



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Adriana Lama  
López

Tesis doctoral

Manejo de la neumonía adquirida  
en la comunidad de bajo riesgo en  
la práctica clínica diaria: ¿seguimos  
las directrices basadas en la  
evidencia o prevalece el juicio  
clínico del médico?

Santiago de Compostela, 2023





## TESIS DE DOCTORADO

MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DE BAJO  
RIESGO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA: ¿SEGUIMOS LAS  
DIRECTRICES BASADAS EN LA EVIDENCIA O PREVALECE EL JUICIO  
CLÍNICO DEL MÉDICO?

Adriana Lama López

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE  
COMPOSTELA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2023





## Declaración de la autora de la Tesis

### **Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo en la práctica clínica diaria: ¿seguimos las directrices basadas en la evidencia o prevalece el juicio clínico del médico**

**Dña. Adriana Lama López**

Presento mi tesis siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1. La Tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2. En su caso, en la Tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. La Tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4. Confirmando que la Tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, enero de 2023

Fdo. Adriana Lama López



## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo en la práctica clínica diaria: ¿seguimos las directrices basadas en la evidencia o prevalece el juicio clínico del médico?

D. Luis Valdés Cuadrado, Doctor en Medicina, Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, como director,

HACE CONSTAR que la presente Tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Adriana Lama López, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley/2015

En Santiago de Compostela, enero de 2023

Fdo. Luis Valdés Cuadrado



## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo en la práctica clínica diaria: ¿seguimos las directrices basadas en la evidencia o prevalece el juicio clínico del médico?

D. Francisco Gude Sampedro, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de la Universidad de Santiago de Compostela y Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Epidemiología Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, como director,

HACE CONSTAR que la presente Tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Adriana Lama López, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley/2015

En Santiago de Compostela, enero de 2023

Fdo. Francisco Gude Sampedro



## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo en la práctica clínica diaria: ¿seguimos las directrices basadas en la evidencia o prevalece el juicio clínico del médico?

D. Jose Martín Carreira Villamor, Doctor en Medicina, Profesor Titular del área de Radiología y Medicina física de la Universidad de Santiago de Compostela y Facultativo Especialista de Área de servicio de Radiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago , como tutor,

HACE CONSTAR que la presente Tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Adriana Lama López, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley/2015

En Santiago de Compostela, enero de 2023

Fdo. Jose Martín Carreira Villamor

**A mis padres,**



**La duda es la madre de la invención  
(Galileo Galilei)**



## **AGRADECIMIENTOS**



**Quiero manifestar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este trabajo:**

- Al Dr. Luis Valdés Cuadrado, director de esta tesis y mi jefe, por haberme animado, ya durante la residencia, a emprender este proyecto con ilusión. Por su enorme paciencia, permanente disponibilidad, conocimiento y tiempo invertido, sin lo cual esto no hubiera sido posible.
- Al Dr. Francisco Gude Sampedro, codirector y magnífico estadista, por su dedicación siempre entusiasta, que nos ayudó en el análisis de datos además de aportar interesantes ideas a la investigación.
- A mis compañeros del servicio de Neumología por el trabajo en equipo y por contribuir a mi formación con cariño y constancia. En particular, a Lucía por su compañía y apoyo durante interminables tardes de trabajo en el hospital; y especialmente a Nuria, no es compañera, es amiga, por compartir y afrontar conmigo frustraciones y alegrías que nos han llevado a ambas a buen puerto.
- A mis compañeras de facultad, Andrea, María de Uña, Inés y María Sarria; en Santiago emprendimos el camino de la medicina y una amistad que nos acompañará siempre.
- A mi familia, a mis abuelos Maribel, Mercedes y José y a mi tía Fina que me acompañaron y guiaron desde la infancia. A mi hermana, compañera de batallas y madre de mis dos personas favoritas, siempre estás ahí. En especial, a mis padres, los que me han hecho, con un gran esfuerzo, el camino más fácil y al mismo tiempo me han enseñado que es con ese esfuerzo y sacrificio con el que se consiguen las cosas importantes.
- A mi otra familia, la que se elige, a Tura por su amor y apoyo constante, y a mis amigos que inconscientemente con su alegría y afecto han contribuido enormemente.



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**AIC**, Criterio de Información de Akaike

**ATS**, American Thoracic Society

**AUC**, área bajo la curva

**BAL**, lavado broncoalveolar

**BAS**, broncoaspirado

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre

**CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea

**CRB-65**, Confusion, Respiratory rate, systolic Blood pressure y edad  $\geq 65$

**CURB**, confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial -blood pressure-

**CURB-65**, *acrónimo de Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, systolic Blood pressure y edad  $\geq 65$*

**CV**, cavitación en la radiografía de tórax

**DE**, desviación estándar

**DP**, derrame pleural

**ECV**, Eventos Cardiovasculares

**EPOC**, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**ERC**, enfermedad respiratoria crónica

**FC**, frecuencia cardiaca

**FDA**, *Food and Drug Administration*

**FGF**, factor de crecimiento de fibroblastos

**FR**, frecuencia respiratoria

**FRCV**, factor de riesgo cardiovascular

**GPC**, guías de práctica clínica

**IC**, intervalo de confianza

**IDSA**, Infectious Disease Society of America

**IL**, interleucina

**IQR**, rango intercuartílico

**Km**, kilómetros

**LP**, linfopenia

**LR +**, razón de probabilidad positiva

**LR-**, razón de probabilidad negativa

**ML**, condensación multilobar en la radiografía de tórax

**NAC** Neumonía adquirida en la comunidad

**NEWS**, National Early Warning Score

**OMS**, Organización Mundial de la Salud

**OR**, Odds ratio

**PB**, probabilidad

**PCR**, proteína C reactiva

**PCR**, reacción en cadena de polimerasa en tiempo real

**PCT**, procalcitonina

**PES**, acrónimo de *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productora de betalactamasa de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

**PORT**, Pneumonia Patient Outcomes Research Team

**PSI**, Pneumonia Severity Index

**PT**, puntuación total

**Pts**, puntos

**q-SOFA**, *quick-Sequential Organ Failure Assessment*

**Ref**, grupo de referencia

**RR**, Riesgo relativo

**SAMR**, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

**SaO<sub>2</sub>**, saturación arterial de oxígeno

**SCAP**, *The Severe Community-Acquired Pneumonia*

**SDRA**, síndrome de dificultad respiratoria aguda

**SEPAR**, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**SIADH**, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

**SMART-COP**, *systolic blood pressure, multilobar infiltrates, albumin, respiratory rate, tachycardia, confusion, oxygen* y pH

**TAs**, tensión arterial sistólica

**UBE**, Unidad de Bebida Estándar

**UCI**, Unidad de Cuidados Intensivos

**UCRI**, Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios

**VIH**, virus de la inmunodeficiencia humana

**VMNI**, ventilación mecánica no invasiva



# ÍNDICE

## Resumen

### Resumo

### Abstract

## Introducción

1. Preámbulo
2. Concepto y patogenia de la neumonía adquirida en la comunidad
3. Epidemiología e impacto sanitario de la NAC
4. Manejo de los pacientes con NAC y necesidad de una adecuada evaluación de la gravedad
5. Herramientas de valoración pronóstica
  - 5.1. Escalas pronósticas
    - 5.1.1. Pneumonia Severity Index (PSI): fortalezas y limitaciones
      - 5.1.1.1. Fortalezas
      - 5.1.1.2. Limitaciones
    - 5.1.2. CURB-65 y CRB-65
      - 5.1.2.1. Fortalezas
      - 5.1.2.2. Limitaciones
    - 5.1.3. Escalas de predicción de ingreso en Unidad de críticos (UCI)
    - 5.1.4. Discrepancias entre el criterio clínico y la puntuación de las escalas de predicción en el manejo de la NAC de bajo riesgo
  - 5.2. Biomarcadores
    - 5.2.1. Utilidad de los biomarcadores en el diagnóstico de NAC
    - 5.2.2. Utilidad de los biomarcadores como marcadores pronósticos
    - 5.2.3. Utilidad de los biomarcadores para reducir el tiempo de antibioterapia
6. Tratamiento de la NAC
  - 6.1. Tratamiento antibiótico ambulatorio
  - 6.2. Tratamiento antibiótico de los pacientes con NAC que requieren hospitalización
  - 6.3. Nuevos tratamientos antibióticos en NAC
  - 6.4. Duración del tratamiento antibiótico
  - 6.5. Tratamiento de la NAC por Influenza
  - 6.6. Uso de corticosteroides en la NAC
7. Impacto de la adherencia a las Guías de práctica clínica en la NAC

## Justificación, hipótesis y objetivos

## Material y Métodos

## Resultados

## Discusión

## Conclusiones

## Aplicabilidad

## Referencias

## Anexo 1

## Anexo 2

## Anexo 3



## RESUMEN

**Introducción.** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) supone un problema de salud relevante debido a su alta incidencia, la importante morbimortalidad asociada y el gasto sanitario, del que más de la mitad se emplea en la atención hospitalaria. Las escalas pronósticas de gravedad ayudan a estimar de forma objetiva su gravedad. A pesar de que las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan su uso sistemático y apoyan el manejo ambulatorio de los clasificados como de bajo riesgo, su cumplimentación es errática y un elevado porcentaje de pacientes, siguen hospitalizándose.

**Objetivos.** Los objetivos principales son conocer si la decisión de ingreso se basa en una escala de gravedad validada; determinar qué factores influyen en la decisión de hospitalizar a los pacientes con NAC de bajo riesgo; determinar si es posible predecir qué pacientes se hospitalizarán; valorar si se siguen las recomendaciones de las GPC en el tratamiento de las NAC de bajo riesgo; verificar el estudio etiológico de las NAC y analizar las repercusiones de la no adherencia a las GPC sobre la evolución y pronóstico de los pacientes. Los objetivos secundarios son determinar qué características y factores de los pacientes con una NAC de bajo riesgo ingresados pueden detectar un curso clínico desfavorable. Analizar la relevancia de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y comorbilidades cardíacas sobre las NAC y si, tras esta, se desarrollan complicaciones cardiovasculares.

**Material y Métodos.** Análisis observacional prospectivo de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de NAC (clases I-III del PSI) hospitalizados o atendidos en la consulta monográfica de neumonías derivados desde el servicio de Urgencias.

Los pacientes se clasificaron en los 5 grupos de riesgo del PSI y se seleccionaron los pertenecientes a las clases I-III. Estos, a su vez, se dividieron en 2 grupos, los hospitalizados (definidos como casos) y los tratados ambulatoriamente (no ingresados,

definidos como controles). Se construyeron dos modelos predictivos de regresión logística multivariante para predecir la decisión de hospitalizar al paciente y la mala evolución del enfermo.

**Resultados.** La gravedad de la NAC solamente se estableció en 250 pacientes (20,7%). Esto supone que la selección del lugar de tratamiento dependió, en gran medida, de la experiencia del médico. Los factores que influyeron para la hospitalización a partir de las cuales se construyó un modelo que predijo bien que pacientes ingresarían o no (AUC 0,876; 95%CI: 0,855-0,897) fueron la edad, antecedentes de fumador, padecer una enfermedad respiratoria crónica, frecuencias respiratoria y cardiaca  $>30$  rpm y 120 lpm, respectivamente, tensión arterial sistólica  $<90$  mmHg, insuficiencia respiratoria, o determinadas alteraciones analíticas [BUN  $>30$  mg/dL, linfopenia  $<700$  cel/mm<sup>3</sup>], o radiológicas [infiltrados multilobares, cavitación o derrame pleural].

El 70,6% de los pacientes recibieron una pauta antimicrobiana adherente a las GPC; un 14,7% (17,9% de los hospitalizados y 8,2% de los ambulatorios) recibieron corticoesteroides por la NAC y al 43,2% con diagnóstico confirmado de influenza (38/88), no se administró Oseltamivir. La no adherencia antimicrobiana en los hospitalizados supuso un aumento significativo de la estancia media, del número de ingresos en la UCI y un mayor número de fracasos terapéuticos. El diagnóstico etiológico se estableció en el 26,6% de los casos [321/1208; 34,4% en los hospitalizados (277/806)]. Un 15% de los ingresados (121/806) presentaron complicaciones, lo que supuso una estancia media significativamente más elevada (5,5 vs 9,4 días;  $p < 0,001$ ). El modelo para predecir qué pacientes tenían más probabilidades de presentar alguna complicación, obtuvo un pobre rendimiento [AUC 0,648; IC95%: 0,603-0,693].

En los enfermos con algún factor de riesgo cardiovascular no se observaron mayores complicaciones que en los que no los tenían. El 16,7% (110/749) de los pacientes ingresados y el 12,3% (38/337) de los tratados ambulatoriamente presentaron complicaciones cardiovasculares al cabo de 2 años de seguimiento.

**Conclusiones.** Las escalas de gravedad para detectar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC, raramente se aplican. En nuestro hospital, la decisión de hospitalización suele basarse en el juicio clínico del médico que se apoya en los resultados anómalos de algunas pruebas complementarias (analíticas y radiológicas) y en determinados signos de deterioro clínico. Existe margen de mejora a la hora de cumplir las pautas de tratamiento recomendadas por las GPC (antibiótica, administración de corticoesteroides y administración de antivirales), lo que mejoraría la calidad de la atención. Para facilitar el manejo de las neumonías sería conveniente realizar más estudios microbiológicos y disponer de métodos de diagnóstico moleculares más específicos que permitan identificar simultáneamente múltiples patógenos. Los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o con comorbilidades cardíacas antes de la neumonía, no presentaron una estancia hospitalaria más prolongada, no tuvieron más ingresos en la unidad de cuidados intensivos, ni mayor mortalidad. Tras 2 años de seguimiento, casi un 15% de los pacientes presentaron complicaciones cardiovasculares, con mayor frecuencia en los hospitalizados.



## RESUMO

**Introdución.** A neumonía adquirida na comunidade (NAC) é un problema de saúde relevante pola súa alta incidencia, a importante morbimortalidade asociada e o gasto sanitario, do que máis da metade destínase á atención hospitalaria. As escalas pronósticas de gravidade axudan a estimar obxectivamente a súa gravidade. A pesar de que as guías de práctica clínica (GPC) recomendan o seu uso sistemático e apoian o manexo ambulatorio dos clasificados como de baixo risco, a súa realización é errática e unha alta porcentaxe de doentes continúan hospitalizando.

**Obxectivos.** Os obxectivos principais son coñecer se a decisión de ingreso se basea nunha escala de gravidade validada; determinar que factores inflúen na decisión de hospitalizar doentes con NAC de baixo risco; determinar se é posible prever que doentes serán hospitalizados; avaliar se se seguen as recomendacións das GPC no tratamento da NAC de baixo risco; verificar o estudo etiolóxico da PAC e analizar as repercusións da non adhesión ás GPC na evolución e prognóstico dos doentes. Os obxectivos secundarios son determinar que características e factores dos doentes hospitalizados con NAC de baixo risco poden detectar un curso clínico desfavorable. Analizar a relevancia da presenza de factores de risco cardiovascular e comorbilidades cardíacas na NAC e se, despois desta, se desenvolven complicacións cardiovasculares.

**Material e métodos.** Análise observacional prospectiva de doentes maiores de 18 anos con diagnóstico de NAC (PSI clases I-III) hospitalizados ou atendidos na consulta monográfica de neumonía derivados dende o serizo de Urgencias. Os doentes clasificáronse nos 5 grupos de risco do PSI e seleccionáronse os pertencentes ás clases I-III. Estes, pola súa banda, dividíronse en 2 grupos, os hospitalizados (definidos como casos) e os atendidos ambulatoriamente (non ingresados, definidos como controis).

Construíronse dous modelos predictivos de regresión loxística multivariada para predecir a decisión de hospitalizar ao doente e a mala evolución do enfermo.

**Resultados.** A gravidade da NAC só se estableceu en 250 doentes (20,7%). Isto significa que a selección do lugar de tratamento dependía, en gran medida, da experiencia do médico. Os factores que influíron na hospitalización, a partir do cal se construíu un modelo que predicía ben que doentes ingresarían ou non (AUC 0,876; IC 95%: 0,855-0,897) foron a idade, o antecedente de fumador, padecer unha enfermidade respiratoria crónica, frecuencia respiratoria e frecuencia cardíaca >30 rpm e 120 lpm, respectivamente, presión arterial sistólica <90 mmHg, insuficiencia respiratoria ou certas alteracións analíticas [BUN >30 mg/dL, linfopenia <700 células/mm<sup>3</sup>] ou radiolóxicas [infiltrados multilobares, cavitación ou derrame pleural].

O 70,6% dos pacientes recibiu un réxime antimicrobiano adherido ás GPC; O 14,7% (17,9% dos hospitalizados e 8,2% dos ambulatorios) recibiu corticoides para a NAC e o 43,2% cun diagnóstico confirmado de gripe (38/88), non se administrou oseltamivir. A non adherencia aos antimicrobianos en doentes hospitalizados provocou un aumento significativo da estancia media, do número de ingresos na UCI e un maior número de fracasos terapéuticos. O diagnóstico etiolóxico estableceuse no 26,6% dos casos [321/1208; 34,4% nos hospitalizados (277/806)]. O 15% dos ingresados (121/806) presentaron complicacións, o que supuxo unha estancia media significativamente máis longa (5,5 vs 9,4 días; p <0,001). O modelo para predicir que doentes tiñan máis probabilidades de presentar unha complicación tivo un rendemento pobre [AUC 0,648; IC 95%: 0,603-0,693].

Nos doentes con algún factor de risco cardiovascular non se observaron complicacións maiores que nos que non os tiñan. O 16,7% (110/749) dos doentes hospitalizados e o 12,3% (38/337) dos ambulatorios presentaron complicacións cardiovasculares tras 2 anos de seguimento.



**Conclusións.** As escalas de gravidade para detectar a probabilidade de morte dun doente con NAC raramente se aplican. No noso hospital, a decisión de hospitalizar adoita estar baseada no criterio clínico do médico, que se apoia nos resultados anormais

dalgunhas probas complementarias (analíticas e radiolóxicas) e certos signos de deterioro clínico. Hai marxe de mellora á hora de cumprir as pautas de tratamento recomendadas polas GPC (antibióticos, administración de corticoides e administración de antivirais), o que melloraría a calidade asistencial. Para facilitar o manexo da neumonía, sería conveniente realizar máis estudos microbiolóxicos e contar con métodos de diagnóstico molecular máis específicos que permitan a identificación simultánea de múltiples patóxenos. Os doentes con factores de risco cardiovascular ou comorbilidades cardíacas antes da neumonía non presentaron unha estancia hospitalaria máis longa, non tiveron máis ingresos en unidades de coidados intensivos nin maior mortalidade. Tras 2 anos de seguimento, case o 15% dos doentes presentaban complicacións cardiovasculares, con maior frecuencia nos hospitalizados.



## **ABSTRACT**

**Introduction.** Community-acquired pneumonia (CAP) is a relevant health problem due to its high incidence, significant associated morbidity and mortality, and health spending, of which more than half is spent on hospital care. Prognostic severity scales help to objectively estimate its severity. Despite the fact that the clinical practice guidelines (CPG) recommend their systematic use and support the outpatient management of those classified as low risk, their completion is erratic and a high percentage of patients continue to be hospitalized.

**Objectives.** The main objectives are to find out if the admission decision is based on a validated severity scale; determine what factors influence the decision to hospitalize patients with low-risk CAP; determine if it is possible to predict which patients will be hospitalized; assess whether the recommendations of the CPGs are followed in the treatment of low-risk CAP; verify the etiological study of CAP and analyze the repercussions of non-adherence to the CPGs on the evolution and prognosis of patients. Secondary objectives are to determine which characteristics and factors of hospitalized patients with low-risk CAP may detect an unfavorable clinical course. To analyze the relevance of the presence of cardiovascular risk factors and cardiac comorbidities on CAP and if, after it, cardiovascular complications develop.

**Material and methods.** Prospective observational analysis of patients over 18 years of age with a diagnosis of CAP (PSI classes I-III) hospitalized or seen in the specialized pneumonia clinic referred from the Emergency Department.

Patients were classified into the 5 PSI risk groups and those belonging to classes I-III were selected. These, in turn, were divided into 2 groups, those hospitalized (defined as cases) and those treated on an outpatient basis (not admitted, defined as controls). Two predictive multivariate logistic regression models were built to predict the decision to hospitalize the patient and the poor evolution of the patient.

**Results.** The severity of CAP was only established in 250 patients (20.7%). This means that the selection of the place of treatment depended, to a great extent, on the experience of the doctor. The factors that influenced hospitalization, from which a model was constructed that predicted well which patients would or would not be admitted (AUC 0.876; 95%CI: 0.855-0.897) were age, history of smoking, suffering from a chronic respiratory disease, respiratory and heart rates >30 rpm and 120 bpm, respectively, systolic blood pressure <90 mmHg, respiratory failure, or certain laboratory abnormalities [BUN >30 mg/dL, lymphopenia <700 cells/mm<sup>3</sup>], or radiological [multilobar infiltrates, cavitation or pleural effusion].

70.6% of the patients received an antimicrobial regimen adhering to the CPGs; 14.7% (17.9% of those hospitalized and 8.2% of outpatients) received corticosteroids for CAP and 43.2% with a confirmed diagnosis of influenza (38/88), Oseltamivir was not administered. Antimicrobial non-adherence in hospitalized patients led to a significant increase in the average stay, the number of admissions to the ICU, and a greater number of therapeutic failures. The etiological diagnosis was established in 26.6% of the cases [321/1208; 34.4% in those hospitalized (277/806)]. 15% of those admitted (121/806) presented complications, which meant a significantly longer mean stay (5.5 vs 9.4 days;  $p < 0.001$ ). The model to predict which patients were more likely to present a complication had a poor performance [AUC 0.648; 95% CI: 0.603-0.693].

In the patients with some cardiovascular risk factor, no greater complications were observed than in those who did not. 16.7% (110/749) of the hospitalized patients and 12.3% (38/337) of the outpatients presented cardiovascular complications after 2 years of follow-up.

**Conclusions.** The severity scales to detect the probability of death of a patient with CAP are rarely applied. In our hospital, the decision to hospitalize is usually based on the clinical judgment of the doctor, which is supported by the abnormal results of some complementary tests (analytical and radiological) and certain signs of clinical

deterioration. There is room for improvement when it comes to complying with the treatment guidelines recommended by the CPGs (antibiotics, administration of corticosteroids and administration of antivirals), which would improve the quality of care. To facilitate the management of pneumonia, it would be convenient to carry out more microbiological studies and have more specific molecular diagnostic methods that allow the simultaneous identification of multiple pathogens. Patients with cardiovascular risk factors or cardiac comorbidities before the pneumonia did not present a longer hospital stay, did not have more intensive care unit admissions, or higher mortality. After 2 years of follow-up, almost 15% of the patients presented cardiovascular complications, more frequently in hospitalized patients.



# **INTRODUCCIÓN**



# INTRODUCCIÓN

## 1. Preámbulo

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un problema de salud a nivel mundial debido a su alta incidencia, la gran morbimortalidad a corto y largo plazo en cualquier grupo de edad, y al importante gasto sanitario que conlleva<sup>1-4</sup>.

Estudios poblacionales llevados a cabo estiman que la incidencia anual de las NAC oscila entre los 2-5 adultos por 1000 habitantes<sup>5</sup>, aumenta de forma exponencial con la edad (llega a triplicarse en los mayores 65 años)<sup>6</sup> y es más frecuente en varones y en pacientes con enfermedades crónicas concomitantes, principalmente hepáticas, cardiovasculares, respiratorias, neurológicas y diabetes. Por último, también se ha observado una mayor incidencia ante determinados estilos de vida como el tabaquismo o el alcoholismo<sup>7</sup>. El gasto sanitario de esta enfermedad conlleva un alto impacto económico. En Europa, los costes asociados a la NAC se calculan en aproximadamente 10.100 millones de € de los cuales, más de la mitad, se asocian a cuidados hospitalario<sup>3-4</sup>.

La NAC constituye una de las primeras causas de muerte por infección a nivel mundial y es la principal causa de hospitalización por enfermedades infecciosas en Europa. Estudios actuales demuestran que la morbimortalidad asociada a la neumonía no se limita únicamente al proceso agudo, sino que se prolonga en el tiempo, persistiendo tras el alta hospitalaria y hasta años después<sup>8</sup>. Existe una gran heterogeneidad entre los distintos estudios que publican datos de mortalidad en la NAC, pero, a pesar de ello, la evidencia actual muestra una lenta, aunque progresiva reducción de la tasa de mortalidad. Este descenso se le atribuye al diagnóstico precoz, la administración temprana del antibiótico (en las primeras 4 h) y la adecuada evaluación de la gravedad apoyada por las escalas pronósticas<sup>9-10</sup>. Un retraso en la identificación de la gravedad

y/o una infraestimación del riesgo y, en consecuencia, unos cuidados subóptimos o tardíos, se asocian a un peor pronóstico y a un incremento de la mortalidad<sup>11</sup>.

Dónde tratar a los pacientes con NAC (en el hospital o en el domicilio) probablemente sea una de las decisiones más relevantes en su manejo, con un notable impacto, tanto en el pronóstico como en los costes sanitarios que conlleva. La evidencia muestra una gran variabilidad en el manejo de los pacientes con NAC entre los distintos países, centros o, incluso, entre servicios de un mismo hospital. Esto constituye una de las razones que explican las grandes diferencias en las tasas de ingreso. Los estudios sugieren una tendencia de los clínicos a sobreestimar la gravedad, lo que lleva a la hospitalización de pacientes de bajo riesgo que podrían tratarse ambulatoriamente, aumentando, así, el gasto sanitario.

Esta variabilidad ha llevado al desarrollo de herramientas que ayudan a estimar de forma objetiva la gravedad de la NAC, facilitando así la toma de decisiones. Estas herramientas son las denominadas escalas pronósticas de gravedad, cuya implementación recomiendan todas las guías de práctica clínica. Las escalas más ampliamente validadas en la NAC para decidir si un paciente puede manejarse ambulatoriamente o, por el contrario, debe ingresar son, el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y el CURB-65 (CRB-65 en el ámbito extrahospitalario). Además, también se utilizan los criterios menores y mayores de la *American Thoracic Society* (ATS) y de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) del 2007 para decidir si el ingreso debe hacerse en una planta convencional, o es necesario que los cuidados se presten en una unidad de cuidados intensivos<sup>5</sup>. La evidencia demuestra que el uso sistemático de estas escalas mejora la atención de los paciente con NAC y reduce la tasa de ingresos de pacientes de bajo riesgo, sin incrementar la mortalidad<sup>11,12</sup>.

en el PSI y vayan a influir en la decisión de si un paciente con NAC necesita ingresar o puede tratarse ambulatoriamente.

Existen pocos estudios que hayan valorado qué diferencias existen entre los pacientes PSI I-III que ingresan y los que se decide tratar ambulatoriamente, y menos aún que hayan analizado las peculiaridades de los pacientes de bajo riesgo que presentan un curso evolutivo desfavorable, no esperado inicialmente por su clase de riesgo, respecto a los que evolucionan adecuadamente durante la hospitalización. Realizar un análisis detallado de estos aspectos nos permitiría, en primer lugar, identificar las razones, o factores, que llevan a decidir el ingreso (para posteriormente trabajar sobre ellas y tratar de mejorar la eficiencia de los recursos sanitarios) y, en segundo lugar, diagnosticar precozmente a los pacientes con riesgo de mala evolución, a pesar de ser clasificados como de bajo riesgo por las escalas.

## **2. Concepto y patogenia de la neumonía adquirida en la comunidad**

La NAC es un tipo de infección aguda de las vías respiratorias inferiores que se produce en individuos inmunocompetentes en el ámbito extrahospitalario. El resultado de la infección está determinado por el nivel en el que la inmunidad protege y la inflamación resultante de esta, es dañina<sup>13</sup>.

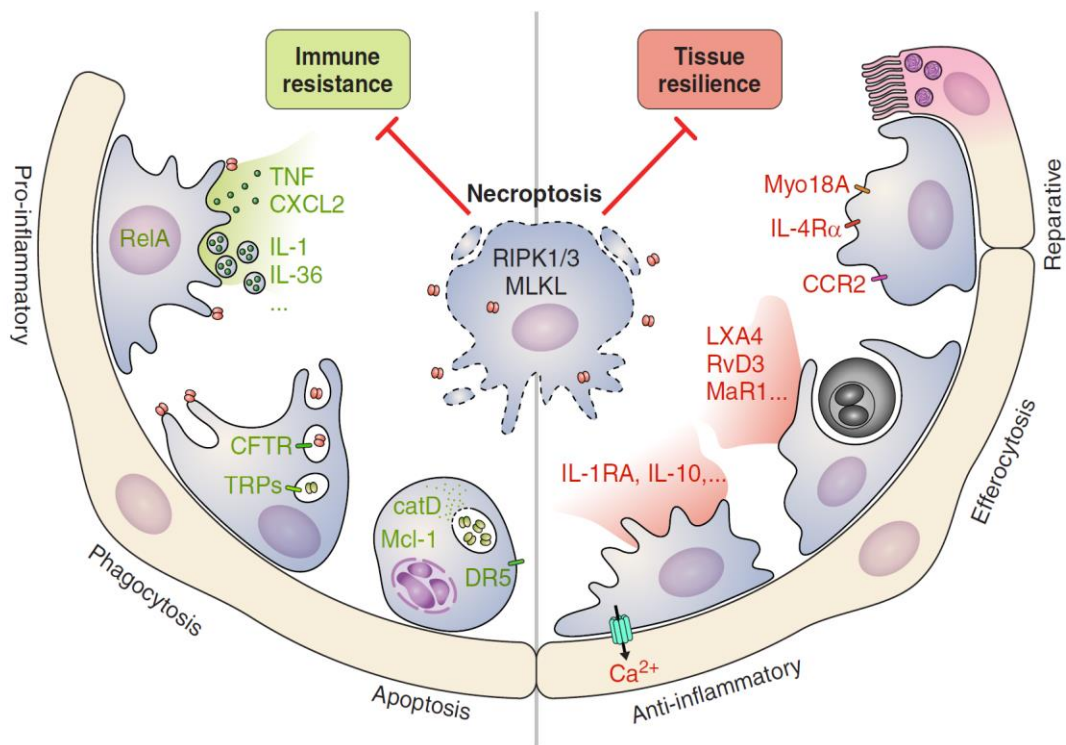
El principal mecanismo productor de NAC es la microaspiración de gérmenes que se encuentran colonizando la orofarínge. Las vías aéreas superiores, y la bucofaringe en particular, están colonizados por microorganismos denominados flora normal. La microaspiración de estos patógenos es algo habitual, pero normalmente estos gérmenes los neutralizan rápidamente los mecanismos de defensa innata y adquirida del huésped.

