización, la fagocitosis y la muerte de los Neumococos por los leucocitos y otras células fagocíticas. Después de la vacunación, se observa un aumento en más del doble del nivel de anticuerpos específicos en las siguientes dos o tres semanas hasta en 80% de los adultos jóvenes vacunados; sin embargo, esta respuesta no es completamente consistente para los 23 serotipos diferentes de *Streptococcus pneumoniae*

contenidos en la vacuna. La respuesta antigénica también ocurre en ancianos, alcohólicos, bronquíticos crónicos, diabéticos, etc., pero los niveles serán menores al compararlos con los adultos jóvenes. Una respuesta satisfactoria similar a la de los adultos sanos jóvenes se ha observado en personas con esplenectomía o anemia de células falciformes (151-153).

En pacientes inmunocomprometidos, la respuesta de anticuerpos después de la vacunación está frecuentemente disminuida. Pacientes con leucemia, linfoma, o mieloma múltiple, falla renal crónica, trasplante renal, síndrome nefrótico, desarrollan menores niveles de anticuerpos. La vacunación previa a radioterapia, esplenectomía o quimioterapia resultará en mejores niveles de anticuerpos que al aplicarla posteriormente. Los niveles de inmunidad pueden descender como consecuencia de estos tratamientos. El grado de respuesta a la vacuna en los pacientes con sida, dependerá de su grado de inmunodeficiencia, las personas con recuentos CD4 menores de 500 células/µl responderán más pobremente a la vacunación que individuos con menor grado de inmunodeficiencia, quienes pueden tener una respuesta normal (151, 154).

Los polisacáridos capsulares bacterianos inducen anticuerpos primariamente por mecanismos independientes de células T, por lo cual la respuesta es pobre o inconstante en niños menores de dos años, en quienes su sistema inmune es inmaduro. Esta respuesta también será variable para cada uno de los diferentes serotipos responsables de la mayoría de las infecciones infantiles, fenómeno que estará presente hasta la edad de cinco años (151).

Los niveles de anticuerpos permanecerán elevados al menos por cinco años en los adultos sanos, regresando a los niveles previos a la vacunación después de 10 años. Hay una reducción más rápida en niños sometidos a esplenectomía y en anemia de células falciformes; así mismo, podrá observarse una reducción más rápida en el nivel de anticuerpos en enfermedades renales crónicas. En los adultos, se observa una reducción más acelerada de los niveles de anticuerpos especialmente en el mieloma múltiple, en el linfoma de Hodgkin, y en pacientes en diálisis o transplantados.

No hay estudios que confirmen la seguridad de la vacuna aplicada durante los primeros tres meses de embarazo; por lo tanto, su administración no puede recomendarse en estas circunstancias.



5.2.2 Efectos colaterales y reacciones adversas

Desde la introducción de esta vacuna en 1977, la experiencia ha demostrado que es muy segura. Aproximadamente la mitad de las personas desarrollan síntomas muy leves en el sitio de aplicación, tales como dolor, eritema y edema; las reacciones sistémicas moderadas como fiebre y mialgias pueden durar aproximadamente 48 horas; en muy pocos casos se han presentado reacciones sistémicas más severas después de la administración de la vacuna, como reacción anafiláctica; no se han descrito efectos colaterales relacionados con el sistema nervioso central (ej: Síndrome de Guillain-Barre); finalmente, nunca se ha reportado la muerte como consecuencia de la aplicación de esta vacuna (151).

5.2.3 Eficacia de la vacunación anti-pneumocócica

Prevención de la enfermedad invasiva: el rango de eficacia demostrada ha sido de 56% a 81%. Un estudio conducido por el CDC demostró un efecto protector de 57% (IC 45-66%) para enfermedades invasivas producidas por serotipos incluidos en la vacuna en personas mayores de seis años de edad. En grupos especiales de personas tales como diabéticos, cardíacos crónicos con enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y esplenectomía o anesplenía, se ha observado una eficacia entre 65% y 84%; en personas inmunocompetentes mayores de 65 años hasta 75% (95% IC 57-85%). La eficacia no pudo ser confirmada para personas con insuficiencia renal crónica, deficiencia de inmunoglobulina, linfoma Hodkin, leucemia y mieloma múltiple; no obstante, debido al número pequeño de este tipo de pacientes incluidos en el estudio, las mediciones probablemente no fueron adecuadas (151, 155).