La neumonía se produce cuando dichos mecanismos están comprometidos, la aspiración conduce a un gran inóculo de gérmenes que supera las defensas del huésped, se

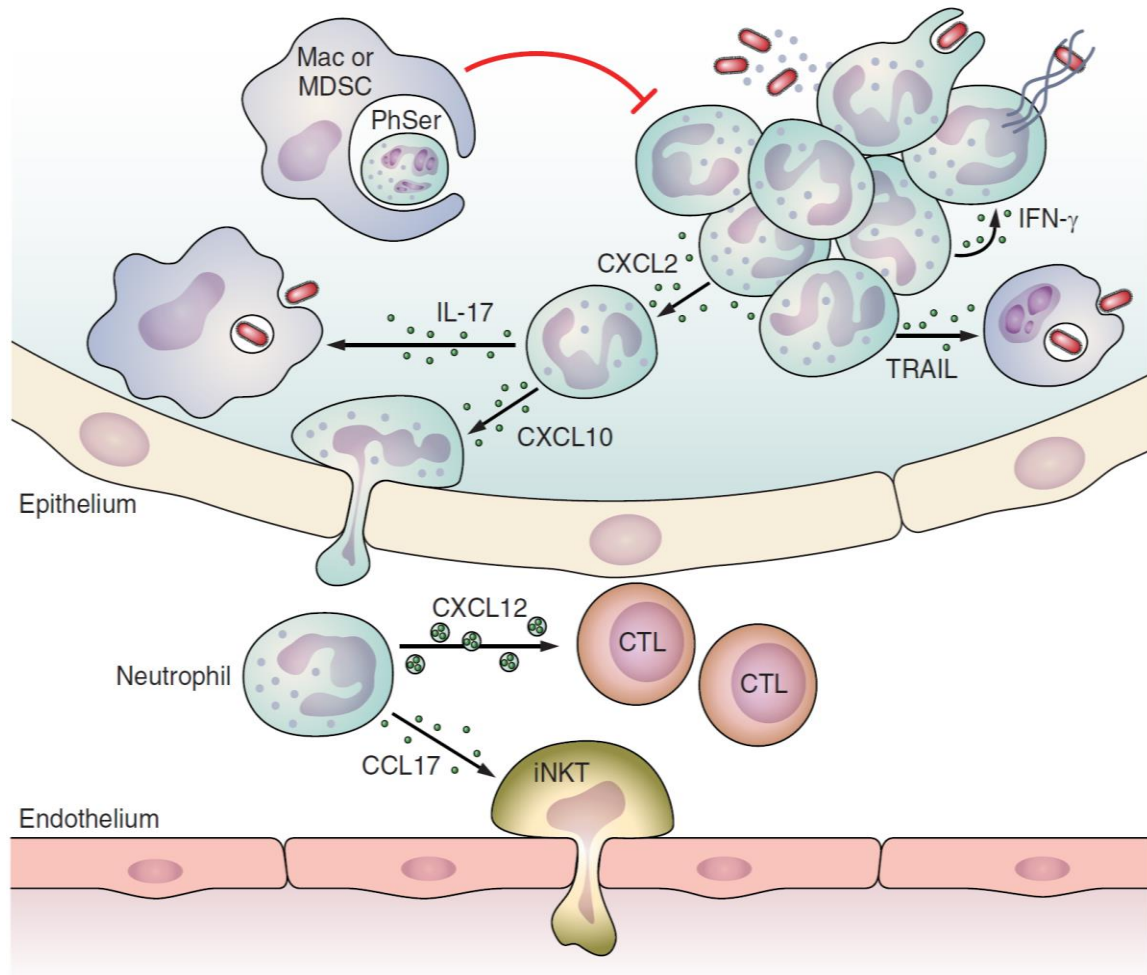
introduce un patógeno particularmente virulento, o cuando se produce la combinación de algunos de estos factores<sup>14</sup>.

En estas circunstancias desfavorables que no permiten la eliminación de dichos microorganismos, estos alcanzan el árbol bronquial distal (más allá de los bronquios terminales) y el espacio alveolar. Una vez que el pulmón está infectado, se lleva a cabo la respuesta inmune inicial por neutrófilos que liberan sustancias proinflamatorias con capacidad de eliminar los gérmenes, pero también con el potencial de causar daño tisular. El resultado clínico en la NAC, por tanto, no solo está determinado por el agente causal, sino que la interacción entre la respuesta inmune y la eliminación del patógeno es extremadamente importante. El equilibrio de esta interacción se regula a través de intercambios complejos entre las células inmunes y las citoquinas pro y antiinflamatorias desencadenando una serie de mecanismos nocivos: respuesta inflamatoria tanto local como sistémica, hipoxemia, disfunción del endotelio vascular e inducción de un estado protrombótico<sup>15</sup> (**Figuras 1, 2 y 3**).

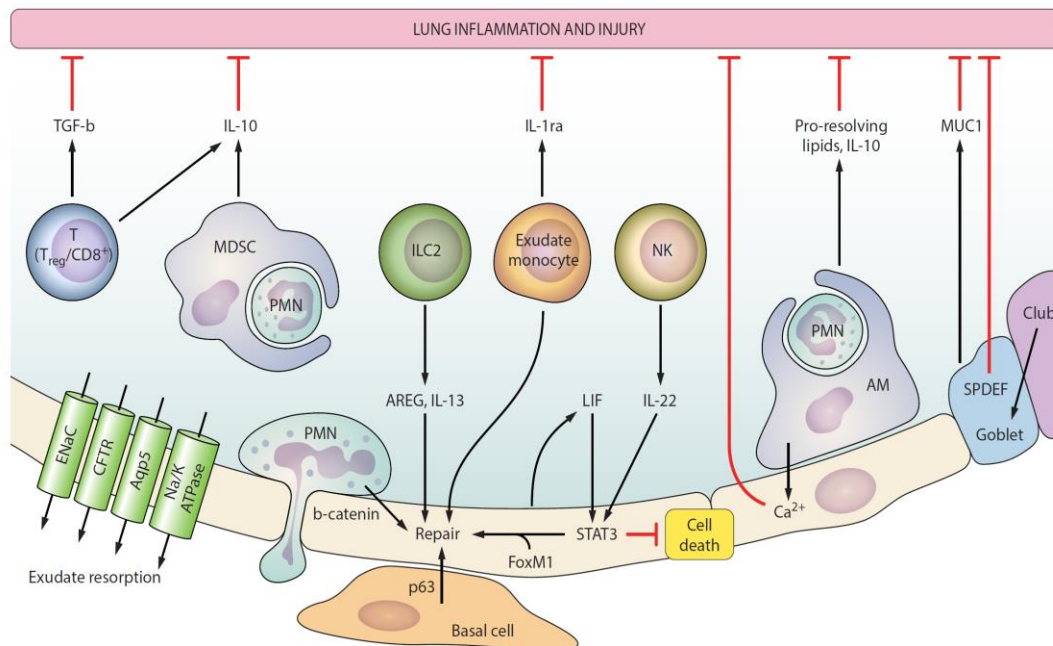
**Figura 1.** Durante la neumonía, los macrófagos juegan múltiples papeles en la protección del huésped contra la infección (resistencia inmune) y contra las lesiones del tejido pulmonar (elasticidad tisular). Las moléculas mostradas se crearon con propósito ilustrativo y no reflejan una reproducción rigurosa<sup>13</sup>. (Reproducida con permiso de *The American Physiological Society*).



**Figura 2.** Durante la neumonía, los neutrófilos tienen una actividad tanto antimicrobiana como inmunomoduladora. La primera incluye la eliminación de los microorganismos a través de la fagocitosis y la desgranulación, así como de la formación NET (esto hay que explicar lo que es). La actividad inmunomoduladora incluye acciones que mejoran la actividad antimicrobiana de otras células produciendo derivados como la IL-17 y el TRAIL (que estimulan a los macrófagos) y el interferón-gamma (que estimula a los propios neutrófilos). Otras actividades inmunomoduladoras implican el reclutamiento de antimicrobianos (por CXCL12, CC17, CXCL10, CXCL2) o las señales apoptóticas proporcionadas por los neutrófilos que mejoran la resolución de la inflamación. Las moléculas mostradas se crearon con propósito ilustrativo y no reflejan una reproducción rigurosa<sup>13</sup>. (Reproducida con permiso de *The American Physiological Society*).

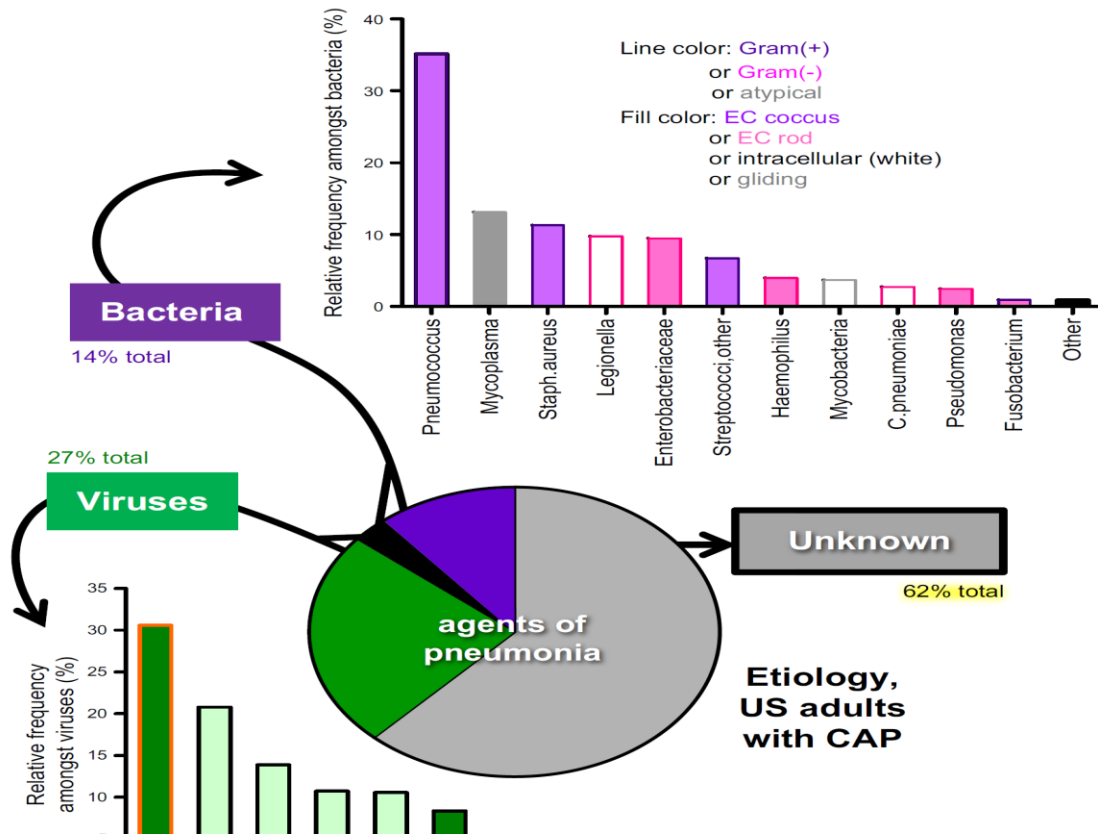


**Figura 3.** Múltiples tipos de células llevan a cabo diferentes actividades para ayudar a lograr la resiliencia de los tejidos y prevenir la lesión tisular durante la neumonía. Los ejemplos expuestos ilustran algunos de los mecanismos implicados<sup>13</sup>. (Reproducida con permiso de *The American Physiological Society*).



La etiología de la NAC presenta variaciones entre las diferentes áreas geográficas. Si bien en un gran número de casos el patógeno causal es desconocido, el *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el más frecuente en la mayoría de estudios. Otros agentes causales frecuentes en las NAC son bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella spp* y *Haemophilus influenzae*. En menor medida, aunque más frecuentes en pacientes que requieren ingreso en UCI, los bacilos gramnegativos y *Staphylococcus aureus*. Los virus son una etiología relevante en la NAC cuya importancia se está reconociendo con el acceso a nuevas técnicas diagnósticas basadas principalmente en la amplificación de ácidos nucleicos. También hay que tener en cuenta que, en un porcentaje no desdeñable, la etiología de la NAC puede ser polimicrobiana. En base a estos datos, el tratamiento empírico de la NAC estará destinado a cubrir de forma adecuada estos gérmenes más frecuentes<sup>16</sup>. Los agentes microbiológicos causantes de las NAC se representan en la **Figura 4**.

**Figura 4.** Los datos mostrados representan pacientes adultos inmunocompetentes ingresados por NAC. En la mayoría de los casos no se llega a conocer el agente causante<sup>13</sup>. (Reproducida con permiso de *The American Physiological Society*).



Por tanto, si bien la neumonía es el resultado de una infección microbiana, la patogenia de esta enfermedad depende en gran medida de la respuesta del huésped. En este, la neumonía constituye, por definición, un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar, pero es una enfermedad compleja que involucra diversos sistemas fisiológicos que trabajan juntos. Aunque, como acabamos de decir, la neumonía es un evento agudo, se ve favorecida por afecciones crónicas preexistentes y tiene consecuencias a largo plazo favoreciendo el desarrollo de complicaciones extrapulmonares, tanto tempranas como tardías, entre las que destacan los eventos cardiovasculares responsables de hasta un 30 % de la mortalidad en la NAC. En un estudio recientemente publicado se observó una incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) tempranos (10,4%) y tardíos (6,6%) en pacientes que ingresaban por una NAC y que repercutieron negativamente en la supervivencia a los 30 días y hasta 1 año tras la misma<sup>17</sup>.

Los factores independientes que se asociaron a dichos eventos fueron: edad mayor de 65 años, tabaquismo activo, abuso de alcohol, antecedente de cardiopatía, sepsis grave al inicio, PSI  $\geq 3$  y la presencia de *Streptococcus pneumoniae* como causa de la NAC en el caso de los eventos tempranos. En los eventos tardíos, los factores fueron edad mayor de 65 años, obesidad, hipertensión arterial, antecedente de cardiopatía, enfermedad renal crónica, PSI  $\geq 3$  y presentar un ECV durante el ingreso por neumonía. Estos resultados muestran el potencial impacto dañino de la NAC sobre la comorbilidad del paciente, durante el episodio agudo y tras este. En pacientes que ya presentan factores de riesgo cardiovascular, es posible que un incremento sobre el daño endotelial y desestabilización de la placa de ateroma ya existente, la persistencia de inflamación sistémica y la hipoxemia, conduzcan a la progresión de la enfermedad concomitante. Por tanto, el concepto es mucho más amplio que una infección aguda del tracto respiratorio inferior, ya que implica respuesta sistémica y tiene efectos deletéreos a largo plazo.

### **3. Epidemiología e impacto sanitario de la NAC**

La epidemiología mundial de la NAC varía notablemente dependiendo del área geográfica estudiada. Estudios poblacionales estiman una incidencia anual de NAC de 2-5 adultos por 1.000 habitantes<sup>5</sup>. Es bien conocido que esta patología es más frecuente en edades avanzadas, llegando a triplicarse la incidencia en los mayores 65 años<sup>6</sup>, en varones y en pacientes con enfermedades concomitantes. Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de NAC, que incluyen la edad (>65 años), tabaquismo, alcoholismo, desnutrición, condiciones inmunosupresoras y comorbilidades como la EPOC, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica y la enfermedad neurológica. También se ha observado una mayor incidencia en los pacientes consumidores habituales de antiácidos sobre todo inhibidores de la bomba de protones y en las personas que trabajan en contacto estrecho y continuo con niños<sup>7</sup>.

Gran parte de la carga clínica de la NAC se produce en el ámbito hospitalario, constituyendo una de las principales causas de ingreso a nivel mundial. En EE.UU. representa más de 2,6 millones de hospitalizaciones por año, ocupando el segundo lugar después de los ingresos por partos. La tasa de incidencia anual de NAC que requiere hospitalización es de 2,5 casos/100.000 adultos<sup>18</sup>.

Las tasas de hospitalización por neumonía tienen una marcada variación según el área geográfica estudiada. Entre otras causas, esta variabilidad posiblemente se deba a las importantes diferencias en la atención de los pacientes en los distintos servicios de atención primaria o especializada. Por otro lado, se observa una mayor carga de hospitalización en las poblaciones de mayor edad en comparación con los grupos de edad más jóvenes, lo cual también contribuye a esta variabilidad.

En España se ha observado un aumento de las hospitalizaciones por NAC entre los años 2004 y 2013, lo que contrasta con las tasas decrecientes observadas en EE.UU. entre 1996 y 2011, que se asociaron a la introducción y mayor uso de la vacunación antineumocócica<sup>19</sup>. Sin embargo, los datos españoles son consistentes con otros estudios europeos, uno realizado en Dinamarca y otro más reciente llevado a cabo en Oxford, en los que también se ha observado un incremento de las tasas de hospitalización. Entre las posibles explicaciones de estos hallazgos se encuentra el mayor envejecimiento de la población con las consecuentes enfermedades crónicas asociadas. Por otro lado, también podría deberse a que en los últimos años exista una tendencia a ingresar casos de menor gravedad<sup>10</sup>.

En lo relativo a mortalidad, la NAC es una de las principales causas de muerte por infección a nivel mundial, siendo responsable de aproximadamente 3,5 millones de muertes al año<sup>14</sup>. La mortalidad de la NAC es muy variable, desde menores al 1% en pacientes ambulatorios, hasta mortalidades que pueden alcanzar el 30-50% en pacientes que requieren ingreso en unidades de críticos. Las tasas de mortalidad en Europa varían ampliamente de <1% al 48%, según el país y la demografía.

Existe, por tanto, una gran heterogeneidad entre los distintos estudios que publican datos de mortalidad. A pesar de ello, la evidencia actual muestra una lenta, aunque progresiva reducción de la tasa de mortalidad. Este descenso se le atribuye al diagnóstico precoz, la administración temprana del antibiótico (idealmente en las primeras 4 h) y la adecuada evaluación de la severidad apoyada por las escalas pronósticas<sup>9,10</sup>. Un retraso en la identificación de la gravedad y, en consecuencia, unos cuidados subóptimos en el período que transcurre desde la llegada del paciente al hospital se asocia con un incremento de la mortalidad<sup>11</sup>.

La valoración del riesgo siempre ha estado dirigida a predecir la mortalidad a corto plazo que, como sabemos, es esencial para dar al paciente los mejores cuidados y obtener unos mejores resultados. Pero, sin embargo, hay evidencias que indican un incremento de la mortalidad incluso años después del proceso agudo. Como mencionamos previamente, las principales complicaciones en la NAC son las cardiovasculares, en forma de exacerbación de una patología preexistente o aparición de nuevos ECV, responsables de hasta un 30% de la mortalidad en la NAC<sup>8</sup>. Estas complicaciones pueden producirse durante la fase aguda del episodio y/o posteriormente. El riesgo de desarrollar dichos eventos permanece elevado durante un amplio periodo de tiempo (hasta 10 años)<sup>17</sup>.

La NAC conlleva un alto impacto económico, constituyendo la octava afección hospitalaria más cara de tratar. Los costes asociados son más de 17 mil millones anuales de \$ solo en EE.UU.<sup>20</sup>. En Europa, se calcula un coste de aproximadamente 10 mil millones de € anuales, que incluyen 5.700 en atención hospitalaria, 500 en atención ambulatoria, 200 en medicamentos y 3.600 millones de € en costes indirectos por días laborales perdidos<sup>3,4</sup>. Esta última cantidad supone más de la mitad del coste global en relación con el manejo de los pacientes hospitalarios.

#### **4. Manejo de los pacientes con NAC y necesidad de una adecuada evaluación de la gravedad**

La evolución del paciente con NAC puede variar entre un proceso infeccioso banal, con bajo riesgo de complicaciones, hasta un cuadro de extrema gravedad con riesgo vital. En general, un paciente adulto inmunocompetente sin comorbilidades importantes ni criterios de gravedad manejado en el ámbito ambulatorio tiene bajo riesgo de complicaciones y muerte (letalidad menor de 1–2%), elevándose al 5–15% en los pacientes con comorbilidad y/o factores de riesgo específicos que ingresan en una planta de hospitalización convencional; y al 20–50% en los enfermos con NAC grave admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), como ya hemos mencionado previamente. Una adecuada evaluación pronóstica en el paciente con NAC permite predecir la evolución de la enfermedad y, por tanto, nos ayudará a decidir el mejor lugar de manejo (ambulatorio, sala de cuidados generales, unidad de intermedios o UCI), la extensión del estudio microbiológico necesario y el tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado<sup>21</sup>. Un retraso en la identificación del grado de gravedad y/o una infraestimación del riesgo y, en consecuencia, unos cuidados subóptimos o tardíos se asocian directamente a un peor pronóstico y a un aumento de la mortalidad<sup>11</sup>.

La decisión de hospitalizar, o no, a un paciente con NAC, se trata, probablemente, de la decisión más relevante en el manejo de estos pacientes, con un importante impacto tanto en la evolución de la enfermedad, como en los costes sociosanitarios que conlleva.

Esta decisión continúa siendo responsabilidad del clínico, lo cual depende en gran medida de su experiencia y capacidades. La evidencia disponible sugiere una tendencia a sobreestimar la gravedad, lo que llevaría a la hospitalización de pacientes de bajo riesgo que pudieran tratarse ambulatoriamente, incrementando así el gasto sanitario. Por el contrario, también se ha constatado que puede producirse una subestimación del riesgo, lo que conlleva un retraso en la toma de las medidas necesarias y puede conducir a un mayor riesgo de mala evolución. Existen grandes variaciones entre los hospitales en

el uso de los recursos de tratamiento de la NAC, con tasas de ingresos muy variables y no siempre esto está en relación con la gravedad del proceso. Se sabe que ingresan entre el 38-62% de los pacientes con NAC de bajo riesgo (40% por el juicio clínico) y que, por el contrario, se remite a su lugar de residencia al 3-13% de los de alto riesgo<sup>22,23</sup>. La falta de un enfoque común en el manejo de esta patología podría ser una explicación a estas importantes variaciones<sup>24</sup>.

Para intentar subsanar esta limitación, se recomienda, por parte de las distintas guías de práctica clínica, la utilización de diversos índices de gravedad o escalas pronósticas, cuyo propósito es categorizar a los pacientes en diferentes niveles o grupos de riesgo, en función de la probabilidad de fallecer dentro de los 30 días desde el diagnóstico y brindar soporte a la decisión clínica.

## **5. Herramientas de valoración pronóstica**

### **5.1. Escalas pronósticas**

Como hemos repetido con anterioridad, el lugar de atención del paciente con NAC es el mayor determinante de los resultados, tanto desde el punto de vista pronóstico, como de costes sanitarios. Para ayudar a tomar dicha decisión, se han desarrollado escalas de predicción de mortalidad como el PSI y CURB-65 (acrónimo de *Confusion, blood Urea nitrogen, Respiratory rate, systolic Blood pressure* y edad  $\geq 65$ ) empleando la necesidad de ingreso hospitalario como indicador subrogado. Simultáneamente a la aplicación de estas escalas específicas para NAC, se han desarrollado escalas genéricas como *National Early Warning Score* (NEWS)<sup>25</sup> y *quick-Sequential Organ Failure Assessment* (q-SOFA)<sup>26</sup>.

Existe controversia sobre si estas escalas genéricas de sepsis podrían mejorar el grado de predicción de las escalas específicas clásicas. En base a la evidencia disponible, parece que estas escalas no aportan mayor poder predictivo respecto a las escalas

específicas de la NAC y su empleo se justificaría cuando no haya certeza del diagnóstico de NAC<sup>5</sup>.

La evidencia actual basándose fundamentalmente en 3 revisiones sistemáticas que analizan la predicción de mortalidad<sup>27-29</sup>, muestra que el índice de gravedad PSI<sup>12</sup>, el CURB-65 y el CRB-65 (*Confusion, Respiratory rate, systolic Blood pressure* y edad  $\geq 65$ ; como el anterior excluyendo la urea nitrogenada)<sup>30</sup> son las escalas más empleadas en la decisión de ingreso. Basándose en que el PSI identifica mejor a los pacientes de bajo riesgo de mortalidad, las nuevas normativas ATS/IDSA la recomiendan sobre la CURB-65<sup>31</sup>. La reciente actualización de la Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publicada en 2020<sup>5</sup>, aconseja la utilización tanto del PSI como del CURB-65 en la decisión inicial de hospitalización como apoyo al juicio clínico en el ámbito hospitalario, sin preferencias de una sobre la otra, reservando la escala CRB-65 para el ámbito extrahospitalario por su mayor sencillez.

### **5.1.1 *Pneumonia Severity Index (PSI): fortalezas y limitaciones.***

El PSI es una de las escalas pronósticas en NAC más ampliamente aceptada y validada. Estima la mortalidad a los 30 días del diagnóstico y clasifica a los pacientes en 5 clases de riesgo, cada una con una probabilidad de mortalidad incremental (PSI I: mortalidad 0,1%, II:0,6%, III: 0,9%, IV:9,3% y V: 27%). En base a ello, genera unas recomendaciones para el manejo de los pacientes con NAC<sup>12</sup>.

El PSI se desarrolló originalmente como parte del proyecto "*Pneumonia Patient Outcomes Research Team*" (PORT) en 1990, con el objetivo de crear una regla de predicción clínicamente aplicable para la mortalidad a corto plazo entre los pacientes con NAC<sup>12</sup>. El principal investigador fue Michael J. Fine, de la Universidad de Pittsburgh, el cual es, posiblemente, el autor que más ha contribuido al desarrollo de las reglas de predicción de gravedad en la NAC. La hipótesis subyacente fue que los pacientes con NAC que tienen un riesgo bajo de mortalidad pueden identificarse en el momento del

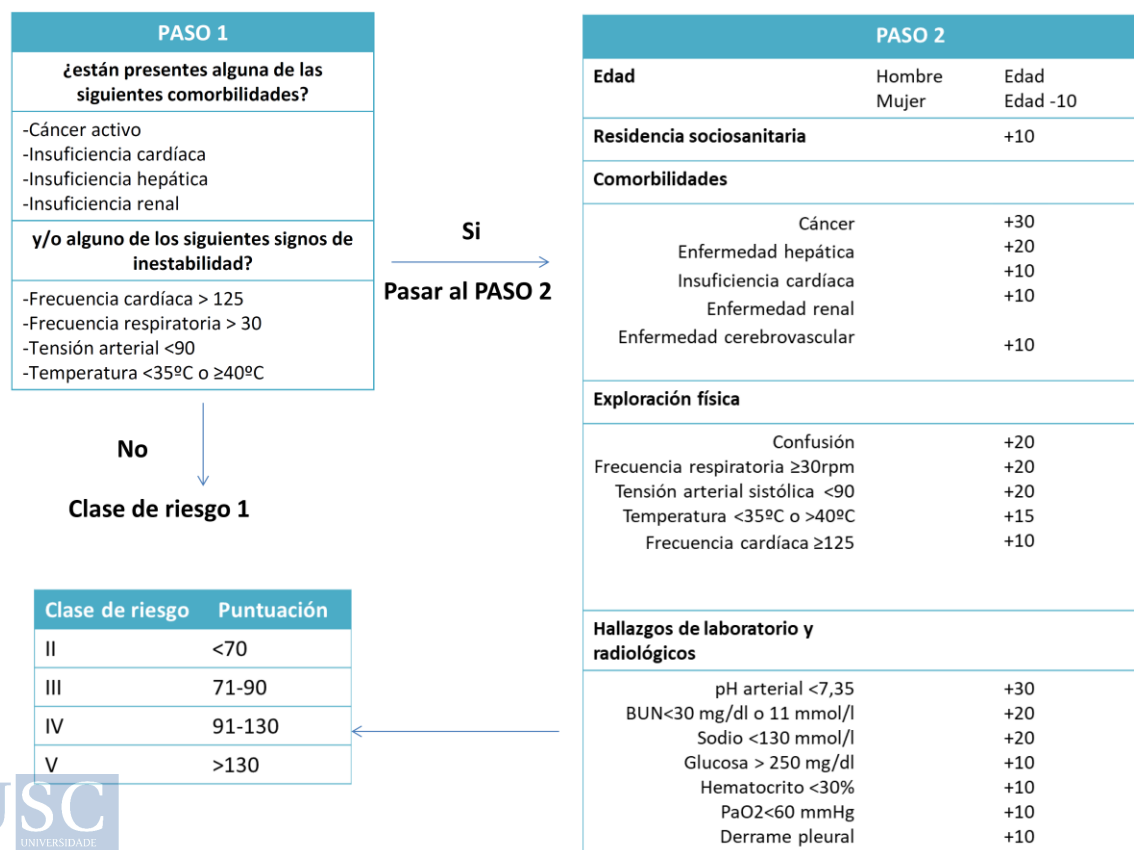
diagnóstico mediante el uso de información clínica disponible fácilmente. Inicialmente se realizó un estudio multicéntrico prospectivo con 347 pacientes hospitalizados con NAC como cohorte de derivación y 253 (hospitalizados y ambulatorios) del área de Boston, como cohorte de validación. Se identificaron 5 variables asociadas a mal pronóstico (dolor pleurítico, confusión, inestabilidad hemodinámica, enfermedad neoplásica y etiología de "alto riesgo"). Basándose en estos factores, se estableció un índice de mortalidad y se clasificaba a los pacientes en 5 grupos de riesgo<sup>32</sup>.

Posteriormente, se realizó la validación<sup>33</sup> sobre el análisis de datos de 14.199 pacientes adultos hospitalizados con un diagnóstico principal de neumonía según los criterios de la ICD-9 que participaron en la *MedisGroups Comparative Hospital Database* en 1989. La base de datos contenía 1.250 características demográficas y variables clínicas basales para pacientes dados de alta de 78 hospitales en 23 estados de EE.UU. Se excluyeron del análisis los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los hospitalizados en los 7-10 días previos al diagnóstico de NAC<sup>12</sup>. Se identifican 20 variables pronósticas que se asociaron de forma independiente con la mortalidad y que estaban disponibles de forma rutinaria para los clínicos en el momento del diagnóstico: 3 características demográficas (edad, sexo y residencia en el hogar de ancianos); 5 enfermedades coexistentes (enfermedad neoplásica activa, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal y enfermedad hepática); 5 hallazgos del examen físico (pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, temperatura y estado mental), 6 mediciones de laboratorio (nitrógeno ureico en sangre, glucosa, hematocrito, sodio, presión parcial de oxígeno arterial y pH arterial) y 1 hallazgo radiográfico (derrame pleural). El resultado primario fue la mortalidad hospitalaria dentro de los 30 días posteriores al ingreso.

El PSI se desarrolló en 2 pasos (**Figura 5**). En el paso 1, el PSI identificó un subgrupo de pacientes con muy bajo riesgo de muerte (clase de riesgo I) únicamente sobre la base de la presencia o ausencia de 11 hallazgos de la historia clínica y el examen físico.

En el paso 2, se cuantificó el riesgo de muerte para los pacientes restantes, los no pertenecientes a la clase de riesgo I, mediante el uso de los mismos hallazgos utilizados en el paso 1, además de las variables analíticas y radiológicas que componen el PSI. La puntuación total se calculó sumando los pesos pronósticos basados en números enteros de cada variable de pronóstico identificada para un paciente determinado. Sobre la base de la puntuación total, los pacientes se clasificaban en las 4 clases de riesgo adicionales (II-V), cada una con una mayor probabilidad de muerte (**Tabla 1**). Las conclusiones del autor fueron que un índice pronóstico específico en neumonía como el que describen era capaz de detectar bien a los pacientes de bajo riesgo, por lo que podría ayudar a los clínicos a detectar a estos pacientes para realizar un manejo ambulatorio o una hospitalización corta.

**Figura 5.** Desarrollo, paso a paso, del Pneumonia Severity Index (PSI) (adaptación ref 12).



A continuación, el PSI se validó retrospectivamente utilizando una base de datos del año 1991 de *Pensilvania MedisGroups* de 38.039 adultos hospitalizados con NAC en 193 hospitales de Pensilvania. El PSI también se validó en 2.287 pacientes hospitalizados y ambulatorios de EE.UU. y Canadá tratados en 5 centros médicos que participaron en el estudio de cohorte prospectivo PORT de neumonía<sup>12</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en cada una de las 5 clases de riesgo entre la derivación inicial y las 2 cohortes de validación. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la clase de mayor riesgo y otros resultados médicos adversos en la cohorte PORT. Entre los ambulatorios, hubo un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de hospitalización posterior con una clase de riesgo más alta y, entre los pacientes hospitalizados, las tasas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la duración de la estancia hospitalaria también aumentaron con la clase de mayor riesgo. Entre los 1.575 pacientes de las 3 clases de riesgo más bajo que participaron en el estudio de cohorte PORT, solo hubo 7 muertes (0,4%), 4 de las cuales estaban relacionadas con neumonía. Estos resultados sugieren que el PSI es una regla de predicción pronóstica validada que identifica con precisión a los pacientes con NAC que tienen un riesgo bajo de mortalidad y otros resultados adverso.

**Tabla 1.** Clase de riesgo, puntuación, mortalidad y manejo recomendado aplicando el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>12</sup>.

Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad (%)	Manejo recomendado
I	0	0.1	Ambulatorio
II	1-70	0.6	Ambulatorio
III	71-90	0.9	Ambulatorio o ingreso corto
IV	91-130	9.5	Ingreso hospitalario
V	>130	26.7	Ingreso hospitalario

### 5.1.1.1 Fortalezas

Una de sus principales fortalezas, que lo distinguía de otros modelos de predicción para NAC, era que cumplía con la gran mayoría de los estándares metodológicos para la derivación y validación de las reglas de predicción clínica<sup>34,35</sup>. El trabajo original describió adecuadamente los modelos matemáticos y estadísticos subyacentes y reveló las tasas de error esperadas. La generalización y reproducibilidad de la regla fueron respaldadas por su validación en miles de pacientes de cientos de centros de diversas áreas geográficas. Además, múltiples estudios posteriores han evaluado el impacto del PSI para orientar la decisión sobre el sitio inicial de tratamiento de los pacientes con NAC que demostraron, de manera uniforme, el impacto positivo del PSI en la atención al paciente con NAC<sup>36-40</sup>. Con esta homologación, según estrictos criterios metodológicos, su amplia validación y su efecto positivo en la atención al paciente, mostrados en varios análisis de impacto, el PSI ha alcanzado el más alto nivel de rigor metodológico para una regla de predicción clínica<sup>41</sup>.

### 5.1.1.2 Limitaciones

Sin embargo, a pesar de estas fortalezas metodológicas y de la evidencia empírica que respalda su eficacia, quienes utilizan el PSI clínicamente deben ser conscientes de sus limitaciones. En primer lugar, su uso debe restringirse a adultos inmunocompetentes con NAC. Se excluyen, por tanto, niños, embarazadas, pacientes con inmunosupresión y aquellos con neumonía adquirida en el hospital. En segundo lugar, para simplificar la aplicación de la regla, el PSI se construyó con variables predictoras dicotómicas (anormales vs normales), que pueden simplificar demasiado la manera en que los clínicos interpretan los resultados de algunas de ellas. Por ejemplo, es poco probable que un médico dé de alta a un paciente previamente sano de 25 años con hipotensión grave (p. ej., presión arterial sistólica, 60 mm Hg), taquicardia (p. ej. 150 latidos/min) y sin factores pronósticos adicionales pertinentes, a pesar de la asignación a la clase de riesgo II de PSI. En tercer lugar, los pacientes designados como de bajo riesgo (clases I-

III) pueden tener contraindicaciones médicas y psicosociales no incluidas en el PSI para la atención ambulatoria por no garantizar el cumplimiento adecuado del tratamiento.

En conclusión, debido a su rigor metodológico, precisión pronóstica superior y efectividad comprobada como ayuda para la toma de decisiones, el PSI se ha convertido en el estándar de referencia para la estratificación del riesgo de los pacientes con NAC. Por ello, su uso sistemático está indicado por las distintas guías de práctica clínica en el manejo de la NAC disponibles, siempre como apoyo y nunca como sustituto del juicio clínico del médico.

### **5.1.2 CURB-65 y CRB-65**

La escala CURB-65 contiene cinco variables (confusión, urea  $>7$  mmol/l, frecuencia respiratoria  $\geq 30$ /min, presión arterial sistólica [ $< 90$  mmHg] o diastólica [ $\leq 60$  mmHg] y edad [ $\geq 65$  años]) y tiene un alto valor predictivo positivo para detectar pacientes con alto riesgo de mortalidad a 30 días<sup>27</sup>.

Fue desarrollada inicialmente por la *British Thoracic Society* en 1987 en base a un estudio en el que se reclutaron a 453 pacientes adultos con NAC ingresados en 25 hospitales británicos<sup>42</sup>. Un objetivo del estudio fue identificar factores de riesgo para que mediante técnicas de regresión logística permitiesen desarrollar una regla pronóstica sencilla que identificase a pacientes con alto riesgo de mala evolución, principalmente riesgo de mortalidad. Observaron que los pacientes que presentaban, al diagnóstico, dos de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, tensión arterial diastólica  $\leq 60$  mmHg o urea  $>7$  mmol/l, tenían veintiuna veces más probabilidad de fallecer.

Diseñaron 3 reglas pronósticas; la 1ª regla se basa en la presencia de 3 factores de riesgo al diagnóstico (en el caso de la urea en cualquier momento de la hospitalización): frecuencia respiratoria  $>30$  rpm, tensión arterial sistólica  $\leq 60$  mmHg o urea  $>7$  mmol/l. La presencia de 2 o más de estos factores asociaba una mortalidad del 19,4%

comparada con una mortalidad del 0,9 % en ausencia de ninguno de ellos. En la regla número 2, la variable confusión sustituía a la urea y en la 3ª regla era preciso que el paciente presentase 3 o más de las siguientes variables: confusión, urea >7 mmol/l, pO<sub>2</sub> <60mmHg, y tener una linfopenia (<10 x 10<sup>9</sup>/l, o linfocitos ≤1 x 10<sup>9</sup>/l). En el estudio observaron que la regla nº1, a la que denominaron "Regla de la BTS", era la más eficaz para detectar complicaciones, por lo que se consideró como la recomendable para identificar a aquellos pacientes con NAC más grave.

Posteriormente, esta "regla de la BTS" se modificó añadiendo la variable confusión en base a un estudio neozelandés en el que se vio que si se sumaba esta variable se identificaba a los pacientes de riesgo con mayor precisión<sup>43</sup>. Se denominó "Regla BTS modificada" o mBTS.

Años después, Lim y Cols<sup>44</sup> rediseñaron la regla incorporando la edad. Estos autores comprobaron que la "regla mBTS", a la que se le acuñó el acrónimo de CURB (confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial -blood pressure-), permitía estratificar a los pacientes con NAC en 4 grupos de riesgo incremental. En base a 3 estudios prospectivos sobre neumonía llevados a cabo en Gran Bretaña, Holanda y Nueva Zelanda que incluían 1.068 pacientes, intentaron validar el CURB. Se excluyeron a pacientes con obstrucción bronquial, bronquiectasias, tuberculosis, cáncer, infectados por VIH u otras inmunosupresiones, pacientes con un proceso terminal, aquellos que habían estado ingresados en las dos semanas previas y los procedentes de residencias. Observaron que tras haber ajustado por el CURB, tener una edad mayor o igual a 65 años o presentar una albúmina en sangre menor de 30 g/dl, seguían estando asociadas a mortalidad a 30 días. Tras haber descartado la albúmina, al no ser una variable que habitualmente se determinaba de rutina, añadieron la edad como quinta variable para configurar la nueva regla a la que se le cambió el acrónimo inicial de CURB por el de

El cálculo de la puntuación final se realiza sumando un punto por cada variable que esté presente, con un rango de 0 a 5 (**Tabla 2**). Estratifica a los pacientes con NAC en 3 grupos de riesgo: 0-1 bajo riesgo (mortalidad 1,5%), 2 riesgo intermedio (mortalidad 9,2%) y 3-5 riesgo alto (mortalidad 22%). Los autores del artículo original sugirieron que los pacientes con una puntuación de 0 a 1 pueden ser adecuados para el manejo ambulatorio, recomendándose atención hospitalaria cuando la puntuación es  $\geq 2$ . Una puntuación  $\geq 3$  se asocia con un aumento significativo de la mortalidad, considerándose por tanto como una neumonía grave y sugiriendo la valoración de necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos<sup>44</sup> (**Tabla 3**).

**Tabla 2.** Cálculo de la puntuación final del CURB-65<sup>43</sup>.

Variable		Puntuación
<b>C</b>	Confusión	1
<b>U</b>	Urea nitrogenada	1
<b>R</b>	Frecuencia respiratoria (respiratory rate)	1
<b>B</b>	Tensión arterial (Blood pressure) ( sistólica <90 mm Hg y/o diastólica $\leq 60$ mm Hg)	1
<b>65</b>	Edad $\geq 65$ años	1

**Tabla 3.** Clase de riesgo, puntuación, mortalidad y manejo recomendado tras la aplicación del CURB-65<sup>44</sup>.

Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad (%)	Manejo recomendado
<b>Baja</b>	0	0,7	Tratamiento ambulatorio
	1	2,1	
<b>Intermedia</b>	2	9,2	Ingreso hospital (valorar corta estancia o tratamiento ambulatorio supervisado)
<b>Alta</b>	3	14,5	Ingreso hospitalario
	4	40	3: planta hospitalización
	5	57	4 y 5: valorar UCI

El CRB-65 (confusión, frecuencia respiratoria, presión arterial,  $\geq 65$  años de edad o más), se desarrolla con la intención de simplificar el CURB-65 excluyendo la urea y facilitando así su uso en el ambiente extrahospitalario, en el que el acceso a esas pruebas analíticas

puede ser dificultoso. Dicha escala ha mostrado una adecuada correlación con el CURB-65<sup>45</sup>. Recientemente, en 2019, se ha publicado un metanálisis que incluyó veintinueve estudios que proporcionaron datos útiles. El objetivo era evaluar la precisión, discriminación y calibración de la puntuación CRB-65. Las conclusiones fueron que el CRB-65 era útil para identificar pacientes de bajo riesgo para terapia ambulatoria. Para un riesgo de mortalidad global del 4%, los pacientes clasificados como de bajo riesgo por el CRB-65 tenían un riesgo de mortalidad ambulatoria no superior al 0,5%<sup>46</sup>. La nueva actualización de la Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) del 2020 incluye en sus directrices el uso de esta escala como apoyo a la hora de decidir el manejo de los pacientes con NAC en el ámbito ambulatorio.

### **5.1.2.1 Fortalezas**

Probablemente la mayor ventaja del CURB-65 y del CRB-65 sea su sencillez de utilización y aprendizaje, lo que se traduce en una potencial mayor aplicación en la práctica clínica diaria. Sin embargo, en base a los trabajos publicados, se observa que el cumplimiento del CURB-65 en pacientes de bajo riesgo que ingresan es bajo<sup>47</sup>. Respecto al CRB-65, se ha observado que en un número importante de ocasiones las variables incluidas en dicha escala no son recogidas a nivel ambulatorio por los clínicos cuando diagnostican a un paciente de una infección del tracto respiratorio inferior<sup>48</sup>. El CURB-65 presenta un mayor poder predictivo positivo que el PSI. Por tanto, identifica mejor a los pacientes de alto riesgo de mortalidad y probablemente se vea menos influenciado por la edad o las comorbilidades y más por la propia gravedad del proceso neumónico<sup>49</sup>. Por último, destacar que una terapia antibiótica específica guiada según el puntaje del CURB65 se ha asociado a una disminución significativa en el uso de antibióticos de amplio espectro, sin impacto en la mortalidad o fracaso terapéutico<sup>50</sup>.



El hecho de que en la escala CRB-65 no se precisen pruebas complementarias (ni analíticas ni radiológicas) hace más accesible su cumplimentación en cualquier ámbito de actuación, sobre todo en atención primaria donde el acceso a dichos procedimientos

diagnósticos es más limitado. Por ello, constituye una herramienta pronóstica coste-efectiva para evaluar un resultado tan relevante como es la mortalidad. Además, ha sido validada por numerosos estudios con un gran número de pacientes de distintos sistemas sanitarios y diferentes países, lo cual le aporta una gran relevancia<sup>46</sup>.

### **5.1.2.2 Limitaciones**

El diseño de estas escalas (CURB-65 y CRB-65) tenía como objetivo detectar riesgo de mortalidad. Por este motivo esta herramienta discrimina peor a los pacientes con NAC de bajo riesgo<sup>28,51</sup>.

Otra limitación es que no se incluyen variables que pueden hacer que el manejo ambulatorio sea impracticable en pacientes clasificados como bajo riesgo. Por ejemplo, la presencia de insuficiencia respiratoria, especialmente relevante, ante la cual, independientemente del resto de parámetros, difícilmente pueda tratarse al paciente sin recurrir a un ingreso hospitalario. Posteriormente se desarrollaron trabajos con el objetivo de desarrollar reglas modificadas del CURB-65 que incluyesen la oxigenación como el CORB-75. En el estudio de validación de esta escala, en el que se incluyeron 610 pacientes, su conclusión fue que tenía un buen poder discriminativo para predecir mortalidad a corto plazo entre las personas mayores con NAC, lo que respaldaba su uso para la evaluación de la gravedad de estos pacientes en atención primaria<sup>52</sup>. Sin embargo, la no inclusión de otras variables como la descompensación de comorbilidades que requieran cambios relevantes en el tratamiento, la intolerancia oral o la existencia de factores sociales desfavorables, pueden hacer imposible su manejo en domicilio.

Otro inconveniente de las CURB-65 y CRB-65, que comparten con el PSI, es la posibilidad de infraestimar el riesgo en pacientes jóvenes, sobre todo ante la presencia de insuficiencia respiratoria que curse sin alteración de otros parámetros incluidos en las reglas de predicción<sup>53</sup>.

Al contrario del PSI, las escalas CURB-65 y CRB-65 no cuentan con estudios controlados que hayan demostrado que su implementación sistemática se asocie a una disminución de los pacientes ingresados por NAC y, por tanto, a un mayor porcentaje de pacientes tratados ambulatoriamente.

El CURB-65 no está considerada la mejor opción para detectar neumonía grave. Existen otras herramientas, como los criterios mayores y menores de la ATS/IDSA<sup>29</sup> y las puntuaciones de la escala *The Severe Community-Acquired Pneumonia* (SCAP; España score)<sup>54</sup> y SMART-COP (*systolic blood pressure, multilobar infiltrates, albumin, respiratory rate, tachycardia, confusion, oxygen* y pH)<sup>55</sup> que han mostrado mejor valor predictivo comparado con el PSI y el CURB-65<sup>5</sup>.

El CRB-65 consta de 4 variables, de las cuales una es la edad. Si tenemos en cuenta que con 1 punto se recomienda el ingreso hospitalario, todos los pacientes con NAC mayores de 65 años deberían ingresar, lo cual probablemente sea excesivo<sup>56</sup>. Esto conllevaría un gran coste sanitario, así como probable yatrogenia, ya que, el ingreso hospitalario, en determinadas circunstancias, puede ser contraproducente. Se sabe que las hospitalizaciones en los ancianos se asocian a aumento del riesgo de reingreso y mortalidad en el año siguiente, en parte por alterar su estado funcional y la vuelta a su rutina<sup>57</sup>. Estudios enfocados en la utilidad del CRB-65 en población anciana ya proponen la posibilidad de un cambio en límite de edad para decidir ingreso con 1 solo punto o aumentar a 2 puntos la indicación de ingreso<sup>58,59</sup>. Estos estudios observaron que la mortalidad aumentaba significativamente en los mayores de 75 años. Vila Corcoles *et al.* estudiaron 473 pacientes con NAC y observaron que la mortalidad en los pacientes que tenían 1 punto en el CRB-65 debido a una edad mayor de 65 años, era del 6,8%. Al estratificar por edad, se observaba que mientras que la mortalidad entre los 65 y 74 años era del 2,5%, en los que tenían 75 años o más aumentaba hasta un 10%<sup>57</sup>. En otro estudio en el que se incluyeron 315 pacientes con una edad  $\geq 65$  años (media de 77,3 años) con NAC tratados ambulatoriamente, se observó una mortalidad global del

3,5%. Sin embargo, esta era del 0,9% entre los que solo tenían 1 punto si este era debido a la edad, mientras que en los que presentaron 2 o más puntos, la mortalidad aumentó hasta el 11%<sup>59</sup>.

Por último, y como hemos mencionado previamente, en un trabajo en el que se evaluó la utilidad del CRB-65 en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior evaluados en atención primaria, se observó que en un número importante de ocasiones las variables incluidas en dicha escala no se registraban (por ejemplo, la frecuencia respiratoria o la tensión arterial, recogidas solo en el 22,7% y el 31,9%, respectivamente). Estos resultados sugieren que sería preciso un cambio en la práctica clínica si deseamos que esta escala se use de forma rutinaria<sup>48</sup>.

En resumen, las indicaciones de las últimas guías de práctica clínica en la NAC sobre las reglas de predicción como apoyo al clínico a la hora de decidir si un paciente requiere o no ingreso hospitalario, tenemos que en la normativa ATS/IDSA de 2019 para la decisión de ingreso se prefiere el PSI sobre el CURB65<sup>31</sup>, mientras que la nueva actualización de la Normativa de la SEPAR del 2020 incluye ambas escalas al mismo nivel. Por el contrario, ambas sociedades recomiendan su uso en el ámbito extrahospitalario dada la facilidad de emplear el CURB65 y disponer de una adaptación (CRB-65) para el ámbito extrahospitalario<sup>5</sup>.

### **5.1.3 Escalas de predicción de ingreso en Unidad de críticos (UCI)**

Una vez decidido el ingreso hospitalario, es importante diferenciar a los pacientes que requieren tratamiento en una UCI de aquellos en los que la hospitalización convencional es suficiente. Es difícil establecer criterios homogéneos para el ingreso en la UCI y, de hecho, existe una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes ingresados en los servicios de medicina intensiva entre los distintos hospitales. Esta variabilidad responde en parte a que la decisión de admitir a un paciente en la UCI depende del juicio clínico

del médico responsable y está estrechamente relacionada con las prácticas de cada centro<sup>16</sup>.

Para la predicción de ingreso en UCI, los criterios mayores y menores de la ATS/IDSA<sup>29</sup> y las puntuaciones de la escala SCAP<sup>55</sup> y SMART-COP (acrónimo de 8 variables: 4 clínicas, 3 analíticas y radiológica)<sup>55</sup> tienen mejor valor predictivo comparado con PSI y CURB-65<sup>5</sup>. Un metaanálisis, que emplea un criterio mayor o 3 menores de la ATS/IDSA, encuentra, en el caso de un criterio mayor, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 78% para predecir ingreso en la UCI; si solamente se utilizan tres criterios menores, la sensibilidad es del 56% y la especificidad del 91%<sup>60</sup>. En base a ello, para la decisión de ingreso en UCI, tanto la nueva normativa SEPAR del 2020 como la normativa ATS/IDSA del 2019, mantienen los criterios ATS/IDSA mayores y menores como la primera opción.

#### **5.1.4 Discrepancias entre el criterio clínico y la puntuación de las escalas de predicción en el manejo de la NAC de bajo riesgo**

Ante lo expuesto anteriormente, parece que las escalas PSI y CURB-65 son herramientas útiles a la hora de establecer el riesgo de mortalidad a 30 días en la NAC, objetivo para lo que fueron diseñadas. En base a los resultados de los estudios originales<sup>12,30</sup>, los autores sugieren un manejo ambulatorio de los pacientes con NAC con una puntuación que los clasifique en los grupos de bajo riesgo. Múltiples estudios posteriores han validado su utilidad y han evaluado su impacto positivo en el manejo de la NAC. Esto ha hecho que las diferentes guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales, recomienden su uso de forma sistemática.

A pesar de que las guías de práctica clínica sugieren que los pacientes clasificados como bajo riesgo por estas escalas de gravedad pueden beneficiarse de un manejo ambulatorio, un alto porcentaje de estos pacientes se hospitalizan, variando en las distintas series entre el 31% y el 62,5%<sup>61</sup>. Esto, probablemente, se deba a que dar el

alta a un paciente en Urgencias es un proceso mucho más complejo. En ello entran en juego muchas variables, tanto dependientes del paciente, y no solo de la gravedad del proceso neumónico, sino también de las circunstancias que lo rodean, como dependientes del clínico, del centro o incluso del sistema sanitario<sup>62</sup>. De ahí la gran dificultad de realizar estudios que tengan como objetivo principal la probabilidad de manejo ambulatorio o alta hospitalaria.

Aunque hay excepciones, la realidad es que en general, la gran mayoría de los pacientes manejados ambulatoriamente pertenecen a los grupos de bajo riesgo<sup>40,62,63</sup> y son escasos los pacientes de alto riesgo dados de alta que evolucionan con éxito<sup>64</sup>. Sin embargo, tener una baja mortalidad a los 30 días, no es sinónimo de ser manejado ambulatoriamente. Como hemos mencionado previamente, existen otros factores, no recogidos en las escalas pronósticas, que pueden inducir al clínico a decidir la hospitalización de un paciente con NAC, a priori, de bajo riesgo según las reglas pronósticas. Estos factores pueden ser la presencia de insuficiencia respiratoria que requiera oxigenoterapia, situaciones como poder tolerar la vía oral o, simplemente, tener algún lugar, o alguna persona que se pueda hacer cargo de los cuidados del paciente. Esta ausencia de relación directa entre el riesgo de mortalidad y la posibilidad de alta hospitalaria es lo que explica que incluso en estudios con un buen diseño y en los que se emplean escalas de gravedad ampliamente validadas, un porcentaje significativo de pacientes clasificados como bajo riesgo hayan tenido que ingresar<sup>65</sup>). Conocer más profundamente cuales son estos factores y cómo influyen en la decisión de ingreso en este grupo de pacientes, nos ayudará a mejorar el manejo.

## **5.2 Biomarcadores**

Un marcador biológico, o biomarcador, es aquella sustancia que permite medir de forma fiable un estado de salud o una enfermedad. Son moléculas que representan vías biológicas normales, procesos patogénicos o respuesta farmacológica a intervenciones terapéuticas. Estas moléculas se han utilizado para diagnosticar enfermedades o evaluar

los efectos de ciertos tratamientos. Entre los biomarcadores que se han evaluado en el contexto de la NAC, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son los más ampliamente estudiados<sup>66</sup>. Ambos se han utilizado en numerosos escenarios clínicos con resultados variables, pero en general se acepta que estos biomarcadores tienen alguna utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la NAC y también pueden ser útiles para orientar las estrategias de administración de antibióticos, en particular limitando la duración de la terapia con antibióticos<sup>67</sup>. Otros biomarcadores séricos, como la proadrenomedulina, la interleucina (IL)-6 y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-21, han surgido recientemente como moléculas prometedoras, pero en la actualidad no hay pruebas suficientes para tener un consenso claro sobre su utilidad clínica en la NAC<sup>68,69</sup>.

### **5.2.1 Utilidad de los biomarcadores en el diagnóstico de NAC**

Se ha postulado que los biomarcadores podrían ser útiles en el diagnóstico de la NAC, especialmente en pacientes que presentan signos y síntomas atípicos o condiciones comórbidas que podrían dificultar el diagnóstico. Hay varios estudios que han demostrado los beneficios de la PCR y la PCT en pacientes con NAC<sup>68,70</sup>.

Se ha demostrado que la PCR tiene un área bajo la curva (AUC) entre 0,76 y 0,84 para el diagnóstico de NAC, con mayor precisión cuando se combina con los hallazgos clínicos de neumonía clásica (AUC: 0,92). La PCR tiene una razón de probabilidad positiva (LR +) de 5 cuando la concentración de PCR es superior a 200 mg/L y una razón de probabilidad negativa (LR-) <0,2 cuando está por debajo de 75 mg/L<sup>70,71</sup>. Sin embargo, la PCR puede elevarse en otras situaciones clínicas y actualmente no hay consenso sobre qué valor de corte debe usarse para el diagnóstico de NAC. En una revisión sistemática reciente que incluyó un total de 2.194 pacientes, los valores de PCR ≤20 mg/L tuvieron un LR+ de 2,1 y un LR- de 0,33, los valores ≤50 mg/L tuvieron un LR + de 3,43 y un LR- de 0,34 y valores >100 mg/L tuvieron LR+ 5,01 y LR- de 0,54 para el diagnóstico de NAC. En Atención Primaria, los resultados obtenidos sugieren que la PCR es poco

probable que alteren lo suficiente la probabilidad de NAC como para cambiar las decisiones de manejo posteriores, como la prescripción de antibióticos o la derivación al hospital<sup>72</sup>. Ante estas limitaciones de la PCR, se produjo un aumento del interés en torno a la PCT y otros biomarcadores. Un estudio publicado en 2016 mostró que una PCT >0,1 ng/mL podría ayudar a identificar a los pacientes con NAC en el servicio de urgencias con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 80%<sup>73</sup>; sin embargo, otros estudios han mostrado resultados diferentes. Le Bel y col.<sup>74</sup> mostraron que una PCT >0,25 µg/L sólo alcanzó una sensibilidad del 50% y una especificidad del 64,7%. La PCT se eleva en pacientes con neumonía bacteriana y no en pacientes con NAC de causa viral en ausencia de coinfección bacteriana<sup>75,76</sup>. Esta capacidad para discriminar entre infección viral y bacteriana también se observó en el caso de pacientes con neumonía grave<sup>77</sup>. Sin embargo, algunos datos publicados por la red CAPNETZ mostraron que la PCT puede no estar elevada en la NAC cuando el patógeno es *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella pneumophila*, lo que constituye una limitación importante<sup>78</sup>. En la actualidad, ningún biomarcador es lo suficientemente preciso como para determinar si la NAC está presente o no, o si la terapia antibiótica empírica se puede suspender debido a un presunto patógeno viral<sup>66</sup>. Por tanto, no está indicado su determinación de forma sistemática. Así lo refleja la guía ATS/IDSA del 2019 donde se recomienda que se inicie el tratamiento antibiótico empírico en adultos con NAC clínicamente sospechada y confirmada radiológicamente, independientemente del nivel inicial de PCT sérica<sup>31</sup>.

### **5.2.2 Utilidad de los biomarcadores como marcadores pronósticos**

La PCR y la PCT pueden ser útiles para determinar el pronóstico de los pacientes con NAC. Los niveles más altos de PCR o PCT reflejan una mayor respuesta inflamatoria que podría estar relacionada con una infección más grave y, por lo tanto, con peores resultados<sup>67</sup>. Se han realizado muchos estudios con el fin de analizar la relación entre ciertos biomarcadores y la gravedad y/o mortalidad en la NAC<sup>79</sup>. De acuerdo con el hecho de que la inflamación incontrolada es un signo de mal pronóstico, la falta de

reducción de los niveles de PCR en al menos un 50% después de 3 días, se ha asociado de forma independiente con una mayor mortalidad<sup>80</sup>. Los pacientes con mayor riesgo de mortalidad a 30 días tienen concentraciones elevadas de PCR, PCT, IL-6 e IL-8. Es importante destacar que la IL-6 y la PCR se asocian de forma independiente con la mortalidad<sup>81</sup>. Cuando se agrega la PCR al CURB65, el AUC para la predicción de mortalidad a 30 días mejora de 0,82 a 0,85<sup>82</sup>. Además, la PCT tuvo un AUC de 0,65 para predecir el fracaso del tratamiento en pacientes con NAC<sup>83</sup> y la PCT sérica elevada se asoció con un aumento de la mortalidad al año (HR 1,8)<sup>73</sup>. Si bien todas estas son observaciones interesantes, en la actualidad no existen valores de corte aparentes para la PCR o la PCT que permitan su uso rutinario para ayudar a la evaluación clínica del pronóstico de cada paciente.