Shapiro y colaboradores (155) demostraron una protección promedio de 56% para todos los pacientes adultos, pero al mirar los diferentes grupos se observó que los mayores de 65 años inmunocompetentes lograron una protección de hasta 80%; los pacientes inmunocompetentes de todas las edades, un promedio de 61%; y los inmunocomprometidos, una cifra de únicamente 21% (151, 156).

Prevención de la enfermedad no invasiva: previo a la introducción de la vacuna anti-pneumocócica, se realizaron estudios controlados en Sudáfrica en

mineros jóvenes en quienes se había detectado alta incidencia de neumonías neumocócica y bacteremia. Una vacuna polisacárida polivalente redujo la incidencia de neumonía diagnosticada radiológicamente. Para el caso de Estados Unidos, la mayoría de las neumonías neumocócicas en situaciones no epidémicas ocurren en personas mayores de 65 años de edad o crónicamente enfermas; en estas personas, sin embargo, no se ha podido demostrar eficacia similar a la observada en los mineros de Sudáfrica.

La mayor dificultad para la evaluación de estos estudios es que no existe un sistema específico y lo suficientemente sensible para confirmar el diagnóstico inequívoco de neumonía neumocócica no invasiva. La vacuna antipneumocócica no es eficaz para la prevención de enfermedades comunes del tracto respiratorio superior (151, 155).

Estudios de costo-eficiencia indican que la vacuna antipneumocócica polivalente es costo-eficiente y reduce o ahorra gastos en personas mayores de 65 años para la prevención de la enfermedad invasiva (bacteremia). Al compararla con otros métodos preventivos, la vacuna sale favorecida (151).

5.2.4 Vacuna anti-pneumocócica: recomendaciones para su uso

Se administra subcutánea o intramuscular en una dosis de 0.5 ml; puede ser administrada simultáneamente con la vacuna de la Influenza, separadas y en diferente brazo, sin aumento en los efectos colaterales o cambios en la inmunogenicidad. La vacuna anti-pneumocócica también puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas sin alterar su inmunogenicidad (151).

Personas inmunocompetentes: es costo-efectiva y protege contra la enfermedad invasiva a todas las personas inmunocompetentes mayores de dos años de edad.

Mayores de 65 años inmunocompetentes: todos deberían recibir esta vacuna, incluyendo personas previamente no vacunadas o que no han recibido la vacuna en los últimos cinco años. Si la persona desconoce su estado de vacunación debe ser vacunada.

Personas de 2 a 65 años con enfermedades crónicas: los pacientes con falla cardíaca congestiva,

TABLA 5.3

Grupos de vacunación anti-pneumocócica

1.	a. Personas inmunocompetentes 2-65 años: b. Inmunocompetentes mayores de 65 años	Recomendación A
2.	Personas de 2 a 65 años con enfermedades crónicas	Recomendación A
3.	Personas de 2 a 64 años de edad con asplenia funcional o atómica	Recomendación A
4.	Personas de 2 a 64 años de edad que viven en lugares o situaciones especiales	Recomendación C
5.	Personas inmunocomprometidas	Recomendación C

Personas inmunocompetentes: es costo-efectiva y protege contra la enfermedad invasiva a todas las personas inmunocompetentes mayores de 2 años de edad

cardiopatías dilatadas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica no asmática, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis hepática, y fístulas de líquido cefalorraquídeo, están en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y sus complicaciones. Las personas de 50 a 64 años de edad frecuentemente tienen factores de riesgo, ya que un buen porcentaje de ellas han desarrollado enfermedades crónicas; por ello deben ser vacunadas. A la edad de 50 años debe determinarse si existen factores de riesgo para enfermedad pneumocócica y proceder a su vacunación si están presentes. En la consulta de adolescentes de 12 años también debe evaluarse el estado de vacunación con el mismo propósito.