Aparecen con frecuencia estudios sobre nuevos biomarcadores, pero hasta ahora no disponen de suficientes estudios de validación. Por ejemplo, recientemente se descubrió que el FGF21, el cual ha mostrado eficacia para discriminar a los pacientes con neumonía de moderada a grave, predice mejor una estancia hospitalaria más prolongada y una mortalidad a los 30 días, en comparación con la PCT y la PCR<sup>84</sup>. La proadrenomedulina es otro biomarcador descrito que es útil tanto para el diagnóstico de NAC (AUC de 0,74), como para predecir mayores complicaciones si sus valores se elevan en sangre<sup>85</sup>. Se necesitan más investigaciones para determinar si estos y otros biomarcadores nuevos tienen una utilidad real en el entorno clínico general.

### **5.2.3 Utilidad de los biomarcadores para reducir el tiempo de antibioterapia**

Tanto la PCR como la PCT pueden ser útiles en las estrategias de administración de antibióticos<sup>68</sup>, porque pueden monitorizarse para evaluar su eficacia y ayudar a reducir su duración, especialmente cuando la pauta excede la duración normal de 5-7 días<sup>67</sup>. En este sentido, la PCR podría utilizarse para identificar a los pacientes que están preparados para el alta hospitalaria<sup>86</sup>. En un gran ensayo prospectivo, controlado y aleatorizado con 1.359 pacientes, el uso de un algoritmo basado en PCT para guiar la

duración de los antibióticos condujo a una menor exposición a los mismos en pacientes con NAC. Los autores sugirieron que debería utilizarse un valor de PCT  $>0,25 \mu\text{g/L}$  para iniciar los antibióticos y recomendaron suspenderlos cuando, después de 3, 5 o 7 días de tratamiento, la PCT de control sea inferior a  $0,25 \mu\text{g/L}$ . También recomendaron que cuando los valores iniciales son altos, debe suspenderse la administración de antibióticos si el paciente presenta una disminución del valor máximo del 80-90%<sup>87</sup>. Como no hay datos que sugieran que la antibioticoterapia empírica pueda detenerse de forma segura en pacientes con NAC, la función principal de la PCT es reducir la duración de la antibioticoterapia. Como todos los ensayos que han demostrado la utilidad de la PCT tenían un brazo de control con una duración de más de 7 días, es probable que la utilidad de la PCT sea mucho mayor en los centros que tienen dificultades a la hora de que los médicos utilicen terapias de duración convencional más corta.

En resumen, aunque existen multitud de estudios que demuestran que estos biomarcadores se asocian al pronóstico y evolución de la NAC, su no superioridad por sí solos frente a las escalas pronósticas, la ausencia de valores de corte claramente establecidos, así como la disponibilidad y los costes, hacen que las guías de práctica clínica restrinjan su uso, quedando limitado a los casos en los que por algún motivo (mala evolución de la enfermedad, infección complicada con absceso, derrame pleural, infección extrapulmonar) creamos necesaria una pauta antibiótica más larga de la convencional. En estos casos, los biomarcadores, en concreto la PCT, puede ser útil a la hora de suspender el tratamiento cuando el paciente ha alcanzado la estabilidad clínica y presenta una evolución favorable<sup>31</sup>.

## 6. Tratamiento de la NAC



### 6.1 Tratamiento antibiótico ambulatorio

Existe controversia entre las distintas guías de práctica clínica, en cuanto al tipo de tratamiento antibiótico que debe realizarse en los pacientes con NAC que pueden tratarse ambulatoriamente. Las guías de las sociedades europea y británica de neumología y de la Asociación Latinoamericana del Tórax, no recomiendan realizar cobertura de microorganismos atípicos, mientras que la IDSA/ATS<sup>31</sup> y la normativa SEPAR del 2010<sup>16</sup>, así como su nueva actualización del 2020<sup>5</sup>, recomiendan asociar un macrólido al betalactámico, o bien utilizar una monoterapia con quinolonas.

Existen estudios que muestran un efecto beneficioso del uso de macrólidos frente a la monoterapia en los enfermos más graves<sup>88</sup>. Sin embargo, parece que este beneficio no está claro en pacientes con enfermedad más leve. Recientes estudios han mostrado un escaso beneficio de los macrólidos en los pacientes con NAC no grave<sup>88-90</sup>. En una revisión Cochrane de 2014 en la que se incluyeron 11 ensayos clínicos con 3.352 pacientes mayores de 12 años con NAC tratada ambulatoriamente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas de eficacia entre las diferentes pautas de tratamiento antibiótico<sup>91</sup>. Por tanto, actualmente, no existe evidencia suficiente que nos permita afirmar que la combinación de un betalactámico con macrólido sea superior a la monoterapia con betalactámico en el tratamiento de la NAC ambulatoria.

Pese a ello, en la actualización reciente de la normativa SEPAR del 2020 se recomienda, a falta de ensayos clínicos aleatorizados y de acuerdo con la evidencia proporcionada por estudios observacionales, la cobertura de microorganismos atípicos mediante el uso de una combinación de un macrólido y un betalactámico, o bien una quinolona en monoterapia como pauta de tratamiento empírico ambulatorio en pacientes con NAC<sup>5</sup>. En pacientes con enfermedad respiratoria crónica de base (EPOC o asma), la amoxicilina con ácido clavulánico es el betalactámico recomendado. Hay que tener en cuenta que el tipo de germen y/o el perfil de resistencias a determinados antibióticos no es el mismo en todos los países, de ahí la disparidad en las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas. Por ejemplo, la normativa ATS/IDSA<sup>31</sup> incluye, además de las

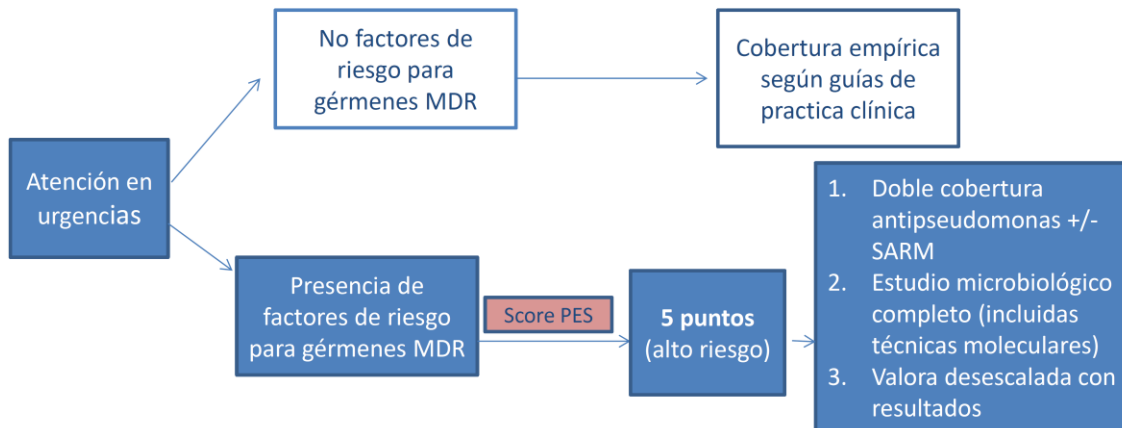
pautas comentadas previamente, la monoterapia con macrólidos si la resistencia del neumococo es <25%, lo cual no ocurre en España.

## 6.2 Tratamiento antibiótico de los pacientes con NAC que requieren hospitalización

En los pacientes adultos con NAC que requieren ingreso en planta de hospitalización convencional, las pautas recomendadas por las guías de práctica clínica son la combinación de un betalactámico y un macrólido, o una quinolona en monoterapia<sup>5</sup>. Si existe riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, se aconseja calcular el índice de resistencia antibiótica PES [acrónimo de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productora de betalactamasa de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SAMR)] (**Figura 6**), basado en que estos 3 patógenos multirresistentes son los más frecuentes en la NAC<sup>92</sup>. Si la puntuación es  $\geq 5$  (sensibilidad del 70% para patógenos PES), se recomienda recoger muestras respiratorias para cultivo, incluyendo técnicas moleculares si es posible, e iniciar cobertura antibiótica empírica de amplio espectro (meropenem + levofloxacino + ceftarolina o linezolid). Si tras los resultados microbiológicos se descartan patógenos PES, se desescala esta pauta antibiótica. La nueva normativa ATS/IDSA recomienda cobertura para SAMR o *Pseudomonas* en pacientes con factores de riesgo que deben validarse localmente y cubrir anaerobios únicamente si se sospecha absceso pulmonar o empiema<sup>31</sup>. En los pacientes más graves que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos, el tratamiento antibiótico debe ser combinado<sup>5</sup>.

**Figura 6.** Score PES (adaptado de Cillóniz, et al.<sup>92</sup>).

Característica	Puntuación
Edad > 65 años	+1
Varón	+2
Tratamiento previo con antibióticos	+2
Enfermedad pulmonar crónica	+2
Enfermedad renal crónica	+2
Alteración del nivel de conciencia o evidencia de aspiración	+2
Fiebre o sensación distérmica	-1



Un metaanálisis que incluyó 28 estudios observacionales con más de 9.000 pacientes diagnosticados de NAC grave, demostró una reducción de la mortalidad del 3% (riesgo relativo [RR] 0,82,  $p = 0,02$ ) en el grupo de pacientes tratado con la pauta antibiótica que incluía un macrólido frente a otras pautas sin macrólidos<sup>88</sup>). En base a estos resultados se debería considerar a los macrólidos (claritromicina o azitromicina) dentro de las pautas antibióticas combinadas de los pacientes que requieran ingreso en una unidad de críticos. Este beneficio de la asociación del macrólido puede deberse no solo a su efecto antibiótico, sino en gran parte al conocido efecto antiinflamatorio de esta familia de antibióticos.

### 6.3 Nuevos tratamientos antibióticos en NAC



Las resistencias a los fármacos antibacterianos han aumentado de forma global. Esto no es extraño, dada la elevada presión de selección causada por su uso excesivo, no solo como tratamiento de infecciones en humanos, sino también debido a su extensión en

agricultura y ganadería. La velocidad a la que aumentan estas resistencias no se ha visto contrarrestada por el desarrollo de nuevos antibióticos, lo cual compromete la disponibilidad de tratamientos efectivos.

Este hecho ha generado una importante alarma en la sociedad que ha derivado en el compromiso político y el desarrollo de iniciativas globales como la aprobación del Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos en la 68ª Asamblea Mundial de la Salud (Ginebra, 2015) y en la Asamblea General de las Naciones Unidas, en Nueva York, que reforzó estos compromisos en 2016. Además, este tema está en la agenda del G7 y del G20, que apoyaron acciones para impulsar el desarrollo de nuevos tratamientos antibacterianos. En la **Tabla 4** se muestra la lista de patógenos prioritarios de la OMS para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, entre los que se encuentran microorganismos que pueden ser responsables de NACs, como el *streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, o el *staphylococcus aureus* meticilin resistente, entre otros.

Ante el reto de ofrecer un tratamiento óptimo a los pacientes con NAC, especialmente aquellos con NAC grave, se están desarrollando nuevos antibióticos que pretenden ofrecer cobertura a las limitaciones existentes actualmente en la terapia empírica de la NAC, incluyendo especies resistentes como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* resistentes a macrólidos y SAMR.

En base a la reciente evidencia disponible<sup>93-95</sup>, se han incorporado las cefalosporinas de 5ª generación (ceftarolina y ceftobiprol) como tratamiento de primera línea; además, omadaciclina y lefamulina han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA), al demostrar no inferioridad frente a tratamiento con quinolonas. La **Tabla 5** muestra los nuevos tratamientos desarrollados para tratamiento de la NAC.



**Tabla 4.** Lista de patógenos prioritarios de la OMS para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos.

Prioridad	Microrganismos
<b>1: CRÍTICA</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a los carbapenémicos <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a los carbapenémicos Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL
<b>2: ELEVADA</b>	<i>Enterococcus faecium</i> , resistente a la vancomicina <i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina <i>Helicobacter pylori</i> , resistente a la claritromicina <i>Campylobacter</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas <i>Salmonellae</i> , resistentes a las fluoroquinolonas <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas
<b>3: MEDIA</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sin sensibilidad a la penicilina <i>Haemophilus influenzae</i> , resistente a la ampicilina <i>Shigella</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas

**Tabla 5.** Nuevos antibióticos en la NAC (adaptado normativa Actualización normativa SEPAR 2020).

Característica	Ceftarolina	Ceftobiprol	Omadaciclina	Lefamulina
Formulación IV (dosis)	+ (600 mg/12 h)	+ (500 mg/8 h)	+ (100 mg/12 h 1.er día; 100 mg/24 h)	+ (150 mg/12 h)
Formulación oral (dosis)	-	-	+(300 mg/24 h)	+ (600 mg/12 h)
Cobertura SARM	+	+	+	+
Cobertura <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	-	-
Cobertura <i>Legionella pneumophila</i> y atípicas	-	-	+	+
Aprobación EM	+	+	no	no

## 6.4 Duración del tratamiento antibiótico

La duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con NAC no está bien establecida ni estandarizada, existiendo discrepancias entre las diferentes guías de práctica clínica. La tendencia actual, observada en las últimas actualizaciones, es a una reducción del tiempo de tratamiento, respaldada en los conocidos efectos negativos de

prolongar la duración de la administración de antibióticos. Es sabido que las pautas antibióticas largas aumentan el desarrollo de resistencias, los costes del tratamiento y la probabilidad de desarrollo de efectos adversos. Así mismo, puede asociarse a una menor adherencia al tratamiento<sup>96-98</sup>. La evidencia disponible no ha demostrado beneficios estadísticamente significativos del uso de pautas largas. En un metaanálisis con 15 ensayos aleatorizados y controlados que incluyó a 2.796 pacientes con NAC leve-moderada, no se mostraron diferencias en la eficacia de pautas cortas (<7 días frente a  $\geq 7$  días)<sup>99</sup>. Otro metaanálisis de 5 ensayos clínicos con 5.107 pacientes, no detectó diferencias en la tasa de curación clínica, mortalidad y efectos adversos entre pautas cortas (3 a 7 días) y pautas largas (7 a 10 días)<sup>100</sup>. En un tercer metaanálisis, publicado más recientemente, con 21 ensayos clínicos, de los cuales 19 fueron aleatorizados y que incluían 4.861 pacientes, en el que se comparaban pautas  $\leq 6$  días frente a  $\geq 7$  días, no se observaron diferencias en tasas de curación ni recaídas. Además, se evidenciaron, en los tratados con pauta corta, menos efectos adversos y menor mortalidad (RR 0,52, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,33-0,82). Esta menor mortalidad en el grupo de pauta corta se mantenía también en el subanálisis de pacientes con neumonía grave (el 2,2% en el grupo de pauta corta frente al 4,7%)<sup>101</sup>. En base a estos resultados, las recomendaciones tanto de la ATS/IDSA<sup>31</sup>, como de la actualización de la guía SEPAR<sup>5</sup>, es individualizar el tratamiento basándose en criterios de estabilidad clínica, de forma que debe mantenerse un mínimo de 5 días de tratamiento y este puede suspenderse tras 48 horas de estabilidad clínica. Se considera estabilidad clínica las ausencias de fiebre (temperatura  $<37,8^{\circ}\text{C}$ ) y de alguno de los siguientes signos: presión arterial sistólica  $<90$  mmHg, frecuencia cardíaca  $>100$  latidos/min, frecuencia respiratoria  $>24$ /min,  $<90\%$  aire ambiente. Se deberían considerar tiempos más largos de tratamiento antibiótico ante casos de neumonía necrosante, absceso pulmonar, derrame pleural complicado, infecciones extrapulmonares, o sospecha de gérmenes no comunes. En estos casos es en los que el uso de biomarcadores, en concreto de la procalcitonina (PCT), pueden ser útiles a la hora de decidir suspender el tratamiento<sup>102,103</sup>.

## 6.5 Tratamiento de la NAC por Influenza

En la actualización de la normativa española de neumología y cirugía torácica no se aborda este punto. Sin embargo, sí lo tratan en la última actualización de la guía americana<sup>31</sup> que, de acuerdo con el reciente informe clínico influenza IDSA<sup>104</sup>, recomiendan el uso de oseltamivir para pacientes adultos con NAC que presenten un test positivo para influenza en el entorno hospitalario, independientemente de la duración de la enfermedad antes del diagnóstico (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada). Se sugiere también que se traten los adultos con NAC por influenza en el ámbito ambulatorio, independientemente de la duración de la enfermedad antes del diagnóstico (recomendación con baja calidad de evidencia).

Hasta la fecha, no se ha realizado ningún ensayo clínico que haya analizado el efecto del tratamiento con fármacos antiinfluenza en adultos con neumonía por influenza y se carecen de datos sobre los beneficios de usar estos agentes en el entorno ambulatorio. La evidencia sobre la que se basan las recomendaciones mencionadas se extrae de varios estudios observacionales que sugieren que el tratamiento con oseltamivir se relaciona con un menor riesgo de muerte en pacientes hospitalizados por NAC que dan positivo para el virus influenza<sup>105,106</sup>. Se ha observado además que el tratamiento dentro de los 2 primeros días desde el inicio de los síntomas, o la hospitalización, puede dar lugar a mejores resultados<sup>107,108</sup>, con beneficios hasta 4 o 5 días después del comienzo de los síntomas<sup>109,110</sup>. En los pacientes ambulatorios, se ha visto que reduce la duración de los síntomas y la probabilidad de complicaciones del tracto respiratorio inferior<sup>111</sup>, con el mayor beneficio si la terapia se recibe dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas<sup>112</sup>.

En resumen, en pacientes hospitalizados, existe una amplia evidencia observacional que sugiere que administrar agentes antiinfluenza reduce el riesgo de mortalidad en adultos con infección por influenza, con unos beneficios mayores cuando la terapia se inicia dentro de las 48 horas desde el inicio de síntomas. Sin embargo, los estudios también

respaldan iniciar el tratamiento aunque el paciente lleve más días de síntomas<sup>110</sup>. A pesar de no identificar estudios consistentes que evalúen específicamente los agentes antiinfluenza, la guía americana sugiere su uso en el tratamiento de pacientes ambulatorios con NAC positivos para influenza, de acuerdo con las pautas del informe influenza IDSA<sup>104</sup>. No obstante, lo hace como una recomendación condicional, en base a los datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios, en los que se muestran, para los primeros, una reducción del tiempo para la resolución de los síntomas y una prevención de la hospitalización, para los segundos, entre aquellos con influenza, pero sin neumonía. Se necesita más investigación en este campo y se precisan ensayos clínicos controlados y aleatorizados que permitan avalar la recomendación de agentes antiinfluenza en el tratamiento de la neumonía por influenza en el ámbito ambulatorio. Específicamente, sería muy interesante saber si la terapia es eficaz cuando se inicia más tarde de las 48 horas después del inicio de los síntomas ya que ayudaría en la toma de decisiones clínicas.

Las directrices actuales recomiendan realizar cobertura antibiótica empírica estándar en los pacientes con NAC positivos para influenza, dado el riesgo de sobreinfección y coinfección bacteriana. Un estudio que incluía una serie de autopsias realizadas en la pandemia de influenza H1N1 de 2009, encontró evidencia de coinfección bacteriana en aproximadamente el 30 % de las muertes<sup>113</sup>. Los gérmenes más frecuentemente encontrados en estas co/sobreinfecciones fueron *Staphylococcus aureus*, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus* del grupo A<sup>114</sup>. Ante este espectro de gérmenes, la cobertura recomendada es la estándar de los pacientes con NAC.

## 6.6 Uso de corticosteroides en la NAC



El uso de corticoides en la NAC ha sido durante años un aspecto controvertido y de debate. Actualmente no disponemos de datos que muestren un beneficio de su uso en pacientes con NAC no grave, en cuanto a la mejoría de las tasas de mortalidad ni fracaso

orgánico. Solamente tenemos datos limitados en pacientes con neumonía grave<sup>115-118</sup>. Al igual que el tratamiento con agentes antiinfluenza, la corticoterapia en la NAC tampoco se ha abordado en la actualización de la guía SEPAR 2020, aunque sí en la actualización de la guía ATS/IDSA. La recomendación es no pautar corticoesteroides de rutina en adultos con NAC no grave, con una evidencia de calidad alta. Tampoco se sugiere usarlos de forma rutinaria en adultos con NAC grave ni en adultos con neumonía por influenza grave. Estas dos últimas recomendaciones son condicionales, con una calidad de evidencia moderada en el primer caso y baja en el segundo.

Por tanto, el tratamiento con corticoesteroides en pacientes con NAC quedaría relegado a casos de NAC grave, principalmente pacientes con shock séptico refractario<sup>119</sup>. Se pautarán corticoesteroides, en las dosis correspondientes, en los pacientes que así lo requieran, como tratamiento de sus patologías de base o agudización de las mismas en el contexto de la NAC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades autoinmunes, ect.).

## **7. Impacto de la adherencia a las Guías de práctica clínica en la NAC**

Las guías de práctica clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Son necesarias para ordenar, evaluar y graduar el conocimiento disponible y con ello disminuir la variabilidad en la práctica debida a la incertidumbre. Son potencialmente útiles para mejorar la eficiencia global de los sistemas sanitarios y la calidad de la atención sanitaria prestada a los pacientes<sup>120</sup>.

En las últimas 3 décadas ha habido un aumento progresivo en la difusión y empleo de las GPC recomendadas por las sociedades científicas en casi todas las áreas de la

medicina. En la NAC, se han publicado recientemente actualizaciones de GPC<sup>5,31</sup> cuyo objetivo principal es proporcionar unas directrices, basadas en un resumen crítico de la literatura más actualizada, que permita a los profesionales de la salud tomar las mejores decisiones en la asistencia de los pacientes adultos con esta patología.

Uno de los primeros estudios que analizó la influencia que tenía seguir las GPC sobre los resultados del paciente fue el publicado por Gleason y colaboradores<sup>121</sup>. En él se incluyeron a 864 pacientes con NAC tratados ambulatoriamente y no se encontraron beneficios significativos en aquellos pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico coincidente con las GPC respecto de los que no. En otro trabajo, publicado posteriormente, en el que se analizaron a 295 pacientes con NAC hospitalizados<sup>122</sup> tampoco se pudo demostrar beneficios del seguimiento de las GPC en términos de mortalidad o duración de la hospitalización. No obstante, en este caso, en el subgrupo de pacientes graves con PSI V, sí que se observó una mayor mortalidad en aquellos en los que no se siguieron las recomendaciones de la guía.

Más tarde, Mortensen *et al.*<sup>123</sup> realizaron un estudio en el que se reclutaron 420 pacientes con NAC hospitalizados, cuyo objetivo era si el empleo de antibióticos concordantes con las GPC de la ATS y de la IDSA<sup>124</sup> se asociaba a mortalidad a 30 días. Se observó que la adherencia a las guías ATS/IDSA podían reducir la mortalidad a 30 días de pacientes hospitalizados por NAC (21,7% vs 9,8% ( $p < 0.005$ ; Odds ratio [OR]= 5,7; 95% intervalo de confianza [IC]: 2-16). Estos mismos autores publicaron posteriormente otro estudio retrospectivo en el que mostraban que no seguir las recomendaciones antibióticas de las GPC se asociaba a una mayor mortalidad tanto en las primeras 48 horas como intrahospitalaria<sup>125</sup>. En este trabajo, no solo se observó una menor mortalidad en los pacientes en los que se seguían las recomendaciones de las GPC, sino que también mostró otras ventajas de dicho seguimiento: menor tiempo hasta la estabilidad clínica ( $p < 0.04$ ) y al cambio de la antibioterapia intravenosa a la oral ( $p < 0.01$ ) y una menor estancia hospitalaria ( $p < 0.01$ ). En resumen, en base a estos

estudios, se deduce que aplicar las recomendaciones de las GPC, no solo tiene ventajas en la supervivencia de los pacientes, sino también en estancia hospitalaria y, por tanto, en costes<sup>126</sup>. Sin embargo, la mayoría de trabajos fueron retrospectivos y no estratificaron a los pacientes según las recomendaciones ATS.

Ante estos resultados se planteó si implementar la aplicación de las GPC en los distintos centros hospitalarios conllevaría los beneficios esperados. En un estudio realizado en EE.UU.<sup>127</sup> se compararon los resultados de los clínicos que habían decidido seguir las recomendaciones de las GPC desarrolladas en su hospital frente a los resultados de otro grupo que continuaron con el manejo habitual. Se confirmó, nuevamente, un beneficio en mortalidad a 30 días en el grupo adherente a las GPC. Estos mismos resultados fueron ratificados por los mismos autores, pero ya usando un mejor ajuste por comorbilidades, con pacientes más graves y con un mayor tiempo de seguimiento<sup>128</sup>. Trabajos posteriores, multicéntricos, con mayor número de pacientes, y realizados en distintos sistemas de salud, siguieron confirmando los beneficios del seguimiento de las recomendaciones de las GPC<sup>129-132</sup>. En base a estos resultados, parece que la aplicación de las GPC en los centros hospitalarios en el manejo de los pacientes con NAC tiene un beneficio en los resultados del paciente. Se estima que entre el 75-80% de las NAC se diagnostican y se manejan inicialmente en los servicios de urgencias y es, por tanto, en dichos servicios donde es especialmente relevante la implementación y adherencia a estas guías<sup>133,134</sup>. A pesar de conocerse las ventajas del seguimiento de las GPC, la adherencia de los clínicos a estas es muy variable<sup>120,121,135-138</sup>. En uno de los primeros estudios que evaluaron dicha adherencia, en este caso a las de la SEPAR y de la ATS, solamente se evidenciaron unas adherencias del 66% y el 88%, respectivamente<sup>122</sup>.



## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **JUSTIFICACIÓN**

La NAC es un problema de salud global por su alta incidencia, su elevada morbimortalidad y la alta carga económica que supone para los distintos servicios sanitarios. Es conocida la gran variabilidad que existe entre los distintos sistemas de salud, los distintos países e incluso entre diferentes centros de un mismo estado en el manejo de la NAC. Sin embargo, lo común en todos ellos es que la mayor parte de este gasto asociado a NAC se emplea en las hospitalizaciones.

Probablemente una de las decisiones más complicadas y a la vez con mayor relevancia en el manejo de la NAC es decidir si un paciente puede manejarse ambulatoriamente o debe hospitalizarse. La evidencia disponible en este sentido sugiere una sobrestimación del riesgo por parte de los clínicos, lo que lleva a la hospitalización de un número de pacientes mayor al que, en teoría, sería necesario, con el mayor gasto sanitario que esto supone. Con el objetivo de ayudar al clínico y estandarizar el manejo de la NAC se desarrollaron las escalas pronósticas de gravedad, que ayudan a estimar, de forma objetiva, la gravedad de la NAC, facilitando así la toma de decisiones. A partir de la estimación de la gravedad, las GPC apoyan el manejo ambulatorio de los pacientes clasificados como de bajo riesgo y la hospitalización de los que tienen una probabilidad de muerte más elevada. Pero la evidencia nos muestra que un porcentaje elevado de pacientes con una probabilidad de muerte baja siguen hospitalizándose y, por tanto, no se cumplen las recomendaciones de las GPC. Ante estos datos, se ha sugerido que la decisión de hospitalizar a un paciente no debe basarse únicamente en las escalas de gravedad, sino que también dependerá del juicio clínico del médico, si así es aconsejable. Sin embargo, los criterios que debe utilizar el médico para tomar la decisión de hospitalizar o no a un enfermo no están definidos, por lo que estas decisiones terminan tomándose de forma individual, de acuerdo a la interpretación de gravedad de cada médico.

También sabemos que es muy importante acertar en el tratamiento empírico antimicrobiano inicial, ya que se ha demostrado que no hacerlo se relaciona con mayores tasas de fracaso terapéutico. Es primordial, por tanto, iniciar una pauta terapéutica de acuerdo con las recomendaciones de las GPC en lo que se refiere a elección de antibióticos, dosis y tiempo de duración, así como decidir en qué casos es necesario administrar de forma adyuvante corticoesteroides, si las GPC actualizadas de cada país lo recomiendan.

## **HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis es que existen factores que o bien no están recogidos en las escalas pronósticas de riesgo o bien están infravalorados, que influyen en el clínico a la hora de decidir la hospitalización de pacientes con una NAC, a priori, de bajo riesgo (PSI, I-III). Al igual que sucede con las escalas pronósticas de gravedad, consideramos que hay circunstancias, no suficientemente aclaradas en la actualidad, que hacen que tampoco se sigan las pautas de tratamiento recomendadas en las GPC, sobre todo en lo que se refiere al uso de antibióticos y al de corticoesteroides.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos principales del estudio son:

1. Conocer si la decisión de ingresar a un paciente por una NAC se basa en una escala de gravedad validada.
2. Determinar qué factores, recogidos o no en las escalas pronósticas, influyen en la decisión de hospitalizar a pacientes con una NAC clasificada como de bajo riesgo (clases I-III, según el PSI).
3. Comprobar si existen algunas características, o factores, de los pacientes con un PSI clases I-III que puedan predecir su hospitalización posterior.

4. Valorar si se siguen las recomendaciones de las GPC en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de NAC de bajo riesgo (clases I-III, según el PSI) (pauta antibiótica, duración de la misma, uso de corticoesteroides y tratamientos antivirales).
5. Verificar el cumplimiento de las recomendaciones de las GPC para obtener una buena rentabilidad microbiológica y conocer la etiología de las NAC.
6. Analizar las repercusiones de la no adherencia a las GPC sobre la evolución y el pronóstico de los pacientes.

Los objetivos secundarios son:

1. Determinar qué características basales, o factores, de los pacientes con un PSI (clases I-III) hospitalizados, pueden pronosticar un curso clínico desfavorable, no esperado inicialmente por su clase de riesgo, con respecto a los que evolucionan de acuerdo a lo esperado.
2. Identificar la relevancia que tienen, sobre la evolución de la NAC, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares o comorbilidad cardíaca.
3. Valorar el desarrollo de complicaciones cardiovasculares que pueden presentar estos pacientes, durante el proceso agudo de la NAC y tras la resolución de la misma.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis observacional, prospectivo, de los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de NAC (clases I-III del PSI), entre el 1 de octubre de 2016 y el 31 de diciembre de 2021. Se incluyeron, de forma consecutiva, los enfermos hospitalizados en el servicio de Neumología con esta patología y los seguidos ambulatoriamente en la consulta monográfica de neumonías derivados del servicio de urgencias del hospital y que aceptaron participar en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: I) personas mayores de 18 años, inmunocompetentes; II) diagnóstico final de NAC (en base a una sintomatología compatible y la presencia de un infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax no existente previamente)<sup>139</sup>; III) pertenecer a las clases I-III del PSI<sup>12</sup>, indicativas de baja gravedad y que no deberían requerir ingreso hospitalario, según las GPC<sup>12</sup>. También se incluyeron las neumonías de las personas ingresadas en un centro socio-sanitario, ya que las GPC recientes las consideran también NAC<sup>31</sup>.

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en 2 grupos: los hospitalizados (definidos como casos) y los tratados ambulatoriamente (definidos como controles). Se excluyeron los pacientes con neumonía hospitalaria, tuberculosis, o con cualquier tipo de inmunosupresión.

Las razones de admisión se clasificaron en seis categorías principales [I) factores psicosociales; II) condiciones comórbidas; III) signos de deterioro clínico; IV) resultados anormales de pruebas clínicas; V) visita repetida al servicio de urgencias en las últimas 2 semanas; y VI) otras causas no incluidas en las categorías anteriores], cada una de ellas con varias subcategorías. Posteriormente, los médicos responsables de los pacientes durante su estancia en el hospital revisaron los criterios de ingreso y clasificaron a los enfermos en 3 grandes grupos de acuerdo a la idoneidad de la hospitalización: grupo 1, pacientes con contraindicaciones para su manejo ambulatorio, al margen de la gravedad

de la NAC; grupo 2, enfermos que aunque con factores de riesgo identificables para la hospitalización, no tenían indicaciones absolutas para su ingreso, ni existía asociación con mayor mortalidad; grupo 3, pacientes sin ninguna contraindicación para el tratamiento ambulatorio y sin ningún factor de riesgo identificable para la hospitalización.

### ***Selección inicial de variables***

Las variables seleccionadas fueron: sexo, edad, PSI, situación de dependencia y socio-familiar, distancia a domicilio desde el centro hospitalario, índice de comorbilidad de Charlson<sup>140</sup>, presencia de enfermedad psiquiátrica, diabetes mellitus (y tipo de la misma), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o la existencia de otra enfermedad nueva o descompensada no incluida en el PSI y que justifique el ingreso; vacunación frente a la gripe y el neumococo en el último año; antecedentes de fumador (persona que ha fumado diariamente en el último mes cualquier cantidad de cigarrillos), consumo excesivo de alcohol [ $>40$  g/día (4 UBEs/día) en hombres y  $>20$ - $25$  g/día (2-2,5 UBEs/día) en mujeres] u otras drogas, tratamientos en el mes previo con antibióticos, constantes vitales, valores en sangre de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, función renal, sodio, potasio, gasometría arterial, lóbulos afectados en la radiografía, presencia o no de derrame pleural e intolerancia oral. La situación socio-familiar del enfermo se definió como buena si algún familiar aceptaba hacerse cargo de su atención una vez dado el alta, fuera conviviente habitual o no.

### ***Variables determinantes de la evolución***

Las variables recogidas para valorar la evolución del evento neumónico agudo fueron las siguientes: estancia hospitalaria; tiempo hasta la estabilidad clínica definida como la normalización de las constantes vitales ( $T <37,2^{\circ}\text{C}$ , tensión arterial sistólica  $>90$  mm Hg, frecuencia cardíaca  $<100$  lpm, frecuencia respiratoria  $<24$  rpm, y ausencia de insuficiencia respiratoria y/o  $\text{SaO}_2 <90\%$ ); necesidad de ventilación invasiva o no

invasiva; necesidad de ingreso en UCI o en una unidad de cuidados respiratorios intermedios; ausencia de complicaciones pulmonares (empiema, cavitación, síndrome de distrés respiratorio agudo, derrame paraneumónico, neumotórax) como extrapulmonares (arritmia cardíaca, shock séptico, insuficiencia renal, meningitis, endocarditis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o diarrea) y mortalidad.

De acuerdo a las GPC<sup>16</sup>, en los pacientes tratados ambulatoriamente, se definió como NAC no respondedora la persistencia o el deterioro de los síntomas al tercer día del inicio del tratamiento. Si necesitaban hospitalización, se consideró fracaso terapéutico. En los pacientes hospitalizados, se consideró que la NAC era no respondedora si la neumonía progresaba (deterioro clínico grave que requirió ventilación, ingreso en UCI/unidad de cuidados respiratorios intermedios, o muerte), o el paciente presentaba inestabilidad clínica (tiempo transcurrido hasta la estabilización de los signos vitales, del estado mental y la recuperación de la vía oral, mayor de 3 días)<sup>141</sup>.

Las complicaciones surgidas durante el tratamiento de las NAC se clasificaron en pulmonares (por ejemplo, derrame pleural paraneumónico, empiema o neumotórax que requerían drenaje torácico, cavitación pulmonar o síndrome de distrés respiratorio agudo) y extrapulmonares (por ejemplo, la aparición de una arritmia cardíaca, endocarditis, shock séptico, insuficiencia renal, diarrea, etc.). Se consideró una NAC de mala evolución si cumplía la definición de fracaso terapéutico, NAC no respondedora, o presentaba alguna complicación durante el tiempo de tratamiento. El resto, se aceptó que la evolución había sido buena.

En el seguimiento posterior de los pacientes se evaluó el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arritmia de novo o descompensación de previas, enfermedad tromboembólica venosa, claudicación intermitente), la necesidad de reingreso y la muerte.

El cálculo de la población total y por grupos de edad del área sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza se obtuvo a través de los datos de la tarjeta sanitaria que proporciona el *Servizo Galego de Saúde*<sup>142,143</sup>.

### ***Aspectos éticos***

Esta investigación ha sido avalada por el Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo (Código de registro 2016/388) (Anexo 1).

El investigador principal y los colaboradores clínicos en quienes se delegó, obtuvieron el consentimiento informado por escrito de cada paciente participante, después de haberles proporcionado una explicación adecuada del mismo (Anexo 2).

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio 75, Venecia 83, Hong Kong 89, Somerset Oeste 96, Escocia 00, Seúl 08 y Fortaleza 13) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el RD 1090/2015, de 24 de diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometieron a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio fuera separado de los datos de identificación personal de modo que se asegurase el anonimato del paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el

Decreto 29/2009 de 5 de febrero , por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Los datos clínicos de los pacientes se recogieron en una base de datos específica para este estudio. Los datos están seudonimizados, protegiendo la identidad del participante. Sólo la entidad responsable del tratamiento de los datos conoce los códigos de seudonimización. El equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. Una vez terminado el estudio, los datos serán anonimizados.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. El centro en el que se obtenga la información es el responsable del tratamiento de los datos. Los datos recogidos solo serán utilizados para los fines del estudio de investigación descritos en el protocolo y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y de acuerdo con la legislación aplicable.

Los enfermos tendrán el mismo seguimiento que los que decidieron no participar en el estudio y presenten la misma patología. Las pruebas radiológicas, analíticas y microbiológicas a realizar son de práctica clínica habitual en los pacientes con un NAC.

### ***Análisis estadístico***

Se realizó un análisis descriptivo bivariante confrontando las distintas variables sobre las que se ha recogido información con el estado de paciente ingresado o no ingresado. Las variables continuas se expresaron en medianas (percentiles 25-75) ya que muchas de sus distribuciones no son normales. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. La significación estadística de las diferencias encontradas entre los pacientes con ingreso y sin ingreso hospitalario se contrastaron

con la prueba Wilcoxon para el caso de variables continuas, Fisher para discretas y Cochran-Mantel-Haenszel para variables con gradación.

Se confeccionaron dos modelos de regresión logística multivariante. En el primer modelo, la variable dependiente fue la decisión de ingreso (no/si) para el paciente, y las variables independientes: sexo, edad, antecedentes personales, vacunación previa (de gripe o neumococo), comorbilidades, factores de riesgo cardiovasculares, índice de Charlson, alteraciones radiológicas, diferentes variables de laboratorio, tratamiento recibido y evolución clínica presentada. Se excluyeron las variables con menos de 5 pacientes. En el segundo modelo, la variable dependiente fue la mala evolución del paciente, considerando como tal el ingreso de los enfermos tratados inicialmente de forma ambulatoria, el fracaso terapéutico, la neumonía progresiva, las que presentaron complicaciones y la neumonía no respondedora por persistencia de síntomas. Las variables independientes fueron las mismas que las utilizadas en el primer modelo.

Para seleccionar las variables incluídas en los modelos, se utilizó el Criterio de Información de Akaike (AIC)<sup>144</sup>. Partiendo de todas las variables independientes anteriormente descritas y utilizando un proceso paso a paso, se fueron eliminando de forma sucesiva las variables sin capacidad de predicción. Se estudiaron los posibles efectos no lineales con la ayuda de modelos aditivos generalizados, usando splines<sup>145</sup>. Los resultados se presentan mediante Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Posteriormente se estudiaron los diferentes aspectos del rendimiento, incluyendo calibración y discriminación. Para verificar la discriminación se utilizaron las curvas ROC y el área bajo la curva. El estudio de la calibración se realizó mediante gráficos de calibración y el score de Brier. El optimismo se corrigió mediante validación interna con técnicas bootstrap<sup>146</sup>. Los análisis de datos se realizaron con el software R, disponible libremente en <http://cran.r-project.org>, con los paquetes *mgcv*, *rms*, *vcdExtra* y *pROC*. Todos los análisis se llevaron a cabo conforme a las normas TRIPOD<sup>147</sup>.

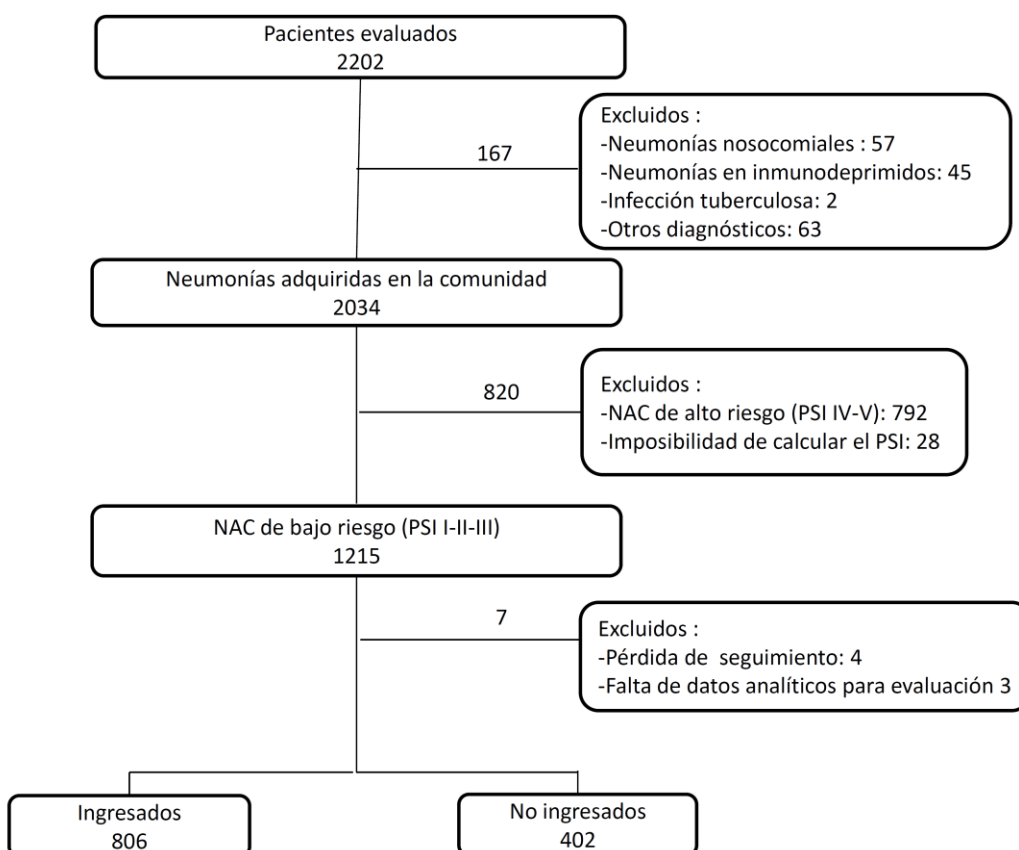
## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se analizaron un total de 1.208 pacientes con una NAC, clasificada, de acuerdo al PSI, de una gravedad entre I-III. De ellos, 806 ingresaron en el servicio de Neumología y 402 se trataron ambulatoriamente con controles posteriores en la consulta externa. En la **Figura 6** se observa un diagrama de flujo con los pacientes incluidos en el estudio.

**Figura 6.** Diagrama de flujo de los pacientes con neumonía estudiados.



En el servicio de urgencias, solamente se estableció la gravedad de la NAC (cálculo de la Clase del PSI) en el 20,7% del total de los pacientes [250/1208; ingresados: 181/806 (22,5%); ambulatorios: 69/402 (17,2%)]. En los enfermos hospitalizados, si este cálculo no se había hecho en los servicios de urgencias, se realizó en las primeras 24 horas del

ingreso. En los pacientes tratados ambulatoriamente, el riesgo de muerte se calculó en la primera consulta de seguimiento.

En la **Tabla 1** se muestran las condiciones demográficas de los enfermos incluidos en el estudio, así como sus comorbilidades, los hallazgos en la exploración física, las pruebas complementarias y la gravedad de la neumonía, según los pacientes se hospitalizaron o no. Los que ingresaron eran significativamente de más edad ( $p < 0,001$ ), más bebedores de alcohol ( $p = 0,004$ ), tenían más enfermedades respiratorias crónicas ( $p < 0,001$ ), mayor índice de Charlson ( $p < 0,001$ ) y disponían en su domicilio de más concentradores de oxígeno ( $p = 0,007$ ), CPAP ( $p = 0,011$ ) y de ventilación no invasiva ( $p = 0,020$ ). Igualmente, un mayor porcentaje de los pacientes hospitalizados tenían unas frecuencias respiratoria  $>30$  rpm y cardíaca  $>120$  lpm, que los que se trataban ambulatoriamente ( $p < 0,001$  y  $p = 0,008$ , respectivamente). De la misma forma, un 58% de los enfermos hospitalizados (460/793) presentaban insuficiencia respiratoria aguda ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg), por solamente un 3,6% de los no ingresados (11/304) ( $p < 0,001$ ); también, en los pacientes hospitalizados, se observó que había un mayor porcentaje con un BUN  $>30$  mg/dL ( $p = 0,002$ ), linfopenia ( $<700$  cel/mm<sup>3</sup>) ( $p < 0,001$ ), infiltrados pulmonares multilobares o bilaterales ( $p < 0,001$  en ambos casos), cavitación pulmonar ( $p = 0,019$ ) y derrame pleural ( $p = 0,002$ ). El porcentaje de pacientes hospitalizados con un PSI I, fue significativamente menor que en los no ingresados (13,3% vs 42,5%;  $p < 0,001$ ) y al revés en los que tenían un PSI III (52,9% vs 20,4%;  $p < 0,001$ ). La puntuación global del PSI fue significativamente mayor en los hospitalizados que en los que no (71 vs 53,5;  $p < 0,001$ ). Los criterios que los médicos más tuvieron en cuenta a la hora de decidir una hospitalización fueron el alcoholismo (70/87; 80% de los casos), consumir drogas ilícitas (88%), tener oxigenación o ventilación no invasiva domiciliarias (100% en ambos casos), frecuencia respiratoria  $>30$  rpm (94,7%), frecuencia cardíaca  $>120$  lpm (81,2%), insuficiencia respiratoria aguda (97,7%), BUN  $>30$  mg/dL (87,2%), Na  $<130$  mEq/L (92,3%), linfopenia (82%), presencia de infiltrados multilobares o

bilaterales (84,4 y 87,1%, respectivamente), cavitación pulmonar (88,4%) y derrame pleural (80,6%).

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes con neumonía de bajo riesgo, de acuerdo al ámbito de tratamiento (hospital/domicilio).

<b>Características</b>	<b>Pacientes hospitalizados (n=806)</b>	<b>Pacientes no hospitalizados (n= 402)</b>	<b>p</b>
Edad, mediana (IQR)	62 [49,72]	57 [41,68]	<0.001
Hombres, n (%)	441 (54.7%)	220 (54.7%)	1.000
Lugar de residencia			
• Domicilio privado	798 (99.0%)	400 (99.5%)	0.511
• Residencia	8 (1.0%)	2 (0.5%)	
Hábitos			
• Fumadores	224 (27.8%)	94 (23.4%)	0.111
• Alcoholismo	70 (8.7%)	17 (4.2%)	0.004
• Drogas ilícitas	15 (1.9%)	2 (0.5%)	0.070
Comorbilidades			
• Insuficiencia cardiaca	39 (4.8%)	11 (2.7%)	0.093
• Accidente cerebrovascular	20 (2.5%)	6 (1.5%)	0.300
• Neoplasia activa	10 (1.2%)	6 (1.5%)	0.791
• Insuficiencia renal	6 (0.7%)	4 (1.0%)	0.739
• Enfermedad hepática crónica	24 (3.0%)	6 (1.5%)	0.168
• Enfermedad respiratoria crónica	283/803 (35.2%)	82/400 (20.5%)	<0.001
• Índice de Charlson, mediana (IQR)	1 [0,1]	0 [0,1]	<0.001
Terapias domiciliarias			
• Oxigenoterapia	13 (1.6%)	0 (0.0%)	0.007
• CPAP	31 (3.8%)	5 (1.2%)	0.011
• Ventilación no invasiva	11 (1.4%)	0 (0.0%)	0.020
Exploración física			
• Confusión	5 (0.6%)	0 (0.0%)	0.176
• Intolerancia oral	4 (0.5%)	0 (0.0%)	0.308
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	54/803 (6.7%)	3 (0.7%)	<0.001
• TAs <90 mm Hg	22 (2.7%)	5 (1.2%)	0.103
• Frecuencia cardiaca >120 lpm	56 (6.9%)	13 (3.2%)	0.008
• Temperatura <35°C o >40°C	7 (0.9%)	3 (0.7%)	1.000
Gasometría arterial			
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	460/793 (58.0%)	11/304 (3.6%)	<0.001
• pH <7.35	5/797 (0.6%)	1/311 (0.3%)	1.000
Analítica			
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	41/805 (5.1%)	6/396 (1.5%)	0.002
• Sodio <130 mEq/L	12/805 (1.5%)	1 (0.2%)	0.072
• Glucosa >250 mg/dL	22/805 (2.7%)	6 (1.5%)	0.225
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	28 (3.5%)	7 (1.7%)	0.103
• Linfopenia <700 cel/ mm <sup>3</sup>	219/804 (27.2%)	48 (11.9%)	<0.001
Radiología			
• Infiltrados multilobares	228 (28.3%)	42 (10.4%)	<0.001
• Infiltrados bilaterales	155 (19.2%)	23 (5.7%)	<0.001
• Cavitación	23 (2.9%)	3 (0.7%)	0.019
• Derrame pleural	79 (9.8%)	19 (4.7%)	0.002
Gravedad			
• PSI I, n (%)	107 (13.3%)	171 (42.5%)	<0.001
• PSI II, n (%)	273 (33.9%)	149 (37.1%)	0.277
• PSI III, n (%)	426 (52.9%)	82 (20.4%)	<0.001

• Puntuación PSI, mediana (IQR)	71 [57,82]	53.5 [38,68]	<0.001
• CURB65 0-1, n (%)	536 (66.5%)	330 (82.1%)	<0.001
Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)	26 [11,40]	26 [8,38]	0.120

**CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **CURB65**, confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial,  $\geq 65$  años; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica; **IQR**, rango intercuartílico; **BUN**, nitrógeno ureico en sangre.

En la **Tabla 2** se muestran las características más relevantes de los pacientes hospitalizados, de acuerdo a la clase de su PSI. La mediana de la edad ( $p < 0,001$ ) y el porcentaje de hombres ( $p = 0,023$ ) aumentaron significativamente con la gravedad del PSI, al contrario que el porcentaje de fumadores ( $p < 0,001$ ) y de consumidores de drogas ilícitas ( $p = 0,004$ ). El porcentaje de la frecuencia de las siguientes variables, aumentó significativamente con la gravedad del PSI: múltiples comorbilidades, índice de Charlson ( $p < 0,001$ ), necesidad de oxígeno domiciliario ( $p = 0,016$ ), frecuencia respiratoria  $> 30$ /minuto ( $p = 0,013$ ), insuficiencia respiratoria aguda ( $p < 0,001$ ), BUN  $> 30$  mg/dL ( $p = 0,016$ ) y estancia media ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, el porcentaje de enfermos con infiltrados pulmonares y cavitación pulmonar disminuyó de forma significativa a medida que aumentaba la gravedad de las NAC ( $p = 0,008$  y  $p = 0,035$ , respectivamente).

**Tabla 2.** Características de los pacientes con neumonía de bajo riesgo hospitalizados, de acuerdo a su clasificación según el PSI.

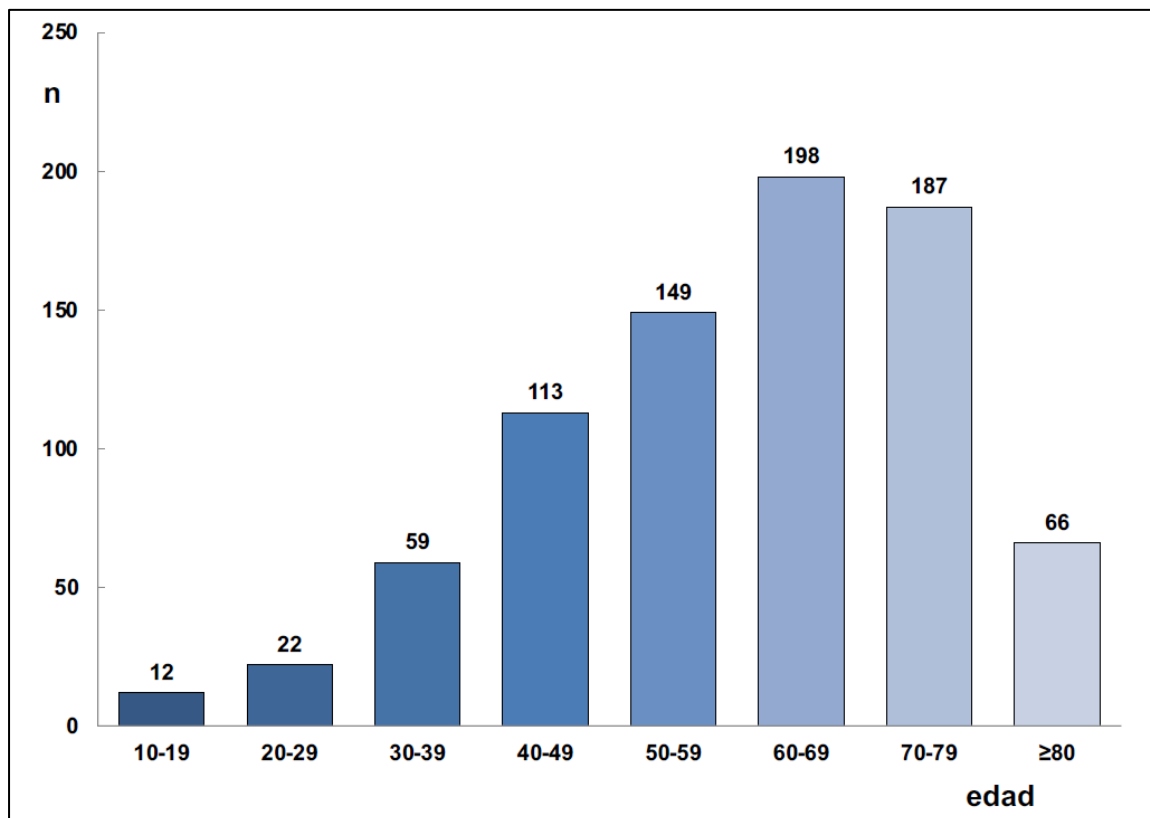
Características	Pacientes ingresados			P
	PSI I (107, 13.3%)	PSI II (273, 33.9%)	PSI III (426, 52.9%)	
Edad, mediana (IQR)	39 [32,46]	55 [47,63]	71 [63,77]	<0.001
Hombres, n (%)	56 (52.3%)	133 (48.7%)	252 (59.2%)	0.023
Lugar de residencia				
• Domicilio privado	106 (99.1%)	272 (99.6%)	420 (98.6%)	0.398
• Residencia	1 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (1.4%)	
Hábitos				
• Fumadores	44 (41.1%)	97 (35.5%)	83 (19.5%)	<0.001
• Alcoholismo	6 (5.6%)	23 (8.4%)	41 (9.6%)	0.412
• Drogas ilícitas	5 (4.7%)	8 (2.9%)	2 (0.5%)	0.004
Comorbilidades				
• Insuficiencia cardíaca	2 (1.9%)	6 (2.2%)	31 (7.3%)	0.003
• Accidente cerebrovascular	0 (0.0%)	3 (1.1%)	17 (4.0%)	0.012
• Neoplasia activa	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (2.3%)	0.011
• Insuficiencia renal	0 (0.0%)	1 (0.4%)	5 (1.2%)	0.303

• Enfermedad hepática crónica	1 (0.9%)	11 (4.0%)	12 (2.8%)	0.269
• Enfermedad respiratoria crónica	20 (18.7%)	76/272 (27.9%)	187/424 (44.1%)	<0.001
• Índice Charlson, mediana (IQR)	0 [0,0]	0 [0,1]	1 [0,2]	<0.001
Terapias domiciliarias				
• Oxigenoterapia	0 (0.0%)	1 (0.4%)	12 (2.8%)	0.016
• CPAP	0 (0.0%)	10 (3.7%)	21 (4.9%)	0.059
• Ventilación no invasiva	0 (0.0%)	6 (2.2%)	5 (1.2%)	0.223
Exploración física				
• Confusión	0 (0.0%)	1 (0.4%)	4 (0.9%)	0.438
• Intolerancia oral	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	0.773
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	1 (0.9%)	16/272 (5.9%)	37/424 (8.7%)	0.013
• TAs <90 mm Hg	1 (0.9%)	9 (3.3%)	(8.7%)	0.433
• Frecuencia cardíaca >120 lpm	10 (9.3%)	22 (8.1%)	12 (2,8%)	0.272
• Temperatura <35°C o >40°C	0 (0.0%)	4 (1.5%)	24 (5.6%) 3 (0.7%)	0.333
Gasometría arterial				
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	29/102 (28.4%)	143/266 (53.8%)	288/425 (67.8%)	<0.001
• pH <7,35	1/105 (1.0%)	2/267 (0.7%)	2/425 (0.5%)	0.815
Analítica				
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	1/106 (0.9%)	10 (3.7%)	30 (7.0%)	0.016
• Sodio <130 mEq/L	1 (0.9%)	1 (0.4%)	10/425 (2.4%)	0.094
• Glucosa >250 mg/dL	0 (0.0%)	6/272 (2.2%)	16 (3.8%)	0.084
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	5 (4.7%)	13 (4.8%)	10 (2.3%)	0.181
• Linfopenia <700 cel/ mm <sup>3</sup>	25 (23.4%)	67 (24.5%)	127/424 (30.0%)	0.184
Radiología				
• Infiltrados multilobares	41 (38.3%)	84 (30.8%)	103 (24.2%)	0.008
• Infiltrados bilaterales	27 (25.2%)	58 (21.2%)	70 (16.4%)	0.069
• Cavitación	7 (6.5%)	8 (2.9%)	8 (1.9%)	0.035
• Derrame pleural	6 (5.6%)	29 (10.6%)	44 (10.3%)	0.291
Rentabilidad microbiológica	43 (40.2%)	113 (41.4%)	121 (28.4%)	0.001
Estancia media (días)	5.0	6.0	6.4	0.001
Reingresos a los 30 días, n (%)	3 (2.8%)	13 (4.8%)	24 (5.6%)	0.476
Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)	26 [11,40]	25 [10,39]	27 [11,40]	0.458

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica;

En la **Figura 7** se muestra que el número de pacientes hospitalizados aumentó por grupo de edad hasta llegar a la séptima década de la vida, en que comenzó a disminuir.

**Figura 7.** Número de pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, por grupos de edad.



En la **Tabla 3** se muestran las características de los pacientes con una neumonía de bajo riesgo (clases I-III del PSI) no hospitalizados, de acuerdo a las clases de su PSI. A medida que aumentaba la gravedad de la neumonía, lo hizo, de forma significativa, la edad ( $p < 0,001$ ), el porcentaje de hombres ( $p < 0,001$ ), de algunas comorbilidades y el índice Charlson ( $p < 0,001$ ), el porcentaje de enfermos en insuficiencia respiratoria aguda ( $p = 0,005$ ), con glucosa  $> 250$  mg/dL ( $p = 0,011$ ) y con linfopenia (linfocitos  $< 700$  cel/mm<sup>3</sup>) ( $p = 0,025$ ). Por el contrario, disminuye el número de fumadores ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 3.** Características de los pacientes con neumonía de bajo riesgo (clases I-III del PSI) no hospitalizados, de acuerdo a su clasificación según el PSI.