Personas de 2 a 64 años de edad con asplenia funcional o anatómica: los pacientes con enfermedad de células falciformes o esplenectomizados, deben ser vacunados. La profilaxis con antibióticos debe ser considerada en algunas circunstancias especiales. Cuando la esplenectomía es programada, se recomienda la vacuna anti-pneumocócica al menos dos semanas antes de la cirugía.

Personas de 2 a 64 años de edad que viven en lugares o situaciones especiales que los ponen en mayor riesgo de presentar infecciones pneumocócicas, como algunos grupos de nativos americanos y residentes en hogares para enfermos crónicos, debido a recientes epidemias reportadas en estos centros.

No hay evidencia de la necesidad de vacunar a los niños que asisten a jardines de pre-escolares o sala-cunas. La presencia de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, otitis media y sinusitis no implica la necesidad de utilizar la vacuna anti-pneumocócica.

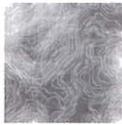
Personas inmunocomprometidas: están en alto riesgo de sufrir enfermedades pneumocócicas y sus complicaciones. A pesar de que la vacuna no es tan eficiente en este grupo de personas como lo es en personas inmunocompetentes, los potenciales beneficios y la seguridad de la vacuna justifican su utilización (151). Deben vacunarse inmunocomprometidos mayores de dos años, incluyendo VIH positivos, pacientes con linfoma, leucemia, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas, falla renal crónica, síndrome nefrótico, trasplante de órganos, trasplante de médula ósea, pacientes en quimioterapia y quienes reciben esteroide crónicamente. Si el estado previo de vacunación es desconocido, la persona deberá vacunarse. Las personas VIH positivas asintomáticas deben ser vacunadas lo más pronto posible después del diagnóstico; los niveles de infección por VIH se han observado transientemente elevados después de la vacunación en algunos estudios, pero no se han visto efectos colaterales o alteraciones en el curso de la enfermedad. Cuando la terapia anti-cáncer va a ser administrada, la vacunación deberá hacerse al menos dos semanas antes, puesto que debe evitarse la vacunación durante quimio o radioterapia (151).

Referencias

1. **American Thoracic Society.** 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. **Bartlett J, Breiman R, Mandell L, File T.** Guidelines from the infectious diseases society of America. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
3. **Niederman M, Mandell L, Anzueto A, Bass J, Broughton W, Campell G. et al.** ATS statement. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
4. **Bartlett J, Dowell S, Mandell L, File T, Musher D, Fine M.** Practice guidelines for the management of



- community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
5. **Mandell L, Marrie T, Grossman R, Chow A, Hyland R and 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.
 6. **Macfarlane J, Boswell T, Douglas G, Finch R, Holmes W, Honeybourne D, Lim W, Marriott R, Nathwani D, Saul D, Woodhead M, Wyatt J.** BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Supl IV): 1-65.
 7. **Huchon G, Woodhead M, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Chaberg T, Torres A.** ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-91.
 8. **Celis R, Molinos L, Torres A, Verano A, Zalacaim R.** Normativas SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 240-2463.
 9. **Hernández JL.** Consenso 2000 de la AMIMC. *Enf Infec y Micorbiol* 1999; 19: 301-17.
 10. **Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad.** Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 340-8.
 11. **Giraldo H, Caballero A, Arango C, Severiche D et al.** Neumonía adquirida en la comunidad: recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento. Sociedad Colombiana de Neumología. *Rev Colomb Neumol* 1995; 7: 104-9.
 12. **Álvarez CA, Cortés JA, Cuervo SI, Saavedra A.** Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ¿nuevas guías, nuevos cambios? *Infectio* 2002; 6: 122-32.
 13. **Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D.** Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110: 451-7.
 14. **Jaimes F, Martínez CE, Rosso F, Ruiz A.** Aplicación de guías ATS no modificaron características de pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos por neumonía grave. *Rev Colomb Neumol* 1998; 9:151-6.
 15. **Agudelo CI, Sanabria O, Ovalle M, Castañeda E et al.** Vigilancia por el laboratorio de Streptococcus pneumoniae, aislado de procesos invasores en niños menores de 5 años: Actualización de los datos 1994-2000. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2001; 7:97-112.
 16. **Instituto Nacional de Salud.** Informe quincenal epidemiológico nacional. Vigilancia por el laboratorio de Streptococcus pneumoniae aislado de procesos invasores en niños menores de 5 años: actualización de los datos 1994-1999. *Inf Quinc Epidemiol Nac* Vol. 5 N°9. Mayo 15. 2000.
 17. **Instituto Nacional de Salud. Informe quincenal epidemiológico nacional.** Vigilancia por el laboratorio de Streptococcus pneumoniae, aislado de los procesos invasores en niños menores de 5 años: actualización de los datos 1994-2000. *Inf Quinc Epidemiol Nac* Vol. 6 N° 7. Abril 15 de 2001.
 18. **Instituto Nacional de Salud.** Informe quincenal epidemiológico nacional. Vigilancia por el laboratorio de Streptococcus pneumoniae, aislado de los procesos invasores en población mayor de 5 años, 1998 - 2001. *Inf Quinc Epidemiol Nac* Vol. 7 N° 12. Junio 30 de 2002.
 19. **Hortal M et al.** Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in six Latin American countries: 1993-1999 surveillance. *Microbial Drug Resistance* 2001; 7: 391-401.
 20. **Leal A, Castañeda E.** Susceptibilidad antimicrobiana de Streptococcus pneumoniae colonizante de nasofaringe en niños colombianos con neumonía. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 1997; 1(4): 266-72.
 21. **Castañeda E et al.** Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Colombia: Presence of international epidemic clones. *Microbial Drug Resistance* 1998; 4: 233-9.
 22. **Vela MC et al.** Presence on international multiresistant clones of Streptococcus pneumoniae in Colombia. *Microbial Drug Resistance*. 2001; 7: 153-64.
 23. **CDC:** www.cdc.gov/ncidod/sars/
 24. **WHO:** www.who.int/csr/sars/
 25. **Postnatal growth and development of the lung.** In: The Normal lung. The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease. Murray John Ed 1986. W Saunders Company Second Edition. Page 23-59.
 26. **Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ.** Does this patient have community acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 78: 1440-5.
 27. **Estadísticas de MINSALUD, 1997.**
 28. **Estadísticas de la Secretaría de Salud de Bogotá, 1998.**
 29. **BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults.** *Thorax* 2001; 56(Supl IV): 1-65.
 30. **Marston BJ, Plouffe JF, File TM et al.** Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1709-18.
 31. **Pneumonia and influenza death rates-United States, 1979-1994** *MMWR* 1995; 44: 535-7.