Características	Pacientes no ingresados			P
	PSI I (171, 42.5%)	PSI II (149, 37.1%)	PSI III (82, 20.4%)	
Edad, mediana (IQR)	40 [33,45]	62 [57,68]	77 [72,81]	<0.001
Hombres, n (%)	82 (48.0%)	77 (51.7%)	61(74.4%)	<0.001
Lugar de residencia				
• Domicilio privado	170 (99.4%)	149(100.0%)	81(98.8%)	0.442
• Residencia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	
Hábitos				

<ul style="list-style-type: none"> <li>Fumadores</li> <li>Alcoholismo</li> <li>Drogas ilícitas</li> </ul>	54 (31.6%) 4 (2.3%) 1 (0.6%)	33 (22.1%) 9 (6.0%) 1 (0.7%)	7 (8.5%) 4 (4.9%) 0 (0.0%)	<0.001 0.247 0.769
<b>Comorbilidades</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia cardíaca</li> <li>Accidente cerebrovascular</li> <li>Neoplasia activa</li> <li>Insuficiencia renal</li> <li>Enfermedad hepática crónica</li> <li>Enfermedad respiratoria crónica</li> <li>Índice de Charlson, mediana (IQR)</li> </ul>	0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%) 1 (0.6%) 1 (0.6%) 24/170 (14.1%) 0 [0,0]	2 (1.3%) 2 (1.3%) 1 (0.7%) 1 (0.7%) 4 (2.7%) 32/148 (21.6%) 0 [0,1]	9 (11.0%) 4 (4.9%) 5 (6.1%) 2 (2.4%) 1 (1.2%) 26 (31.7%) 1 [0,2]	<0.001 0.011 0.001 0.336 0.296 0.005 <0.001
<b>Terapias domiciliarias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxigenoterapia</li> <li>CPAP</li> <li>Ventilación no invasiva</li> </ul>	0 (0.0%) 3 (1.8%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 1 (0.7%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 1 (1.2%) 0 (0.0%)	----- 0.684 -----
<b>Exploración física</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Confusión</li> <li>Intolerancia oral</li> <li>Frecuencia respiratoria &gt;30 rpm</li> <li>TAs &lt;90 mm Hg</li> <li>Frecuencia cardíaca &gt;120 lpm</li> <li>Temperatura &lt;35°C o &gt;40°C</li> </ul>	0 (0.0%) 0 (0.0%) 2 (1.2%) 3 (1.8%) 5 (2.9%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%) 2 (1.3%) 6 (4.0%) 1 (0.7%)	0 (0.0%) 0 (0.0%) 1 (1.2%) 0 (0.0%) 2 (2.4%) 2 (2.4%)	----- ----- 0.411 0.496 0.773 0.108
<b>Gasometría arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PaO<sub>2</sub> &lt;60 mm Hg o SaO<sub>2</sub> &lt;90%</li> <li>pH &lt;7,35</li> </ul>	1/111 (0.9%) 1/116 (0.9%)	3/121 (2.5%) 0/121 (0.0%)	7/72 (9.7%) 0/74 (0.0%)	0.005 0.431
<b>Análítica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>BUN &gt;30 mg/dL o 11 mmol/L</li> <li>Sodio &lt;130 mEq/L</li> <li>Glucosa &gt;250 mg/dL</li> <li>Leucocitos &lt;4.000 cel/mm<sup>3</sup></li> <li>Linfopenia &lt;700 cel/ mm<sup>3</sup></li> </ul>	0/167 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%) 2 (1.2%) 21 (12.3%)	3/148 (2.0%) 0 (0.0%) 2 (1.3%) 4 (2.7%) 11 (7.4%)	3/81 (3.7%) 1 (1.2%) 4 (4.9%) 1 (1.2%) 16 (19.5%)	0.067 0.142 0.011 0.541 0.025
<b>Radiología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltrados multilobares</li> <li>Infiltrados bilaterales</li> <li>Cavitación</li> <li>Derrame pleural</li> </ul>	20 (11.7%) 9 (5.3%) 2 (1.2%) 4 (2.3%)	12 (8.1%) 8 (5.4%) 1 (0.7%) 9 (6.0%)	10 (12.2%) 6 (7.3%) 0 (0.0%) 6 (7.3%)	0.482 0.784 0.595 0.139
<b>Rentabilidad microbiológica</b>	19 (11.1%)	17 (11.4%)	8 (9.7%)	0.582
<b>Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)</b>	25 [5,39]	25 [11,35]	30 [16,40]	0.090

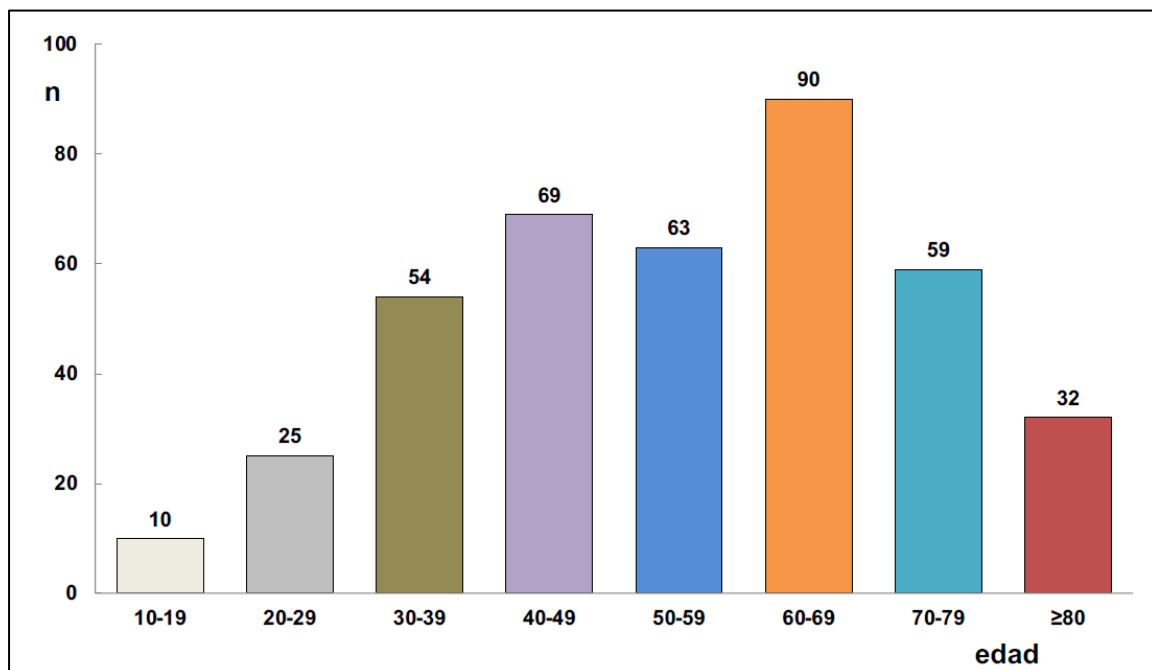
**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica.

En la **Figura 8** se muestra el número de pacientes no hospitalizados por grupo de edad.

Esta distribución fue similar a la de los pacientes ingresados, excepto que se observó

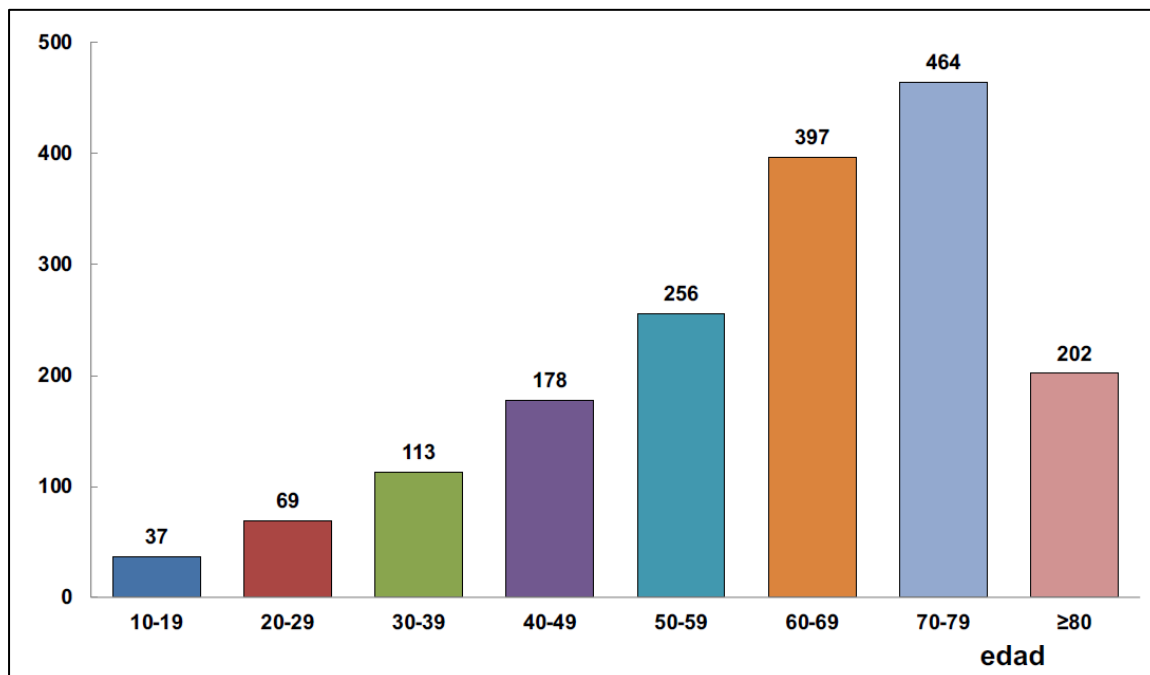
una ligera disminución en la sexta década de la vida.

**Figura 8.** Número de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad no hospitalizados, por grupos de edad.



En la **Figura 9** se observa la tasa de hospitalización /100.000 habitantes por una NAC de bajo riesgo (clases I-III del PSI), para cada grupo de edad. Esta tasa aumentó con la edad, hasta la octava década de la vida, en que comenzó a disminuir.

**Figura 9.** Tasa de hospitalización/100.000 habitantes por neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo (clases I-III del PSI), por grupo de edad.



En la **Tabla 4** se describen los motivos de hospitalización, según los justificaron los médicos del servicio de urgencias/guardia de área médica que los admitieron en el hospital. El grupo que con mayor diferencia provocó el motivo de ingreso fue el de “resultados anómalos de pruebas complementarias” (79,8%), seguido de “signos de deterioro clínico” (7,9%). Dentro del primer grupo, la causa más frecuente que motivaba el ingreso fue la insuficiencia respiratoria aguda (443 pacientes). El porcentaje de esta causa como motivo de ingreso, al igual que la totalidad del grupo en que se encuadraba (“resultados anómalos de pruebas complementarias”) aumentó significativamente con la gravedad de la neumonía. Lo mismo sucedió con la estancia media (aumentó significativamente a medida que lo hacía la gravedad de la neumonía;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 4.** Motivos de ingreso de los pacientes hospitalizados, de acuerdo a la gravedad de la neumonía.

Grupos de motivos de ingreso	Total (806)	PSI I (107)	PSI II (273)	PSI III (426)	p
<b>Factores psicosociales</b>	<b>6 (0.7%)</b>	2 (1.9%)	1 (0.4%)	3 (0.7%)	0.306
• Ausencia de apoyo familiar	5	2	0	3	
• Alcoholismo	1	0	1	0	

<b>Condiciones comórbidas</b>	<b>39 (4.8%)</b>	8 (7.5%)	12 (4.4%)	19 (4.5%)	0.394
• Enfermedad crónica estable	8	0	2	6	
• Descompensación enfermedad de base	16	6	3	7	
• Hallazgos incidentales que requieren tratamiento adicional	14	2	7	5	
• Uso de VMNI domiciliaria	1	0	0	1	
<b>Signos de deterioro clínico</b>	<b>64 (7.9%)</b>	14 (13.1%)	25 (9.2%)	25 (5.9%)	0.031
• Persistencia de fiebre	12	8	3	1	
• Dolor torácico	2	0	1	0	
• Hipotensión	16	1	8	8	
• Taquipnea	10	0	5	5	
• Mal estado general	4	0	1	3	
• Expectoración hemoptoica/hemoptisis	12	2	6	4	
• Broncoespasmo	8	3	1	4	
<b>Resultados anómalos de pruebas complementarias</b>	<b>643 (79.8%)</b>	64 (59.8%)	211 (77.3%)	368 (86.4%)	<0.001
• Insuficiencia respiratoria	443	26	139	278	
• Hipoxemia	64	9	28	27	
• Infiltrados multilobares	19	5	6	7	
• Infiltrados bilaterales	30	12	11	7	
• Atelectasia	1	0	1	0	
• Cavitación	12	3	3	6	
• Derrame pleural	29	2	12	15	
• Insuficiencia renal	21	1	5	15	
• Hiponatremia	4	0	0	4	
• Leucocitosis, leucopenia, desviación izquierda	18	5	5	8	
• Patrón de colestasis	1	1	0	0	
• Sobredosificación anticoagulación oral	1	0	1	0	
<b>Mala respuesta a tratamiento ambulatorio</b>	<b>23 (2.9%)</b>	4 (3.7%)	11 (4.0%)	8 (1.9%)	0.210
<b>Otras causas no incluidas en las anteriores</b>	<b>31 (3.8%)</b>	15 (14.0%)	13 (4.8%)	3 (0.7%)	<0.001
• Sospecha neumonía vírica	17	6	10	1	
• Sospecha de tuberculosis	3	3	0	0	
• Neumonía por varicela	2	2	0	0	
• Bacteriemia	3	1	1	1	
• Aspiración de cuerpo extraño	1	0	0	1	
• Fiebre Q	1	0	1	0	
• Intolerancia oral	2	2	0	0	
• Sospecha de masa pulmonar	1	1	0	0	
<b>Estancia media (días)</b>	<b>6.1</b>	5.0	6.0	6.4	0.001

PSI, *pneumonia severity index*; VMNI, ventilación mecánica no invasiva.

En la **Tabla 5** se muestra la idoneidad de la hospitalización de los pacientes de acuerdo al criterio de los médicos responsables durante su estancia en el hospital. El 61,5% (496/806) se clasificaron en el grupo 1 (contraindicación para el tratamiento

ambulatorio); el 13,8% (110 pacientes) en el grupo 2 (factores de riesgo para la hospitalización, pero sin indicación absoluta para el ingreso) y el 24,7% (199 enfermos) en el grupo 3 (sin ninguna contraindicación para el tratamiento ambulatorio y sin ningún factor de riesgo identificable para la hospitalización).

**Tabla 5.** Idoneidad de la hospitalización de acuerdo al criterio de los médicos responsables durante su estancia hospitalaria.

GRUPO	Motivo	n	%
1	Causas psicosociales	6	61,5%
	Descompensación comorbilidad (condiciones comórbidas inestables)	17	
	Enfermedades graves concomitantes agudas	11	
	Insuficiencia renal aguda grave (creatinina >2 mg/dL)	4	
	Intolerancia oral	2	
	Insuficiencia respiratoria	443	
	Derrame pleural moderado/grande o complicado	13	
	Total	496	
2	Mala respuesta a tratamiento antibiótico	23	13,8%
	Condensación multilobar, bilateral, cavitación, atelectasia, derrame pleural pequeño	78	
	Comorbilidades	9	
	Total	110	
3	Hipoxemia	64	24,7%
	Hiponatremia (Na 130-135 mEq/L)	4	
	Sobredosificación anticoagulación oral	1	
	Colestasis	1	
	Leucocitosis	18	
	Bacteriemia	3	
	Expectoración hemoptoica	12	
	Sospecha neumonía vírica	17	
	Fibrilación auricular de inicio	2	
	Sospecha de fiebre Q	1	
	Sospecha de masa pulmonar	1	
	Sospecha de tuberculosis	3	
	Neumonía por varicela	2	
	Fiebre persistente	12	
	Dolor torácico	2	
	Hipotensión (pero tensión arterial sistólica >90 mm Hg)	16	
	Taquipnea (pero <30 respiraciones/minuto)	10	
	Mal estado general	4	
	Broncoespasmo	8	
	Insuficiencia renal (creatinina <2 mg/dL)	17	
	Embarazo	1	
Total	199		



En la **Tabla 6** se muestra la distancia desde el domicilio de los pacientes al hospital, de acuerdo a si el paciente fue hospitalizado o no. Este factor no influyó en la decisión del

médico de ingresar a los pacientes. Esos datos se muestran graficados en la **Figura**

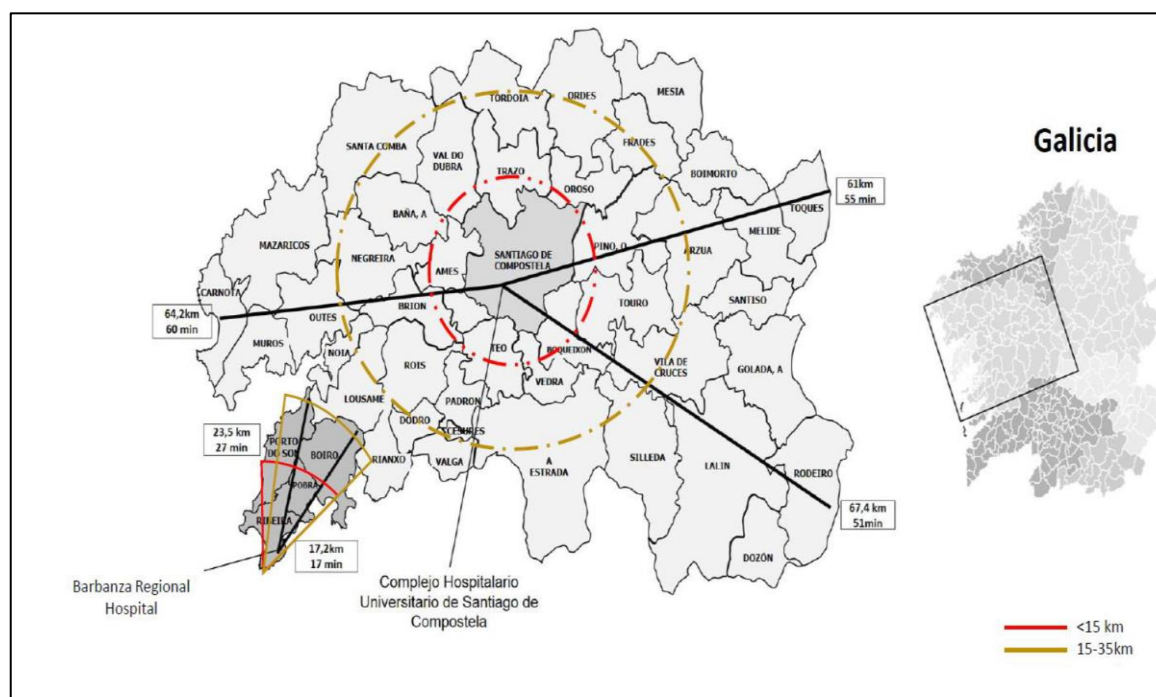
**10**<sup>148</sup>.

**Tabla 6.** Distancia desde el domicilio de los pacientes al hospital (en kilómetros), de acuerdo a si el paciente fue hospitalizado o no.

Tipo de paciente	Distancia del domicilio al hospital		
	Hasta 15 km	Entre 16 – 35 km	>35
Paciente hospitalizado	254 (31.5%)	285 (35.4%)	267 (33.1%)
Paciente no hospitalizado	140 (34.8%)	144 (35.8%)	118 (29.4%)
P	0.247	0.875	0.185

Km, kilómetros.

**Figura 10.** Gráfica de la distancia desde el domicilio de los pacientes al hospital (en kilómetros) (Reproducida con permiso de *Wolters Kluwer Health, Inc.*)<sup>148</sup>.



En las **Tablas 7-9** se muestran las características de los pacientes con una NAC, de acuerdo a la clase de riesgo (clase I del PSI, **Tabla 7**; clase II, **Tabla 8** y clase III,



**Tabla 9**) teniendo en cuenta si se hospitalizaron, o no. Para la clase I, los factores que influyeron significativamente a la hora de decidir el ingreso fueron: tomar drogas ilícitas, una frecuencia cardíaca >120 lpm, insuficiencia respiratoria aguda, linfopenia (linfocitos

<700 cel/mm<sup>3</sup>), infiltrados pulmonares multilobares o bilaterales y cavitación pulmonar. En la clase II, los factores que influyeron significativamente en el ingreso fueron: pacientes más jóvenes, ser fumador, frecuencia respiratoria >30/minuto, insuficiencia respiratoria aguda, linfopenia (linfocitos <700 cel/mm<sup>3</sup>), infiltrados pulmonares multilobares o bilaterales y cavitación. En la clase III, los factores fueron: pacientes más jóvenes, ser hombre, fumador, tener una enfermedad respiratoria crónica, frecuencia respiratoria >30/minuto, insuficiencia respiratoria aguda e infiltrados pulmonares multilobares o bilaterales.

En la clase I, el criterio que más influyó en los médicos a la hora de decidir la hospitalización fue la insuficiencia respiratoria aguda (la presentaban 29/30 pacientes: 96,7%). En la clase II los criterios más valorados fueron tener ventilación no invasiva domiciliaria (100%), frecuencia respiratoria >30 rpm (100%), tensión arterial sistólica <90 mmHg (81,8%), frecuencia cardíaca >120 lpm (78,6%), insuficiencia respiratoria aguda (97,9%), linfopenia (85,9%), infiltrados multilobares o bilaterales (87,5% y 87,9%, respectivamente) y cavitación pulmonar (88,9%). En la clase III, los factores más influyentes fueron antecedentes de fumador (92,2%), de alcoholismo (91,1%), accidente cerebrovascular (81%), enfermedad respiratoria crónica (87,8%), tener oxígeno o ventilación no invasiva domiciliarios (100% en ambos casos), frecuencia respiratoria >30 rpm (97,4%), tensión arterial sistólica <90 mmHg (100%), frecuencia cardíaca >120 lpm (92,3%), insuficiencia respiratoria aguda (97,6%), BUN >30 mg/dL (90,9%), Na <130 mEq/L (90,9%), leucopenia (90,9%), linfopenia (88,8%), infiltrados multilobares o bilaterales (91,2% y 92,1%, respectivamente), cavitación pulmonar (100%) y derrame pleural (88%).



**Tabla 7.** Características de los pacientes con neumonía clase I del PSI, de acuerdo al ámbito de tratamiento (hospital/domicilio).

Características	Pacientes clase I del <i>Pneumonia Severity Index</i>			p
	Total	Ingresados	No ingresados	

	(n=278)	(n=107)	(n=171)	
Edad, mediana (IQR)	39 [33,46]	39 [32,46]	40 [33,45]	0.803
Hombres, n (%)	138 (49.6%)	56 (52.3%)	82 (48.0%)	0.538
Lugar de residencia				
• Domicilio privado	276 (99.3%)	106 (99.1%)	170 (99.4%)	1.000
• Residencia	2 (0.7%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)	
Hábitos				
• Fumadores	98 (35.3%)	44 (41.1%)	54 (31.6%)	0.122
• Alcoholismo	10 (3.6%)	6 (5.6%)	4 (2.3%)	0.191
• Drogas ilícitas	6 (2.2%)	5 (4.7%)	1 (0.6%)	0.033
Comorbilidades				
• Insuficiencia cardíaca	2 (0.7%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0.147
• Accidente cerebrovascular	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Neoplasia activa	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Insuficiencia renal	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1.000
• Enfermedad hepática crónica	2 (0.7%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)	1.000
• Enfermedad respiratoria crónica	44/277 (15.9%)	20 (18.7%)	24/170 (14.1%)	0.316
• Índice Charlson, mediana (IQR)	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0.374
Terapias domiciliarias				
• Oxigenoterapia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• CPAP	3 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)	0.287
• Ventilación no invasiva	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
Exploración física				
• Confusión	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Intolerancia oral	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0.385
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	3 (1.1%)	1 (0.9%)	2 (1.2%)	1.000
• TAs <90 mm Hg	4 (1.4%)	1 (0.9%)	3 (1.8%)	1.000
• Frecuencia cardíaca >120 lpm	15 (5.4%)	10 (9.3%)	5 (2.9%)	0.028
• Temperatura <35°C o >40°C	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
Gasometría arterial				
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	30/213 (14.1%)	29/102 (28.4%)	1/111 (0.9%)	<0.001
• pH <7,35	2/221 (0.9%)	1/105 (1.0%)	1/116 (0.9%)	1.000
Analítica				
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	1/273 (0.4%)	1/106 (0.9%)	0/167 (0.0%)	0.388
• Sodio <130 mEq/L	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0.385
• Glucosa >250 mg/dL	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	7 (2.5%)	5 (4.7%)	2 (1.2%)	0.111
• Linfopenia (<700 cel/mm <sup>3</sup> )	46 (16.5%)	25 (23.4%)	21 (12.3%)	0.020
Radiología				
• Infiltrados multilobares	61 (21.9%)	41 (38.3%)	20 (11.7%)	<0.001
• Infiltrados bilaterales	36 (12.9%)	27 (25.2%)	9 (5.3%)	<0.001
• Cavitación	9 (3.2%)	7 (6.5%)	2 (1.2%)	0.030
• Derrame pleural	10 (3.6%)	6 (5.6%)	4 (2.3%)	0.191
Rentabilidad microbiológica	62 (22.3%)	43 (40.2%)	19 (11.1%)	<0.001
Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)	25 [6,40]	26 [11,40]	25 [5,39]	0.134

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica.

**Tabla 8.** Características de los pacientes con neumonía clase II del PSI, de acuerdo al ámbito de tratamiento (hospital/domicilio).

Características	Pacientes clase II del <i>Pneumonia Severity Index</i>			p
	Total (n=422)	Ingresados (n=273)	No ingresados (n=149)	
Edad, mediana (IQR)	58 [50,65]	55 [47,63]	62 [57,68]	<0.001
Hombres, n (%)	210 (49.8%)	133 (48.7%)	77 (51.7%)	0.611
Lugar de residencia				
• Domicilio privado	421 (99.8%)	272 (99.6%)	149 (100.0%)	1.000
• Residencia	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
Hábitos				
• Fumadores	130 (30.8%)	97 (35.5%)	33 (22.1%)	0.006
• Alcoholismo	32 (7.6%)	23 (8.4%)	9 (6.0%)	0.445
• Drogas ilícitas	9 (2.1%)	8 (2.9%)	1 (0.7%)	0.169
Comorbilidades				
• Insuficiencia cardíaca	8 (1.9%)	6 (2.2%)	2 (1.3%)	0.718
• Accidente cerebrovascular	5 (1.2%)	3 (1.1%)	2 (1.3%)	1.000
• Neoplasia activa	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0.353
• Insuficiencia renal	2 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.7%)	1.000
• Enfermedad hepática crónica	15 (3.6%)	11 (4.0%)	4 (2.7%)	0.589
• Enfermedad respiratoria crónica	108/420 (25.7%)	76/272 (27.9%)	32/148 (21.6%)	0.163
• Índice Charlson, mediana (IQR)	0 [0,1]	0 [0,1]	0 [0,1]	0.708
Terapias domiciliarias				
• Oxigenoterapia	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
• CPAP	11 (2.6%)	10 (3.7%)	1 (0.7%)	0.106
• Ventilación no invasiva	6 (1.4%)	6 (2.2%)	0 (0.0%)	0.094
Exploración física				
• Confusión	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
• Intolerancia oral	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	16/421 (3.8%)	16/272 (5.9%)	0 (0.0%)	0.001
• TAs <90 mm Hg	11 (2.6%)	9 (3.3%)	2 (1.3%)	0.342
• Frecuencia cardíaca >120 lpm	28 (6.6%)	22 (8.1%)	6 (4.0%)	0.151
• Temperatura <35°C o >40°C	5 (1.2%)	4 (1.5%)	1 (0.7%)	0.660
Gasometría arterial				
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	146/387 (37.7%)	143/266 (53.8%)	3/121 (2.5%)	<0.001
• pH <7,35	2/388 (0.5%)	2/267 (0.7%)	0/121 (0.0%)	1.000
Analítica				
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	13 (3.1%)	10 (3.7%)	3/148 (2.0%)	0.556
• Sodio <130 mEq/L	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
• Glucosa >250 mg/dL	8/421 (1.9%)	6/272 (2.2%)	2 (1.3%)	0.718
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	17 (4.0%)	13 (4.8%)	4 (2.7%)	0.438
• Linfopenia (<700 cel/mm <sup>3</sup> )	78 (18.5%)	67 (24.5%)	11 (7.4%)	<0.001
Radiología				
• Infiltrados multilobares	96 (22.7%)	84 (30.8%)	12 (8.1%)	<0.001
• Infiltrados bilaterales	66 (15.6%)	58 (21.2%)	8 (5.4%)	<0.001
• Cavitación	9 (2.1%)	8 (2.9%)	1 (0.7%)	0.169
• Derrame pleural	38 (9.0%)	29 (10.6%)	9 (6.0%)	0.154
Distancia al hospital (kilómetros), mediana	25 [10,38]	25 [10,39]	25 [11,35]	0.725

(IQR)				
-------	--	--	--	--

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica.

**Tabla 9.** Características de los pacientes con neumonía clase III del PSI, de acuerdo al ámbito de tratamiento (hospital/domicilio).

Características	Pacientes clase III del <i>Pneumonia Severity Index</i>			p
	Total (n=508)	Ingresados (n=426)	No ingresados (n=82)	
Edad, mediana (IQR)	72 [64,78]	71 [63,77]	77 [72,81]	<0.001
Hombres, n (%)	313 (61.6%)	252 (59.2%)	61 (74.4%)	0.009
Lugar de residencia				
• Domicilio privado	501 (98.6%)	420 (98.6%)	81 (98.8%)	1.000
• Residencia	7 (1.4%)	6 (1.4%)	1 (1.2%)	
Hábitos				
• Fumadores	90 (17.7%)	83 (19.5%)	7 (8.5%)	0.017
• Alcoholismo	45 (8.9%)	41 (9.6%)	4 (4.9%)	0.205
• Drogas ilícitas	2 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1.000
Comorbilidades				
• Insuficiencia cardíaca	40 (7.9%)	31 (7.3%)	9 (11.0%)	0.263
• Accidente cerebrovascular	21 (4.1%)	17 (4.0%)	4 (4.9%)	0.760
• Neoplasia activa	15 (3.0%)	10 (2.3%)	5 (6.1%)	0.077
• Insuficiencia renal	7 (1.4%)	5 (1.2%)	2 (2.4%)	0.315
• Enfermedad hepática crónica	13 (2.6%)	12 (2.8%)	1 (1.2%)	0.703
• Enfermedad respiratoria crónica	213/506 (42.1%)	187/424 (44.1%)	26 (31.7%)	0.039
• Índice Charlson, mediana (IQR)	1 [0,2]	1 [0,2]	1 [0,2]	0.708
Terapias domiciliarias				
• Oxigenoterapia	12 (2.4%)	12 (2.8%)	0 (0.0%)	0.230
• CPAP	22 (4.3%)	21 (4.9%)	1 (1.2%)	0.230
• Ventilación no invasiva	5 (1.0%)	5 (1.2%)	0 (0.0%)	1.000
Exploración física				
• Confusión	4 (0.8%)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	1.000
• Intolerancia oral	2 (0.4%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1.000
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	38/506 (7.5%)	37/424 (8.7%)	1 (1.2%)	0.019
• TAs <90 mm Hg	12 (2.4%)	12 (2.8%)	0 (0.0%)	0.142
• Frecuencia cardíaca >120 lpm	26 (5.1%)	24 (5.6%)	2 (2.4%)	0.286
• Temperatura <35°C o >40°C	5 (1.0%)	3 (0.7%)	2 (2.4%)	0.186
Gasometría arterial				
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	295/497 (59.4%)	288/425 (67.8%)	7 (8.5%)	<0.001
• pH <7,35	2 (0.4%)	2/425 (0.5%)	0/74 (0.0%)	1.000
Analítica				
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	33 (6.5%)	30 (7.0%)	3/81 (3.7%)	0.333
• Sodio <130 mEq/L	11 (2.2%)	10/425 (2.4%)	1 (1.2%)	1.000
• Glucosa >250 mg/dL	20 (3.9%)	16 (3.8%)	4 (4.9%)	0.546
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	11 (2.2%)	10 (2.3%)	1 (1.2%)	1.000
• Linfopenia (<700 cel/mm <sup>3</sup> )	143/506 (28.3%)	127/424 (30.0%)	16 (19.5%)	0.061
Radiología				

• Infiltrados multilobares	113 (22.2%)	103 (24.2%)	10 (12.2%)	0.020
• Infiltrados bilaterales	76 (15.0%)	70 (16.4%)	6 (7.3%)	0.041
• Cavitación	8 (1.6%)	8 (1.9%)	0 (0.0%)	0.366
• Derrame pleural	50 (9.8%)	44 (10.3%)	6 (7.3%)	0.543
Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)	27 [11,40]	27 [11,40]	30 [16,40]	0.524

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica.