32. **Chaparro C, Ortega H, Torres CA, Giraldo H.** Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Colomb Neumol* 1989; 1: 19-24.
33. **Rosso SF, Preafán P.** Validación del índice pronóstico específico de neumonía (índice de Fine) en Neumonía Adquirida en la Comunidad en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali-Colombia. *Rev Colomb Neumol* 1998; 10: 9-15.
34. **Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Muttha SS, Sankey SS, Weissfeld LA et al.** Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
35. **Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG et al.** Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985; 10: 204-10.
36. **Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.** Pautas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Colomb Neumol* 1995; 7: 104-113.
37. **ATS Board Directors.** Guidelines For Management of Adults with Community acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
38. **Woodhead M.** Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; 20 (suppl 36): 20s-27s.
39. **Halm EA, Teirstein AS.** Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 25:2039-45.
40. **Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A.** Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
41. **Lieberman D, Schlaeffer F Boldur I, et al.** Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: A one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179-84.
42. **Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M.** Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1998; 114: 1588-93.
43. **Ewig S, Torres A.** Severe Community acquired Pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 453-60.
44. **Morales GA, Rodríguez MM, Cepeda O, Contreras RD.** Neumonía adquirida en la comunidad. Descripción del perfil de 81 casos hospitalizados durante un período de 19 meses en un hospital general de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9(A): 228.
45. **Giraldo H, Dueñas R.** Neumonías en la Clínica Shaio de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1993; 5: 171.
46. **Robledo J, Sierra P, Bedoya F, Londoño A, Porras A, Lujan M, Correa N, Mejía GI, Realte T y Trujillo H.** Neumonía adquirida en la comunidad en adultos: Un estudio etiologico prospectivo con énfasis en el diagnóstico. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15: 7-14
47. **Agudelo CI, Díaz PL, Sanabria OM, Ovalle MV, Castañeda E.** Vigilancia por el laboratorio de *S. Pneumoniae* aislado en procesos invasores en población mayor de 5 años 1998-2001. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2002; 6.
48. **Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu VL.** 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.
49. **Niederman MS.** Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Med Clin N Amer* 2001; 85: 1493-509.
50. **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.
51. **Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN.** A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
52. **Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG.** Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Strepto-coccus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1399-408.
53. **Fine, MJ, Chowdhry T, Ketema A.** Outpatient management of community-acquired pneumonia. *Hospital Practice* 1998; 123-33.
54. **Metlay JP, Fine MJ.** Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138: 109-18.
55. **Skerrett SJ.** Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20(3): 531-48.
56. **Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W.** Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989; 7: 263-8.
57. **Bohte R, Hermans J, Van den Broek PJ.** Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J. Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 201-5.
58. **Ortqvist A.** Initial investigation and treatment of the patient with severe community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1994; 9:166-79.
59. **Levy M, Dromer F, Brion N et al.** Community-acquired pneumonia: importance of initial noninvasive bacteriologic and radiologic investigations. *Chest* 1988; 93: 43-8.



60. **Trevisani L, Putinati S, Sartori S et al.** The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1992; 86:174-5.
61. **Mutha S, Fine MJ.** Importance of the sputum gram stain in community-acquired pneumonia. *Int Med* 1993; 13:25-35.
62. **Murray PR, Washington JA II.** Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Proc* 1975; 50: 339-44.
63. **Fine MJ, Orloff JJ, Rihs JD et al.** Evaluation of housestaff physicians' preparation and interpretation of sputum Gram stains for community acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 89.
64. **Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr et al.** Sputum Gram's stain in community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *West J med* 1996; 165: 197-204.
65. **Neuhaus T, Ewig S.** Defining severe community-acquired pneumonia. *Medical Clinics of North America* 2001; 85(6): 1413-25.
66. **Gleckman R, DeVita J, Hibert D et al.** Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. *J Clin Microbiol* 1988; 26(5): 846-9.
67. **Cunha BA.** Severe Community-acquired pneumonia. *Critical Care Clinics* 1998; 14(1): 105-18.
68. **Katz DS, Leung AN.** Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 29(3): 549-62.
69. **Brow PD, Lerner SA.** Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295-302.
70. **Smith PR.** What diagnostic tests are needed for community acquired pneumonia? *Med Clin North Am* 2001; 85(6): 1381-95.
71. **Morales A.** Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9: 180-6.
72. **Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL.** For the Evidence-Based Working Group. Users' guides to the medical literature, III: How to use and article about the diagnostic test, A: are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271: 703-7.
73. **Arbo MDJ, Snyderman DR.** Influence of blood culture results on antibiotic choice in treatment of bacteremia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2641.
74. **Grayston JT, Aldous MB, Easton A et al.** Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. *J Infect Dis* 1993; 16: 741-9.
75. **Mehaan TP, Fine MJ, Krumholz HM et al.** Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080-4.
76. **Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T et al.** Comparative validation of prognostic rules for community acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999; 14: 370-5.
77. **Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA 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.
78. **Gordon GS, Throop D, Berberian L et al.** Validation of the therapeutic recommendations of the American Thoracic Society guidelines for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1996; 110: 55S.
79. **Suchyta MR, Dean NC, Narus S et al.** Impact of a practice guideline for community-acquired pneumonia in an outpatient setting. *Am J Med* 2001; 110: 306-9.
80. **Gleason PP, Meehan TP, Fine MJ et al.** Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562-72.
81. **Mundy LM, Oldach D, Awaerter PG et al.** Implications for macrolide treatment in community acquired pneumonia, the Hopkins CAP Team. *Chest* 1998; 113: 1201-6.
82. **Ortqvist A.** In-hospital management of adults who have community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 135-50.
83. **Vercken JB.** Randomized therapeutic trials of community-acquired lung diseases. Analysis of studies published between 1978 and 1988. *Rev Pneumol Clin* 1991; 47: 21-7.
84. **Finch R, Schurmann D, Collins O et al.** Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-54.
85. **Ortqvist A, Valtonen M, Cars O.** Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloxacin with roxithromycin. The Scandinavian Sparfloxacin Study Group. *Chest* 1996; 110: 1499-506.
86. **O'Doherty B, Dutchman DA, Pettit R.** Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (suppl. A): 73-81.
87. **Hoeffken G, Meyer HP, Winter J.** The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95: 553-64.
88. **Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA.** Cost-effectiveness of gatifloxacin vs. ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 1439-48.
89. **Quenzer RW, Pettit KG, Arnold RJ, Kaniecki DJ.** Pharmacoeconomic analysis of selected antibiotics in lower respiratory tract infection. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1027-36.
90. **Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW.** Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneu-