En la **Tabla 10** se muestra la asociación bivariada entre las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes con NAC de bajo riesgo y la decisión de hospitalización. Los factores que influyeron fueron la edad, el alcoholismo, la toma de drogas ilícitas, estar diagnosticado de una enfermedad respiratoria crónica, tener varias comorbilidades, utilizar CPAP en el domicilio, presentar una frecuencia respiratoria >30 rpm o una frecuencia cardíaca >120 lpm, estar en insuficiencia respiratoria aguda, y demostrarse determinadas alteraciones analíticas [BUN >30 mg/dL, sodio <130 mE/L, linfopenia (<700 cel/mm<sup>3</sup>)] o radiológicas (infiltrados multilobares o bilaterales, cavitación pulmonar o derrame pleural).

**Tabla 10.** Asociación entre las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo y la decisión de hospitalización.

Características	Odds ratio (intervalo de confianza al 95%)
Edad, años	1.02 (1.01, 1.03)
Sexo	
• Hombres	Ref
• Mujeres	1.00 (0.79, 1.27)
Lugar de residencia	
• Domicilio privado	Ref
• Residencia	2.01 (0.50, 13.32)
Hábitos	
• Fumadores	1.26 (0.96, 1.67)
• Alcoholismo	2.15 (1.28, 3.83)
• Drogas ilícitas	3.79 (1.06, 24.14)
Comorbilidades	
• Insuficiencia cardíaca	1.81 (0.95, 3.74)
• Accidente cerebrovascular	1.68 (0.71, 4.62)
• Neoplasia activa	0.83 (0.31, 2.45)
• Insuficiencia renal	0.75 (0.21, 2.93)
• Enfermedad hepática crónica	2.03 (0.88, 5.50)
• Enfermedad respiratoria crónica	2.11 (1.60, 2.81)
• Índice de Charlson	
○ 0	Ref

○ 1	1.72 (1.31, 2.27)
○ 2	2.30 (1.51, 3.61)
○ ≥3	4.25 (1.78, 12.56)
Terapias domiciliarias	
• Oxigenoterapia	13.70 (0.81, 230.97)
• CPAP	3.18 (1.34, 9.36)
• Ventilación no invasiva	11.64 (0.68, 197.98)
Exploración física	
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	9.59 (3.51, 39.53)
• TAs <90 mm Hg	2.33 (0.95, 6.99)
• Frecuencia cardiaca >120 lpm	2.23 (1.25, 4.31)
• Temperatura <35°C o >40°C	1.17 (0.32, 5.43)
Gasometría arterial	
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	36.79 (20.80, 72.47)
• pH <7.35	1.96 (0.31, 37.58)
Analítica	
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	3.49 (1.58, 9.22)
• Sodio <130 mEq/L	6.07 (1.19, 110.75)
• Glucosa >250 mg/dL	1.85 (0.79, 5.07)
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	2.03 (0.93, 5.09)
• Linfopenia <700 cel/ mm <sup>3</sup>	2.76 (1.98, 3.91)
Radiología	
• Infiltrados multilobares	3.38 (2.40, 4.88)
• Infiltrados bilaterales	3.92 (2.54, 6.34)
• Cavitación	3.91 (1.35, 16.54)
• Derrame pleural	2.19 (1.34, 3.77)

**Ref**, grupo de referencia.

En la **Tabla 11** se muestran los resultados del análisis multivariado de las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo que influyen en la decisión de hospitalización. En la **Figura 11** se muestra la curva ROC del modelo de predicción de la decisión de hospitalización [AUC 0,876; IC95%: 0,855-0,897] y en la **Figura 12** la calibración de ese modelo de predicción.

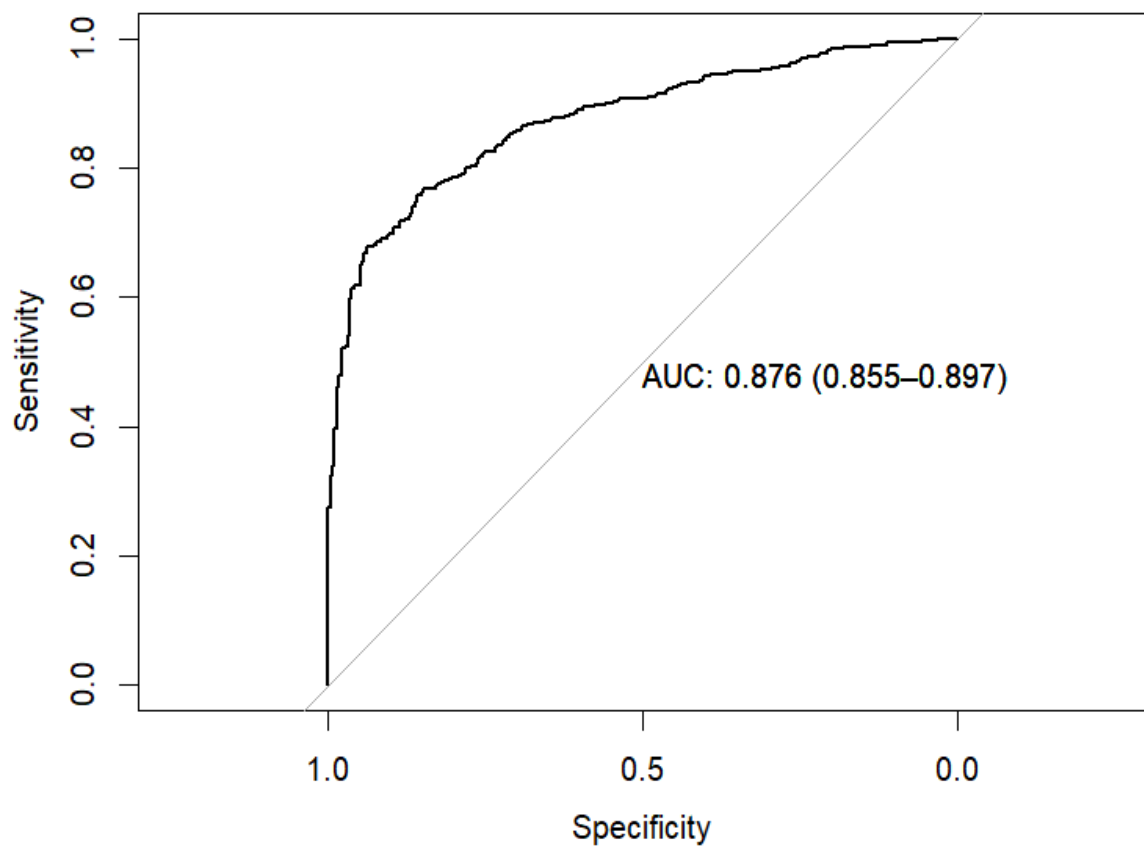
**Tabla 11.** Análisis multivariado de las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo que influyen en la decisión de hospitalización.

Características	Odds ratio (intervalo de confianza al 95%)	p
Edad, años	1.01 (1.00, 1.02)	0.045
Hábitos		
• Tabaquismo		
○ No fumador	Ref	-
○ Fumador	1.99 (1.29, 3.06)	0.002
○ Ex-fumador	1.30 (0.86, 1.96)	0.221
Comorbilidades		

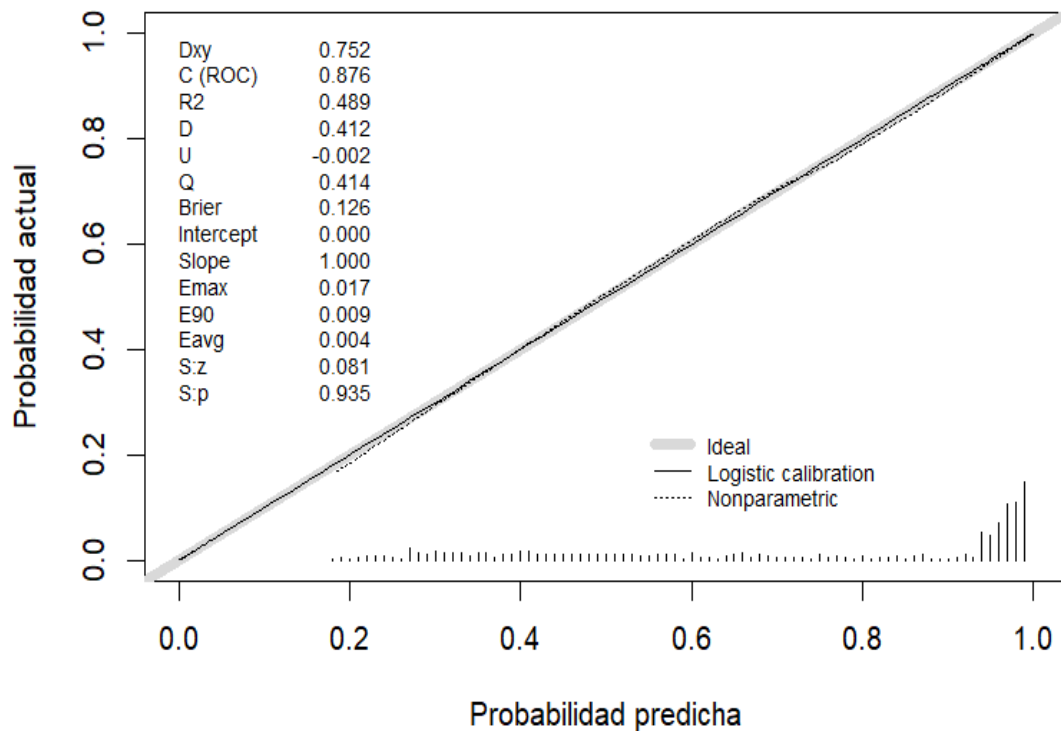
• Enfermedad respiratoria crónica	1.66 (1.11, 2.46)	0.013
Exploración física		
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	7.19 (2.00, 25.83)	0.003
• TAs <90 mm Hg	4.17 (1.30, 13.41)	0.017
• Frecuencia cardiaca >120 lpm	2.93 (1.35, 6.35)	0.007
Gasometría arterial		
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	41.79 (22.17, 78.78)	<0.001
Analítica		
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	4.75 (1.85, 12.22)	0.001
• Linfopenia <700 cel/mm <sup>3</sup>	2.15 (1.38, 3.34)	0.001
Radiología		
• Infiltrados multilobares	3.24 (2.09, 5.04)	<0.001
• Cavitación	12.42 (2.71, 56.92)	0.001
• Derrame pleural	3.00 (1.54, 5.85)	0.001

Ref, grupo de referencia.

**Figura 12.** Curva ROC para modelo de predicción de la decisión de hospitalización.



**Figura 13.** Calibración del modelo de predicción de la decisión de hospitalización.



La **Tabla 12** muestra la puntuación clínica del modelo para predecir el ingreso hospitalario. La puntuación total indica el riesgo individual estimado de ingresar por una NAC de bajo grado. Por ejemplo, un paciente de 70 años (21 puntos), fumador (18 puntos), con una enfermedad respiratoria crónica (14 puntos), una frecuencia respiratoria de 32 rpm (53 puntos), tensión arterial sistólica de 110 mm Hg (0 puntos), frecuencia cardiaca 90 (0 puntos), SaO<sub>2</sub> de 95% (0 puntos), un BUN de 40 mg/dL (42 puntos), linfocitos de 1.000 cel/mm<sup>3</sup> (0 puntos), sin afectación multilobar (0 puntos), cavitación pulmonar (0 puntos) ni derrame pleural (29 puntos), tiene una puntuación total de 148 puntos, lo que equivale a un riesgo de ingreso mayor del 98%. El punto de corte óptimo dependerá de si lo que se quiere es maximizar la sensibilidad, maximizar la especificidad con un valor mínimo de la sensibilidad, igualar la sensibilidad y la especificidad, maximizar la sensibilidad con un valor mínimo de la especificidad, aplicar el criterio de Youden (puntuación más elevada de la suma de la sensibilidad y la especificidad) o maximizar la especificidad (**Tabla 13**)<sup>149</sup>.

**Tabla 12.** Modelo para predecir hospitalización en un paciente con una neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo.

Edad	P	F	Pts	ERC	Pts	FR	Pts	TAs	Pts	FC	Pts	SaO <sub>2</sub>	Pts	BUN	Pts	LP	Pts	ML	Pts	CV	Pts	DP	Pts	PT	PB (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	20
10	3	1	18	1	14	1	53	1	38	1	29	1	100	1	42	1	20	1	32	1	67	1	29	10	25
20	6	2	7																					17	30
30	9																							29	40
40	12																							40	50
50	15																							<b>50</b>	<b>60</b>
60	18																							70	75
70	21																							100	90
80	24																							125	95
90	27																							160	99

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre (>30 mg/dL); **CV**, cavitación en la radiografía de tórax; **DP**, derrame pleural; **ERC**, enfermedad respiratoria crónica; **F**, fumador (no fumador, fumador, exfumador); **FC**, frecuencia cardíaca (>120/minuto); **FR**, frecuencia respiratoria (>30/minuto); **LP**, linfopenia (<700cel/mm<sup>3</sup>); **ML**, condensación multilobar en la radiografía de tórax; **PB**, probabilidad; **PT**, puntuación total; **Pts**, puntos; **SaO<sub>2</sub>**, saturación de oxígeno (<90%); **TAs**, tensión arterial sistólica (<90 mm Hg).

**Tabla 13.** Rentabilidad diagnóstica del modelo para predecir hospitalización según distintos criterios de optimización de puntos de corte.

Puntuación total	Probabilidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Criterio <sup>149</sup>
< 1	19	100 (99-100)	0 (-----)	0 (-----)	100 (21-100)	MxSe
42	52	85 (83-88)	71 (66-76)	89 (86-91)	65 (60-70)	MinValueSe
51	61	79 (76-81)	79 (74-83)	91 (88-92)	59 (54-65)	SpEqualSe
57	66	76 (73-79)	85 (81-89)	93 (91-94)	57 (53-66)	MinValueSp
78	81	68 (64-71)	94 (91-96)	97 (95-98)	27 (23-31)	Youden
144	98	27 (24-30)	100 (99-100)	100 (98-100)	34 (31-37)	MxSp

MxSe significa "maximizar la sensibilidad"; MinValueSe, "valor mínimo de la sensibilidad y maximizar la especificidad"; SpEqualSe, "igualar la sensibilidad a la especificidad"; MinValue Sp, "valor mínimo de la especificidad y maximizar la sensibilidad"; Youden, "criterio de Youden"; MxSe, "maximizar la especificidad".

En la **Tabla 14** se muestran los pacientes, tanto los hospitalizados como los tratados ambulatoriamente, que recibieron un tratamiento adherente de acuerdo a las recomendaciones de las GPC y en las **Tablas 15 y 16** se observan los datos desglosados de acuerdo a la clase de gravedad del PSI, según el lugar en el que recibieron tratamiento. La pauta antibiótica fue adherente a las recomendaciones de las guías en el 70,6% de los casos. La mayor falta de adherencia se obtuvo en la prescripción de antibióticos no recomendados (15,1%) y el dispensarlos durante más tiempo del recomendado (13,4%), sobre todo en los pacientes hospitalizados. En un 14,7% de los enfermos (17,9% de los hospitalizados y 8,2% de los ambulatorios) se administraron corticoesteroides sin que existiera patología respiratoria previa. En los pacientes hospitalizados, el uso de corticoesteroides disminuyó con la gravedad de la NAC. En el 43,2% de los pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza (38/88), no se administró Oseltamivir.

**Tabla 14.** Tratamientos adherentes a las guías de práctica clínica, de acuerdo al ámbito de tratamiento.

<b>Características</b>	<b>Total pacientes (n=1208)</b>	<b>Pacientes ingresados (n=806)</b>	<b>Pacientes no ingresados (n= 402)</b>	<b>p</b>
Pauta antibiótica adherente a las guías	853 (70.6%)	559 (69.4%)	294 (73.1%)	0.181
Causas de no adherencia	355 (29.4%)	247 (30.6%)	108 (26.9%)	<0.001
• Pautas de fármacos no recomendados	182 (15.1%)*	113 (14.0%)*	69 (17.2%)*	<0.001
• Duración mayor a la recomendada	162 (13.4%)*	134 (16.6%)*	28 (7.0%)*	<0.001
• Posología inadecuada	11 (0.9%)*	0 (0.0%)*	11 (2.7%)*	<0.001
Días de pauta antibiótica, media (DE)	10.3 (3.7)	10.7 (4.1)	9.4 (2.3)	<0.001
Corticoesteroides	406 (33.6%)	342 (42.4%)	64 (15.9%)	<0.001
• Sin patología respiratoria previa	189 (46.6%)	154 (45,0%)	35 (54,7%)	<0.001
Pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza	88 (7,3%)	76 (9.4%)	12 (3.0%)	<0.001
• Sin Oseltamivir	38 (43,2%)	28 (36,8%)	10 (83.3%)	0.388

**DE**, desviación estándar.

\*Estos porcentajes son sobre la "n" de cada columna (por ejemplo 182 de los 1208 totales tomaron una pauta de fármaco no recomendada, lo que significa el 15.1% de los pacientes totales).

**Tabla 15.** Tratamientos adherentes a las guías de práctica clínica, de acuerdo a las clases de gravedad del PSI, en los pacientes hospitalizados.

<b>Características</b>	<b>Clase I (n=107)</b>	<b>Clase II (n=273)</b>	<b>Clase III (n=426)</b>	<b>p</b>
Pauta antibiótica adherente a las guías	77 (72.0%)	186 (68.1%)	296 (69.5%)	0.764
Causas de no adherencia	30 (28.0%)	87 (31.9%)	130 (30.5%)	0.393
• Pautas de fármacos no recomendados	17(15.9%)*	43 (15.8%)*	53 (12.4%)*	
• Duración mayor a la recomendada	13 (12.1%)*	44 (16.1%)*	77 (18.1%)*	0.326
• Posología inadecuada	0 (0.0%)*	0 (0.0%)*	0 (0.0%)*	-----
Días de pauta antibiótica, media (DE)	10.5 (4.6)	10.8 (4.4)	10.7 (3.9)	0.786
Corticoesteroides	24 (22.4%)	101 (37.0%)	217 (50.9%)	<0.001
• Sin patología respiratoria previa	14 (58.3%)	51 (50,5%)	79 (36,4%)	0.233
Pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza	17 (15,9%)	35 (12.8%)	24 (5,6%)	<0.001
• Sin Oseltamivir	6 (35,2%)	13 (37,1%)	9 (37,5%)	0.076

DE, desviación estándar; **PSI**, *pneumonia severity index*.

\*Estos porcentajes son sobre la "n" de cada columna (por ejemplo 182 de los 1208 totales tomaron una pauta de fármaco no recomendada, lo que significa el 15.1% de los pacientes totales)

**Tabla 16.** Tratamientos adherentes a las guías de práctica clínica, de acuerdo a las clases de gravedad del PSI, en los pacientes no hospitalizados.

<b>Características</b>	<b>Clase I (n=171)</b>	<b>Clase II (n=149)</b>	<b>Clase III (n=82)</b>	<b>p</b>
Pauta antibiótica adherente a las guías	125 (73.1%)	110 (73.8%)	59 (72.0%)	0.954
Causas de no adherencia	46 (26.9%)	39 (26.2%)	23 (28.0%)	0.821
• Pautas de fármacos no recomendados	27 (15.8%)*	27 (18.1%)*	15 (18.3%)*	
• Duración mayor a la recomendada	14 (8.2%)*	8 (5.4%)*	6 (7.3%)*	0.609
• Posología inadecuada	5 (2.9%)*	4 (2.7%)*	2 (2.4%)*	0.975
Días de pauta antibiótica, media (DE)	9.7 (2.3)	9.1 (2.3)	9.2 (2.4)	0.055
Corticoesteroides	13 (7.6%)	26 (17.4%)	25 (30.5%)	<0.001
• Sin patología respiratoria previa	9 (69,2%)	11 (42,3%)	13 (52.0%)	0.020
Pacientes con diagnóstico confirmado de Influenza	6 (3.5%)	4 (2.7%)	2 (2.4%)	0.864
• Sin Oseltamivir	5 (83.3%)	3 (75.0%)	2 (100.0%)	0.873

DE, desviación estándar; **PSI**, *pneumonia severity index*.

\*Estos porcentajes son sobre la "n" de cada columna (por ejemplo 182 de los 1208 totales tomaron una pauta de fármaco no recomendada, lo que significa el 15.1% de los pacientes totales)

En **la Tabla 17** se muestra qué repercusión tuvo sobre la estancia media, el ingreso en UCI, la falta de respuesta, el fracaso terapéutico, la hospitalización posterior y las muertes (a los 30 días), el seguimiento o no del tratamiento antibiótico recomendado en las guías. En los pacientes ingresados en los que el tratamiento antimicrobiano no siguió las recomendaciones de las GPC, se observó un aumento significativo de la estancia media, del número de ingresos en la UCI y un mayor número de fracasos terapéuticos con respecto a los que sí siguieron las normativas. En los enfermos no hospitalizados, una pauta antimicrobiana no adherente a las GPC no influyó sobre estas variables

**Tabla 17.** Evolución de los pacientes de acuerdo al seguimiento o no del tratamiento antibiótico recomendado en las guías.

Guías Clínicas	<b>Ingresados (806)</b>					<b>No ingresados (402)</b>				
	n	Estancia media (días)	Ingreso UCI	Exitus (30 días)	NAC no respondedora por persistencia de inestabilidad clínica	n	Ingreso posterior	Ingreso posterior UCI	Exitus	Fracaso terapéutico
Pauta antibiótica adherente a las GPC	559	5.7	14 (2.5%)	2 (0.2%)	28 (5.0%)	294	20 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (4.4%)
Pauta antibiótica no adherente las GPC	247	7.1	17 (6.9%)	1 (0.4%)	25 (10.1%)	108	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)
P		<0.001	0.005	0.519	0.009		0.150	-----	-----	1.000

**GPC**, guías de práctica clínica; **NAC**, neumonía adquirida en la comunidad; **UCI**, unidad de cuidados intensivos.

En la **Tabla 18** se muestran los efectos adversos de los pacientes hospitalizados, definidos como reingresos, ingresos en la unidad de cuidados intensivos (ambos a los 30 días), o muerte (a los 30 días), de acuerdo a la clasificación de gravedad de su NAC, según el PSI. Para ninguno de estos parámetros se observaron diferencias significativas entre las distintas clases de gravedad.

**Tabla 18.** Efectos adversos en los pacientes hospitalizados, de acuerdo a la clasificación de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad, según el *Pneumonia severity index*.

Gravedad neumonía	Efectos adversos a los 30 días			
	PSI I (n=107)	PSI II (n=273)	PSI III (n=426)	p
Readmisiones	3 (2.8%)	13 (4.8%)	24 (5.6%)	0.476
Ingresos UCI	1 (0.9%)	12 (4.4%)	18 (4.2%)	0.242
Muerte	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)	0.409

**PSI**, *Pneumonia severity index*; **UCI**, unidad de cuidados intensivos

En la **Tabla 19** se muestran los efectos adversos ocurridos en los pacientes tratados ambulatoriamente, definidos como reingresos, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (ambos a los 30 días), o muerte (a los 30 días), de acuerdo a la clasificación de gravedad de su NAC, según el PSI. Como sucedió con los pacientes hospitalizados, no se observaron diferencias significativas, entre clases de gravedad, para estos parámetros.

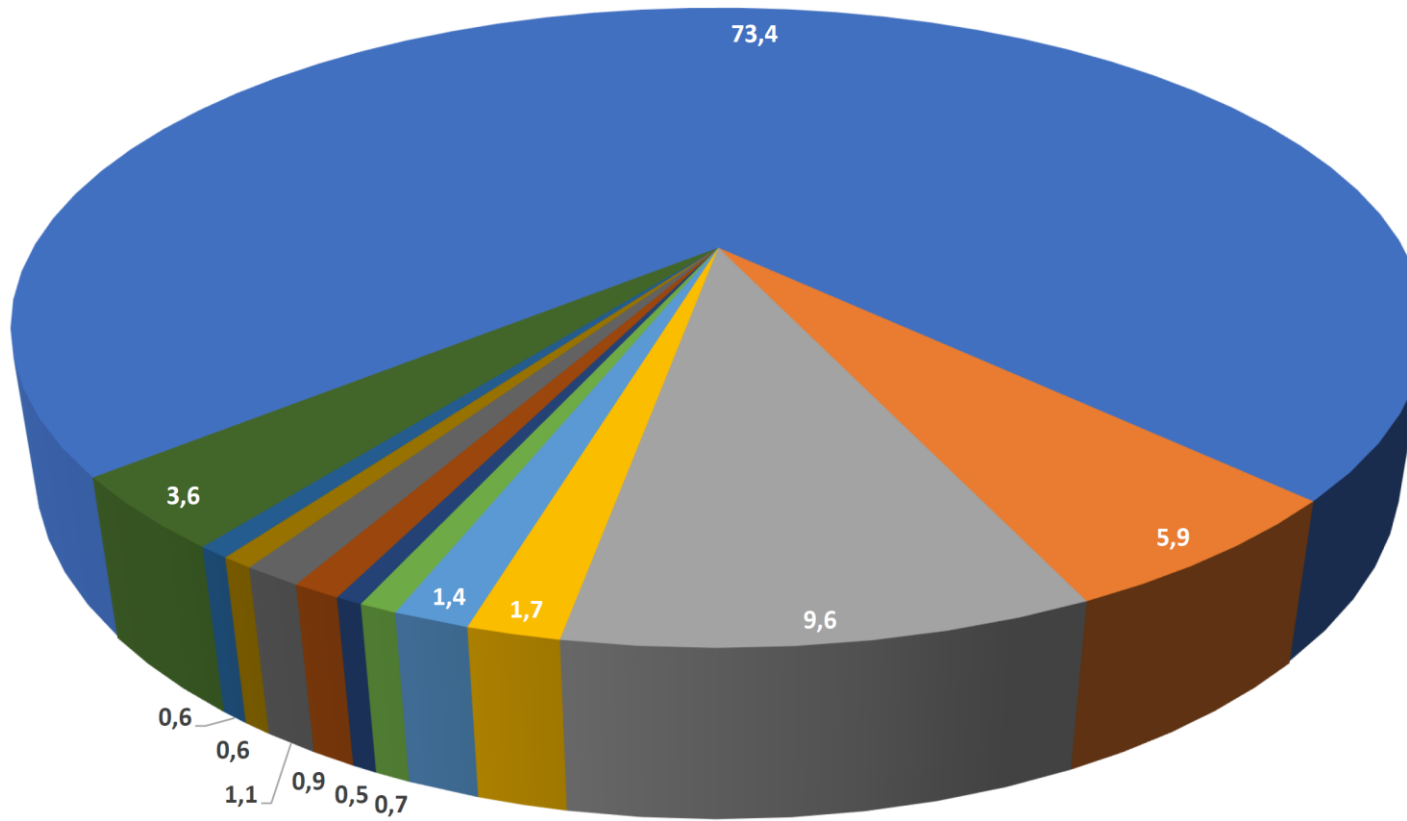
**Tabla 19.** Efectos adversos en los pacientes tratados ambulatoriamente, ingresos de los pacientes no hospitalizados de acuerdo a la clasificación de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad, según el *Pneumonia severity index*.

Gravedad neumonía	Efectos adversos a los 30 días: ingresos UCI, readmisión 30 días o mortalidad a los 30 días			
	PSI I (n=171)	PSI II (n=149)	PSI III (n=82)	p
Readmisiones	6 (3.5%)	11 (7.4%)	6 (7.3%)	0.260
Ingresos UCI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--
Muerte	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	--

**PSI**, *Pneumonia severity index*; **UCI**, unidad de cuidados intensivos.

En la **Figura 14** se muestran los gérmenes que más frecuentemente causaron las neumonías y en la **Tabla 20** se observa el rendimiento microbiológico y la contribución de los diferentes métodos utilizados en la determinación de la etiología de las neumonías. En un total de 321 pacientes (26,6%) se obtuvo el agente etiológico responsable de la neumonía. Esa rentabilidad diagnóstica fue del 34,4% en los enfermos hospitalizados (277/806) por solamente del 11% en los tratados ambulatoriamente (44/402). La técnica que más aportó al diagnóstico fue la determinación de antígeno urinario para detectar neumococos y legionella (108 casos), seguida de la PCR en muestras respiratorias para el diagnóstico del virus de la Influenza (88 pacientes) y del cultivo de esputo para la detección de una amplia gama de bacterias (80 casos).

**Figura 14.** Gérmenes más frecuentes como causa de las neumonías adquiridas en la comunidad.



Desconocido

Influenza

Str. Pneumoniae

Influenza + Str. Penumoniae

Legionella

Haem. Influenzae

Stenotrophomonas

Enterobacterias

Staph. Aureus

Pseudomona Aeruginosa

Klebsiella

Otros

**Tabla 20.** Rendimiento microbiológico y contribución de los diferentes métodos utilizados a la determinación de la etiología de las neumonías.