- monia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1938-43.
91. **Ortiz-Ruiz G, Caballero-López J, Friedland IR et al.** A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1076-83.
 92. **File TM Jr, Jacobs MR, Poole MD.** Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 235-47.
 93. **Gotfried MH, Dattani D, Riffer E.** A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24: 736-51.
 94. **Sokol WN Jr, Sullivan JG, Acampora MD.** A prospective, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release with trovafloxacin in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24: 605-15.
 95. **File TM Jr, Schlemmer B, Garau J.** Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 67-74.
 96. **Petitpretz P, Arvis P, Marel M.** Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185-95.
 97. **Moola S, Hagberg L, Churchyard GA.** A multicenter study of grepafloxacin and clarithromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1999; 116: 974-83.
 98. **Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ.** Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 549-54.
 99. **Ramírez J, Unowsky J, Talbot GH.** Sparfloxacin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1999; 21: 103-17.
 100. **Poirier R, Chardon H, Beraud A.** Efficacy and tolerability of pristinamycin vs amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of acute community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Rev Pneumol Clin* 1997; 53: 325-31.
 101. **Donowitz GR, Brandon ML, Salisbury JP.** Sparfloxacin versus cefaclor in the treatment of patients with community-acquired pneumonia: a randomized, double-masked, comparative, multicenter study. *Clin Ther* 1997; 19: 936-53.
 102. **Ragnar Norrby S.** Atypical pneumonia in the Nordic countries: aetiology and clinical results of a trial comparing fleroxacin and doxycycline. *Nordic Atypical Pneumonia Study Group. J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 499-508.
 103. **Higuera F, Hidalgo H, Feris J.** Comparison of oral Cefuroxime axetil and oral amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 555-64.
 104. **Lode H, Garau J, Grassi C.** Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and erythromycin. *Eur Respir J* 1995; 8: 1999-2007.
 105. **Liippo K, Tala E, Puolijoki H.** A comparative study of dirithromycin and erythromycin in bacterial pneumonia. *J Infect* 1994; 28: 131-9.
 106. **Neu HC, Chick TW.** Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. *Chest* 1993; 104: 1393-9.
 107. **Carbón C, Leophonte P, Petitpretz P.** Efficacy and safety of temafloxacin versus those of amoxicillin in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 833-9.
 108. **Weber DJ, Calderwood SB, Karchmer AW.** Ampicillin versus cefamandole as initial therapy for community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 876-82.
 109. **Anderson G, Esmonde TS, Coles S.** A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl A): 117-24.
 110. **Chien SM, Pichotta P, Siepman N.** Treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. *Canada-Sweden Clarithromycin-Pneumonia Study Group. Chest* 1993; 103: 697-701.
 111. **Aubier M, Verster R, Regamey C.** Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Sparfloxacin European Study Group. Clin Infect Dis* 1998; 26: 1312-20.
 112. **Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al.** Resistance to Levofloxacin and Failure of Treatment of Pneumococcal Pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346(10): 747-50.
 113. **Ferraro MJ, Brown S, Harding I.** Prevalence of fluoroquinolone resistance amongst *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States during the winter of 2000-01. *Abstract C2-650. Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California.*



114. **Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Schultze-Werninghaus, Torres A.** Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia. How important is drug resistance? *Med Clin North Am* 2001; 85: 1367-79.
115. **Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al.** Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.
116. **Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE, and the Canadian Bacterial Surveillance Network.** Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-9.
117. **Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg P et al.** Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae in United States since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 680-8.
118. **Kays MB, Smith DW, Wack ME, Denys GA.** Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolonresistant Streptococcus pneumoniae. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 395-9.
119. **Schentag JJ.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic predictors of antimicrobial efficacy: moxifloxacin and Streptococcus pneumoniae. *J Chemother* 2002; 14 (Suppl 2): 13-21.
120. **Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA.** What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 1): S39-S46.
121. **File TM Jr, Schlemmer B, Garau J, Cupo M, Young C;** 049 Clinical Study Group. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(5): 735.
122. **Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL.** Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39(6): 2206-12.
123. **Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, Kim EC.** Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5): 1481-91.
124. **Villegas MV, Adriana C, Kelkar S, Quinn JP, Schroeder L.** CTX-M class b-lactamases among extended-spectrum b-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli isolates from Colombian Hospitals. In: Abstracts of the 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Chicago, Illinois; October 24-27 2002; Abstract 102. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; 2002.
125. **Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM.** Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996; 23(1): 118-24.
126. **Rahal JJ, Urban C, Horn D et al.** Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA* 1998; 280: 1233-7.
127. **Johnson JL, Hirsch CS.** Aspiration pneumonia. Recognizing and managing a potentially growing disorder. *Postgrad Med* 2003; 113(3): 99-102, 105-6, 111-2.
128. **Marik PE.** Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 665-671.
129. **Dreyfuss D, Mier L, Finucane TE, Christmas C, Campbell-Taylor I, Marik P.** Aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1868-70.
130. **Mier L, Dreyfuss D, Darchy B et al.** Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993; 19: 279-84.
131. **Ramírez J.** Hospital Discharge. In: Ramírez J Ed: Community-acquired pneumonia a plan for implementing national guidelines at the local hospital level. Lipincott Williams and Wilkins Philadelphia. 2003 pag 35-42.
132. **Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW et al.** Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2449-54.
133. **Rhew DC, Tu GS, Ofman J et al.** Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 722-7.
134. **Ortqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B.** Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97: 576-82.
135. **Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH.** Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1322-6.
136. **Mason CM, Nelson S.** Pulmonary host defenses. Implications for therapy. *Clin Chest Med* 1999; 20(3): 475-88.
137. **Influenza: Recent Developments.** American College of Chest Physicians. www.chestnet.org/education/online/pccu/vol15/lesson07.php.
138. **Prevention and Control of Influenza.** Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMRWR Recommendations and Reports. April 12, 2002 /51(RR03); 1-31.

139. **Couch R.** Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343(24): 1778-87.
140. **Nichol KL, Lind A, Margolis KL et al.** Effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-93.
141. **Campbell DS, Rumley MH.** Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 408-14.
142. **Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al.** Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655-63.
143. **Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E.** Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-7.
144. **Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P.** Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145:445-8.
145. **Riddough MA, Sisk JE, Bell JC.** Influenza vaccination: cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983; 249: 3189-95.
146. **Nichol KL.** Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 749-59.
147. **Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC.** Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981; 304: 1557-61.
148. **Centers for disease control and prevention.** Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1977; 46 (No.RR-8).
149. **Pneumococcal vaccines.** WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74(23): 177-83.
150. **Musher DM, Luchi M.** Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis* 1990; 161: 728-35.
151. **Swartz MN.** Attacking the pneumococcus - a hundred years' war. *N Engl J Med* 2002; 346(10): 722.
152. **Ammann AJ, Addiego K,** Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977; 297: 897-900.
153. **Rodríguez-Barradas MC, Musher DM.** Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165: 553-6.
154. **Butler JC, Breiman RF.** Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826-31.
155. **Shapiro ED, Berg AT et al.** The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60.
156. **Farr BM, Johnson BL et al.** Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case control study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2336-40.