Patógeno	Pacientes con muestras positivas (n)	Hemocultivo (n)	Cultivo LP (n)	Antígeno urinario (n)	BAL y/o catéter telescópado (n)	BAS (n)	Cultivo de esputo (n)	PCR esputo (n)	PCR muestra respiratoria (n)	Serología (n)
Strep. Pneumoniae	140	32		92	1		27			
Virus Influenza	90								90	
Haemophilus influenza	10	5					9			
Stap. Aureus	16					1	15			
Legionella	17	1		16			1	3		3
Klebsiella pneumoniae	5	1								5
Coxiella Burnetti	6									6
Micoplasma pneumoniae	2									2
Moraxella Catarrhalis	3					1	2			
Pseudomona aeruginosa	8						8			
Stenotrophomonas maltophilia	6					1	5			
Klebsiella pneumoniae	5	1				1	3			
Enterobacterias	10						10			
Varicela	3									3
Total	321	40	0	108	1	4	80	3	90	19

**BAL**, lavado broncoalveolar; **BAS**, broncoaspirado; **LP**, líquido pleural; **PCR**, reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.

En la **Tabla 21** se muestran las características basales de los pacientes con NAC de bajo riesgo hospitalizados, de acuerdo a si tuvieron algún tipo de complicación durante el periodo de tratamiento/hospitalización. De los 121 pacientes que presentaron complicaciones durante su estancia en el hospital, la complicación de un porcentaje relevante (19%) fue que el derrame pleural que presentaban en el momento de la admisión se convirtió en un derrame pleural paraneumónico complicado/empiema ( $p < 0,001$ ). Además, los pacientes que presentaron algún tipo de complicación, tuvieron una estancia media significativamente mayor (9,4 días vs 5,5;  $p < 0,001$ ). En la **Tabla 22** se muestra el tipo de complicación que presentaron los pacientes hospitalizados con neumonía de bajo riesgo, de acuerdo a su clasificación (PSI I-III). Si observamos las complicaciones pulmonares individualmente, se puede ver que el derrame pleural paraneumónico y las diarreas no debidas a clostridium, fueron significativamente más frecuentes en las neumonías de menor riesgo y este porcentaje disminuía a medida que aumentaba la probabilidad de muerte de los enfermos.

**Tabla 21.** Características basales de los pacientes ingresados con neumonía de bajo riesgo de acuerdo a la evolución presentada.

Características	Pacientes ingresados (n=806)		p
	Con complicaciones (121; 15.0%)	Sin complicaciones (685; 85.0%)	
Edad, mediana (IQR)	62 [48,73]	62 [49,72]	0.735
Hombres, n (%)	71 (58.7%)	370 (54.0%)	0.373
Lugar de residencia			
• Domicilio privado	119 (98.3%)	679 (99.1%)	0.343
• Residencia	2 (1.7%)	6 (0.9%)	
Hábitos			
• Fumadores	32 (26.4%)	192 (28.0%)	0.826
• Alcoholismo	12 (9.9%)	58 (8.5%)	0.600
• Drogas ilícitas	0 (0.0%)	15 (2.2%)	0.145
Comorbilidades			
• Insuficiencia cardiaca	8 (6.6%)	31 (4.5%)	0.355
• Accidente cerebrovascular	4 (3.3%)	16 (2.3%)	0.524
• Neoplasia activa	2 (1.7%)	8 (1.2%)	0.652
• Insuficiencia renal	0 (0.0%)	6 (0.9%)	0.600
• Enfermedad hepática crónica	4 (3.3%)	20 (2.9%)	0.773
• Enfermedad respiratoria crónica	38 (31.4%)	245/682 (35.9%)	0.355
• Índice de Charlson, mediana (IQR)	0 [0,1]	1 [0,1]	0.242
Terapias domiciliarias			

• Oxigenoterapia	2 (1.7%)	11 (1.6%)	1.000
• CPAP	7 (5.8%)	24 (3.5%)	0.209
• Ventilación no invasiva	1 (0.8%)	10 (1.5%)	1.000
Exploración física			
• Confusión	1 (0.8%)	4 (0.6%)	0.558
• Intolerancia oral	2 (1.7%)	2 (0.3%)	0.109
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	11 (9.1%)	43/682 (6.3%)	0.242
• Tas <90 mm Hg	6 (5.0%)	16 (2.3%)	0.139
• Frecuencia cardiaca >120 lpm	12 (9.9%)	44 (6.5%)	0.174
• Temperatura <35°C o >40°C	1 (0.8%)	6 (0.9%)	1.000
Gasometría arterial			
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	63/118 (53.4%)	397/675 (58.8%)	0.312
• pH <7.35	1/119 (0.8%)	4/678 (0.6%)	0.555
Analítica			
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	5 (4.1%)	36/684 (5.3%)	0.822
• Sodio <130 mEq/L	3 (2.5%)	9/684 (1.3%)	0.404
• Glucosa >250 mg/dL	2 (1.7%)	20/684 (2.9%)	0.558
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	4 (3.3%)	24 (3.5%)	1.000
• Linfopenia <700 cel/mm <sup>3</sup>	38 (31.4%)	181/683 (26.5%)	0.269
Radiología			
• Infiltrados multilobares	34 (28.1%)	194 (28.3%)	1.000
• Infiltrados bilaterales	24 (19.8%)	131 (19.1%)	0.900
• Cavitación	6 (5.0%)	17 (4.4%)	0.139
• Derrame pleural	23 (19.0%)	56 (8.2%)	0.001
Rentabilidad microbiológica	45 (37.2%)	232 (33.9%)	0.470
Estancia media (días)	9.4	5.5	<0.001
Reingreso a los 30 días, n (%)	9 (7.4%)	31 (4.5%)	0.175
Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)	26 [11,39]	26 [11,40]	0.799
Pauta antibiótica adherente a las guías	82 (67.8%)	477 (69.6%)	0.670
Causas de no adherencia			
• Pautas de fármacos no recomendados	14/40 (35.0%)	99/211 (46.9%)	0.225
• Duración mayor a la recomendada	25/40 (62.5%)	109/211 (51.7%)	0.230
• Posología inadecuada	0/40 (0.0%)	0/211 (0.0%)	-----
Factores de riesgo cardiovascular	94 (77.7%)	527 (76.9%)	0.907

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **CURB65**, confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial, ≥65 años; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **Tas**, tensión arterial sistólica.

**Tabla 22.** Complicaciones de los pacientes con neumonía de bajo riesgo hospitalizados, de acuerdo a su clasificación según el PSI.

Complicaciones	Total (121)	PSI I (11, 9.1%)	PSI II (36, 29.7%)	PSI III (74, 61.2%)	p
Pulmonares	43 (35.5%)	4 (36.4%)	19 (52.8%)	20 (27.0%)	0.031
• Empiema	8 (6.6%)	0 (0.0%)	4 (11.1%)	4 (5.4%)	0.347
• Cavitación	5 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (6.8%)	0.193
• SDRA	10 (8.3%)	0 (0.0%)	4 (11.1%)	6 (8.1%)	0.505
• Derrame paraneumónico	15 (12.4%)	4 (36.4%)	9 (25.0%)	2 (2.7%)	<0.001
• Neumotórax	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Derrames pleurales que requirieron drenaje pleural	13 (10.7%)	0 (0.0%)	5 (13.9%)	8 (10.8%)	0.431
Extrapulmonares	79 (65.3%)	8 (72.7%)	19 (52.8%)	52 (70.3%)	0.171
	15 (12.4%)				

• Arritmia cardiaca	7 (5.8%) 11 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (2.8%)	13 (17.6%)	0.084
• Shock séptico	0 (0.0%)	1 (9.1%)	2 (5.6%)	4 (5.4%)	0.886
• Insuficiencia renal	0 (0.0%)	1 (9.1%)	2 (5.6%)	8 (10.8%)	0.669
• Meningitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Endocarditis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• SIADH	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Diarrea por clostridium difficile	7 (5.8%) 66 (54.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Otra diarrea		3 (27.3%)	2 (5.6%)	2 (2.7%)	0.006
• Otras causas		5 (45.5%)	17 (47.2%)	44 (59.5%)	0.458

**PSI**, *pneumonia severity index*; **SDRA**, síndrome de dificultad respiratoria aguda; **SIADH**, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

En la **Tabla 23** se muestran las características basales de los pacientes con neumonía de bajo riesgo no hospitalizados, de acuerdo a si presentaron alguna de las complicaciones descritas en la **Tabla 22**. Los datos más destacables fueron que los pacientes con alcoholismo y los que presentaron un fracaso terapéutico, tuvieron significativamente más complicaciones ( $p = 0,046$  y  $<0,001$ , respectivamente). Entre los enfermos con adherencia a las pautas antimicrobianas, el porcentaje de los que presentaron complicaciones fue significativamente menor que los que no las tuvieron ( $p = 0,034$ ).

**Tabla 23.** Características basales de los pacientes no ingresados con neumonía de bajo riesgo de acuerdo a la evolución presentada.

Características	Pacientes no ingresados (n=402)		p
	Con complicaciones (20; 5.0%)	Sin complicaciones (382; 95.0%)	
Edad, mediana (IQR)	51 [39,74]	57 [41,68]	0.881
Hombres, n (%)	14 (70.0%)	206 (53.9%)	0.175
Lugar de residencia			
• Domicilio privado	20 (100.0%)	380 (99.5%)	1.000
• Residencia	0 (0.0%)	2 (0.5%)	
Hábitos			
• Fumadores	6 (30.0%)	88 (23.0%)	0.430
• Alcoholismo	3 (15.0%)	14 (3.7%)	0.046
• Drogas ilícitas	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1.000
Comorbilidades			
• Insuficiencia cardiaca	1 (5.0%)	10 (2.6%)	0.434
• Accidente cerebrovascular	1 (5.0%)	5 (1.3%)	0.265
• Neoplasia activa	0 (0.0%)	6 (1.6%)	1.000
• Insuficiencia renal	0 (0.0%)	4 (1.0%)	1.000

• Enfermedad hepática crónica	1 (5.0%)	5 (1.3%)	0.265
• Enfermedad respiratoria crónica	6 (30.0%)	76/380 (20.0%)	0.266
• Índice de Charlson, mediana (IQR)	0 [0,1]	0 [0,1]	0.577
Terapias domiciliarias			
• Oxigenoterapia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• CPAP	0 (0.0%)	5 (1.3%)	1.000
• Ventilación no invasiva	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
Exploración física			
• Confusión	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Intolerancia oral	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-----
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	0 (0.0%)	3 (0.8%)	1.000
• TAs <90 mm Hg	0 (0.0%)	5 (1.3%)	1.000
• Frecuencia cardíaca >120 lpm	2 (10.0%)	11 (2.9%)	0.132
• Temperatura <35°C o >40°C	0 (0.0%)	3 (0.8%)	1.000
Gasometría arterial			
• PaO <sub>2</sub> <60 mm Hg o SaO <sub>2</sub> <90%	0/17 (0.0%)	11/287 (3.8%)	1.000
• pH <7.35	0/18 (0.0%)	1/293 (0.3%)	1.000
Analítica			
• BUN >30 mg/dL o 11 mmol/L	1 (5.0%)	5/376 (1.3%)	0.269
• Sodio <130 mEq/L	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1.000
• Glucosa >250 mg/dL	0 (0.0%)	6 (1.6%)	1.000
• Leucocitos <4.000 cel/mm <sup>3</sup>	0 (0.0%)	7 (1.8%)	1.000
• Linfopenia <700 cel/mm <sup>3</sup>	3 (15.0%)	45 (11.8%)	0.720
Radiología			
• Infiltrados multilobares	1 (5.0%)	41 (10.7%)	0.708
• Infiltrados bilaterales	0 (0.0%)	23 (6.0%)	0.618
• Cavitación	0 (0.0%)	3 (0.8%)	1.000
• Derrame pleural	1 (5.0%)	18 (4.7%)	1.000
Rentabilidad microbiológica	5 (25.0%)	37 (9.7%)	0.046
Distancia al hospital (kilómetros), mediana (IQR)	27 [6,35]	26 [8,38]	0.747
Pauta antibiótica adherente a las guías	10 (50.0%)	284 (74.3%)	0.034
Causas de no adherencia			
• Pautas de fármacos no recomendados	8/10 (80.0%)	61/98 (62.2%)	0.324
• Duración mayor a la recomendada	2/10 (20.0%)	26/98 (26.5%)	1.000
• Posología inadecuada	0/10 (0.0%)	11/98 (11.2%)	0.594
Factores de riesgo cardiovascular	16 (80.0%)	238 (62.3%)	0.153
Fracaso terapéutico	5 (25.0%)	12 (3.1%)	0.001

**BUN**, nitrógeno ureico en sangre; **CPAP**, presión positiva continua en la vía aérea; **CURB65**, confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial, ≥65 años; **IQR**, rango intercuartílico; **PSI**, *pneumonia severity index*; **TAs**, tensión arterial sistólica.

En la **Tabla 24** se muestra el análisis multivariado de las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo que influyen en la mala evolución de un paciente. En la **Figura 15** se muestra la curva ROC del modelo de predicción de la decisión de hospitalización [AUC

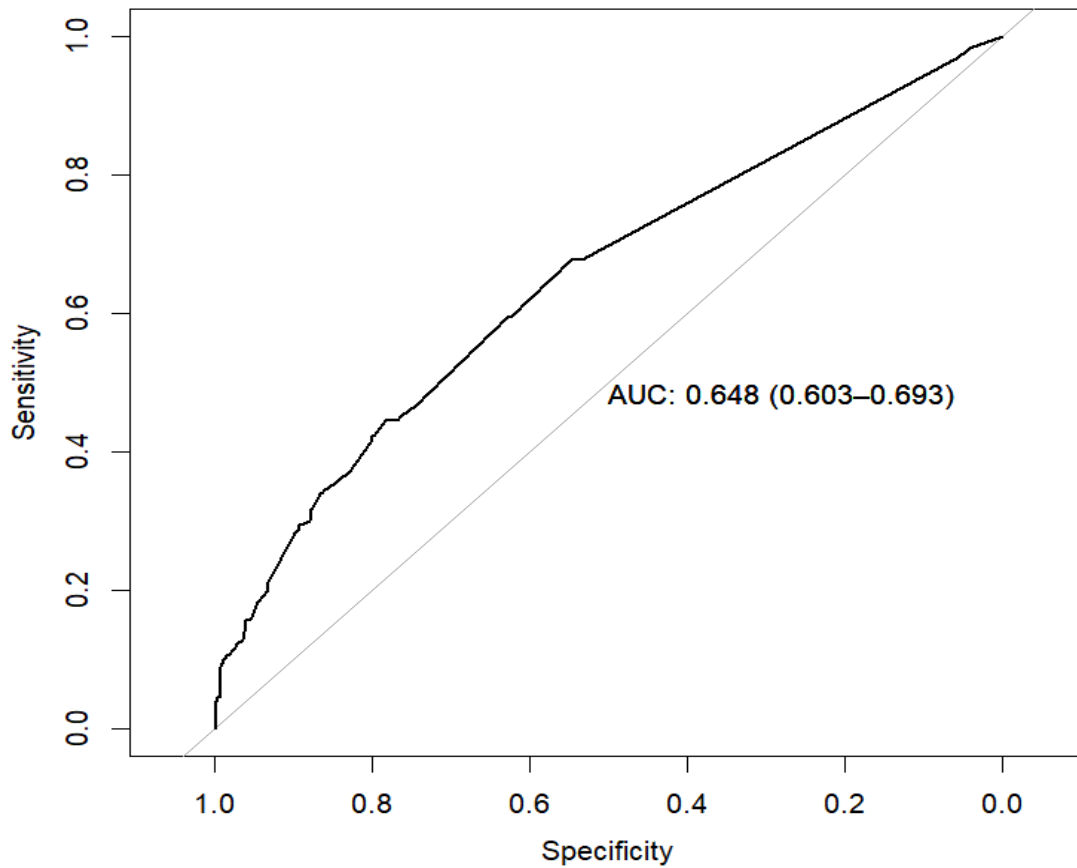
0,648; IC95%: 0,603-0,693] y en la **Figura 16** la calibración de ese modelo de predicción.

**Tabla 24.** Análisis multivariado de las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo que influyen en la mala evolución de un paciente.

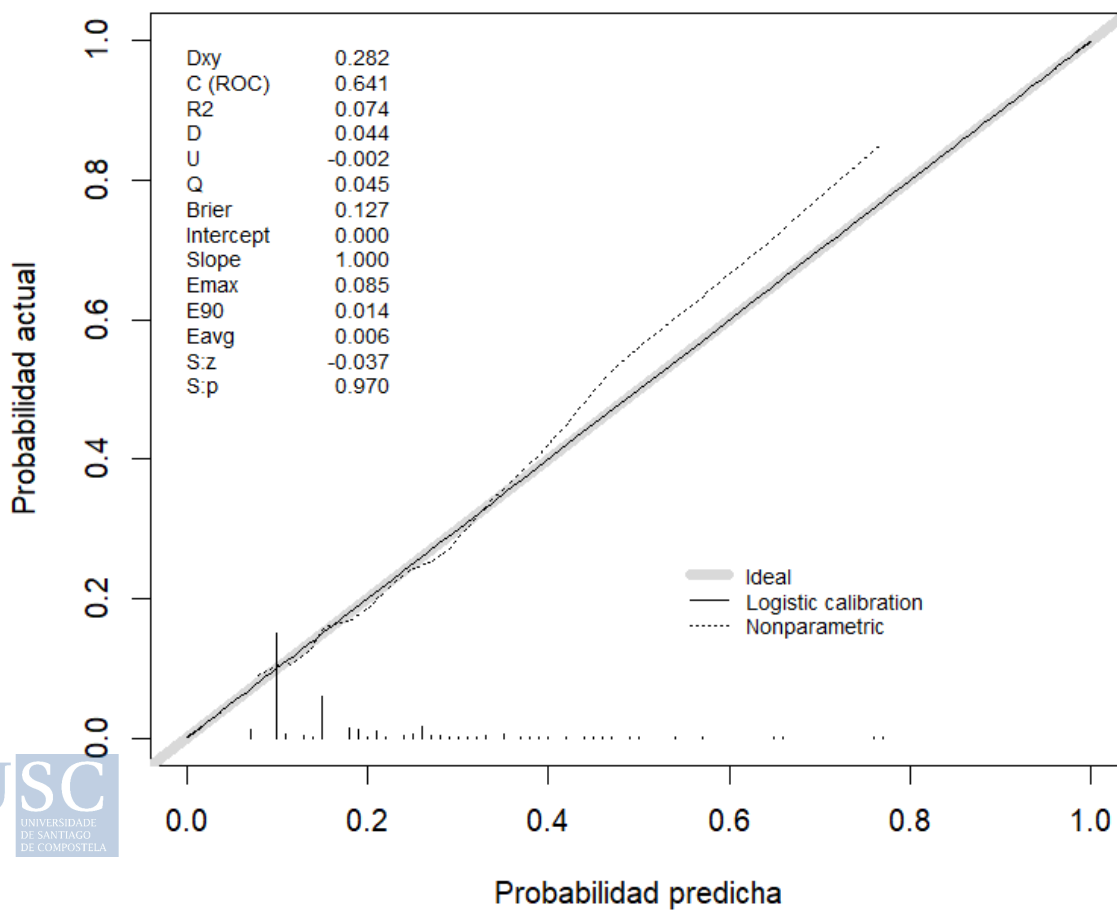
<b>Características</b>	<b>Odds ratio (intervalo de confianza al 95%)</b>	<b>p</b>
Hábitos		
• Alcoholismo		
○ No alcohólico	Ref	-
○ Alcohólico	2.14 (1.26, 3.64)	0.005
○ Ex-alcohólico	1.71 (0.76, 3.84)	0.192
Comorbilidades		
• Insuficiencia cardiaca	1.86 (0.93, 3.75)	0.081
Exploración física		
• Frecuencia respiratoria >30 rpm	1.84 (0.98, 3.47)	0.059
• TAs <90 mm Hg	3.49 (1.50, 8.13)	0.004
Analítica		
• Linfopenia <700 cel/mm <sup>3</sup>	1.52 (1.06, 2.20)	0.024
Radiología		
• Infiltrados multilobares	0.57 (0.29, 1.15)	0.116
• Infiltrados bilaterales	2.52 (1.17, 5.43)	0.018
• Derrame pleural	3.13 (1.93, 5.08)	<0.001

**Ref**, grupo de referencia.

**Figura 15.** Curva ROC para modelo de predicción de la mala evolución de un paciente.



**Figura 16.** Calibración del modelo de predicción de la mala evolución de un paciente.



En la **Tabla 25** se observa la influencia de los factores de riesgo cardiovasculares y de la comorbilidad cardiaca sobre los reingresos, ingresos en la unidad de cuidados intensivos, estancia media y muerte, en los pacientes hospitalizados por una NAC y en la **Tabla 26** los datos se expresan según la gravedad de las NAC, para cada grupo. En la primera de estas dos tablas se muestra que no hay diferencia significativa entre los dos grupos (con o sin factores de riesgo cardiovascular) para ninguna de las variables mencionadas. En la segunda tabla, el único dato destacable es el aumento significativo de la estancia media a medida que lo hace la gravedad de la neumonía, independientemente del riesgo cardiovascular que exista.

**Tabla 25.** Efecto de la presencia de factores de riesgo cardiovascular o de comorbilidad cardiaca, sobre los reingresos, ingresos en la unidad de cuidados intensivos, estancia media y muerte, en los pacientes hospitalizados por una neumonía adquirida en la comunidad (a los 30 días).

Variable	Con factores de riesgo cardiovascular (o comorbilidades cardiacas) (n=621)	Sin factores de riesgo cardiovascular (n=185)	p
Reingresos, n (%)	33 (5.3%)	7 (3.8%)	0.562
Ingreso en UCI, n (%)	21 (3.4%)	10 (5.4%)	0.274
Estancia media (días)	6.0	6.4	0.097
Exitus, n (%)	2 (0.3%)	1 (0,5%)	1.000

**UCI**, unidad de cuidados intensivos.

**Tabla 26.** Efecto de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares o de comorbilidad cardiaca, sobre los reingresos, ingresos en la unidad de cuidados intensivos, estancia media y muerte, en los pacientes hospitalizados por una neumonía adquirida en la comunidad, de acuerdo a su gravedad, según el PSI (a los 30 días).

Variable	Con factores de riesgo cardiovascular (o comorbilidades cardiacas)				Sin factores de riesgo cardiovascular			p
	PSI I (63)	PSI II (200)	PSI III (358)	p	PSI I (44)	PSI II (73)	PSI III (68)	
Reingresos, n (%)	0 (0.0%)	12 (6.0%)	21 (5.9%)	0.140	3 (6.8%)	1 (1.4%)	3 (4.4%)	0.310
Ingreso en UCI, n (%)	0 (0.0%)	6 (3.0%)	15 (4.2%)	0.223	1 (2.3%)	6 (8.2%)	3 (4.4%)	0.351
Estancia	4.9	5.8	6.3	0.008	5.2	6.7	7.0	0.037

media (días)								
Exitus, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0.479	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1,5%)	-----

**PSI**, *pneumonia severity index*; **UCI**, unidad de cuidados intensivos.

En la **Tabla 27** se muestran las complicaciones cardiovasculares desarrolladas en los dos años posteriores a la neumonía, de acuerdo a la hospitalización o no de los pacientes y en la **Tabla 28** los datos se exponen de acuerdo a la gravedad de las NAC, en base a la clase del PSI. El 16,7% (110/749) de los pacientes ingresados y el 12,3% (38/337) de los no ingresados presentaron complicaciones cardiovasculares durante ese periodo de tiempo ( $p = 0,040$ ). Si se comparan los porcentajes de complicaciones cardiovasculares de acuerdo a la gravedad de la neumonía, siempre fueron superiores los de los pacientes hospitalizados ( $p < 0,001$ ). En la **Tabla 29** se detallan las complicaciones cardíacas consideradas.

**Tabla 27.** Complicaciones cardiovasculares surgidas tras la neumonía (2 años), de acuerdo al ámbito de tratamiento (hospital/domicilio).

Complicaciones cardiovasculares	Ingresados (n=749)	No ingresados (n=337)	p
Sí	110 (16,7%)	38 (12,3%)	0.040

**Tabla 28.** Complicaciones cardiovasculares surgidas tras la neumonía (a los 2 años), de acuerdo a su clasificación según el PSI.

Complicaciones cardiovasculares	Ingresados (749)				No ingresados (337)			
	PSI I (100)	PSI II (253)	PSI III (396)	p	PSI I (144)	PSI II (121)	PSI III (72)	p
Sí	7 (7%)	21 (8,3%)	82 (20,7%)	<0.001	3 (2,1%)	8 (6,6%)	27 (37,5%)	<0.001

**Tabla 29.** Detalle de las complicaciones cardíacas surgidas tras la neumonía.

Complicaciones cardíacas	n
HTA	13
ACV	5
Cardiopatía isquémica	23
Insuficiencia cardíaca (de novo o descompensación de previa)	67
Arritmia (de novo o descompensación de previa)	37
Enfermedad tromboembólica venosa	14





## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que, en la práctica clínica habitual, los médicos deciden el ingreso hospitalario de los pacientes con neumonía, de acuerdo con criterios clínicos y no suelen calcular la gravedad de la NAC a través de las escalas que predicen la mortalidad. El modelo de predicción construido discrimina muy bien aquellos pacientes que van a ser hospitalizados, presentando también buena calibración; las pautas de tratamiento antibiótico se siguen en más del 70% de los casos y la no adherencia se debe a la administración incorrecta de antimicrobianos y/o durante más tiempo del recomendado. La no adherencia a las pautas antibióticas produce, en los pacientes hospitalizados, estancias más prolongadas y más ingresos en la UCI, sin relación con la gravedad de la NAC; un porcentaje significativo de pacientes reciben corticoesteroides por el hecho de presentar una neumonía y, por el contrario, no se tratan con antivirales un porcentaje relevante de aquellos en los que se ha demostrado que el virus de la influenza es el responsable de la NAC; el rendimiento microbiológico en los pacientes hospitalizados es similar al de otras series; los enfermos hospitalizados con complicaciones tuvieron mayor estancia media. Sin embargo, el modelo construido para predecir cuando una NAC puede tener una complicación, muestra un pobre rendimiento; la presencia de FRCV o de comorbilidades cardiacas no repercute en la estancia media ni en más ingresos en la UCI; y las complicaciones cardiovasculares observadas durante un seguimiento de dos años, tanto en los pacientes hospitalizados como en los tratados ambulatoriamente, guardaron relación con la gravedad de la neumonía.

Uno de los aspectos más relevantes en el manejo de una NAC es decidir dónde tratarla (en el domicilio del paciente o en el hospital), ya que esta elección tiene impacto tanto en el pronóstico de la enfermedad, como en el coste sanitario. En las últimas décadas se aplican, con tal fin, escalas pronósticas, como el PSI, que, en realidad, lo que estiman es la probabilidad de muerte a los 30 días y, por tanto, la gravedad de la NAC. Se asumió que las de menor mortalidad (clases I-III) podrían tratarse en el domicilio, mientras que

las de mayor (clases IV-V), deberían hospitalizarse. Aunque esta última recomendación suele cumplirse habitualmente, en general, existe una tendencia por parte de los médicos a hospitalizar a pacientes de bajo riesgo que, al menos teóricamente, podrían tratarse en su domicilio. Esto causa, por un lado, una mayor ocupación de camas hospitalarias, lo que en determinados momentos puede saturar los servicios de urgencias por enfermos pendientes de camas de hospitalización y, por otro, un aumento del gasto sanitario.

Si se revisan las series publicadas más relevantes sobre hospitalización de las NAC de diferentes partes del mundo, el porcentaje de neumonías de bajo riesgo (PSI I-III) que podrían tratarse ambulatoriamente es muy elevado, entre el 30-65% del total de cada serie **6,12,37,38,61,62,150-172 (Tabla 30).**

**Tabla 30.** Clasificación de los pacientes hospitalizados por NAC de acuerdo a su escala de gravedad, según el PSI.

Autor	Año	Pacientes hospitalizados	Clase I PSI	Clase II PSI	Clase III PSI	Clase IV PSI	Clase V PSI	
Fine et al. <sup>6</sup>	1997	1.343	185 (13,8%)	233 (17,3%)	254 (18,9%)	446 (33,2%)	225 (16,8%)	
Halm et al. <sup>150</sup>	2000	163	71 (43,6%)			----	----	
Marrie et al. <sup>37</sup>	2000	1.743	1032 (59,2%)			----	----	
Rosón et al. <sup>151</sup>	2001	533	51 (9,6%)	62 (11,6%)	117 (22%)	198 (37,1%)	105 (19,7%)	
España et al. <sup>152</sup>	2003	395	34 (8,6%)	38 (9,6%)	106 (26,8%)	140 (35,4%)	77 (19,5%)	
Goss et al. <sup>153</sup>	2003	425	76 (18,9%)	89 (20,9%)	88 (20,7)	95 (22,3%)	77 (18,1%)	
Arnold et al. <sup>154</sup>	2003	328	42 (12%)	44 (13%)	87 (27%)	110 (34%)	45 (14%)	
Marrie et al. <sup>155</sup>	2004	1.577	28 (1,8%)	288 (18,3%)	292 (18,5%)	969 (61,4%)		
Calbo et al. <sup>156</sup>	2004	362	13 (3,6%)	47 (13%)	63(17,4%)	147 (40,6%)	92 (25,4%)	
Marrie et al. <sup>157</sup>	2005	586	586 (100%)			---	---	
Carratalà et al. <sup>38</sup>	2005	114	----	63 (55,3%)	51 (47.7%)	---	---	
Labarere et al. <sup>61</sup>	2006	845	120 (14,2%)	337 (39,9%)	388 (40,2%)	----	---	
Busing et al. <sup>158</sup>	2006	392	47 (11,9%)	57 (14,5%)	68 (17,3%)	131 (33,4%)	89 (22,7%)	
Johnstone et al. <sup>159</sup>	2008	3.284	617 (19%)			613(19%)	1306 (40%)	748 (23%)
Singanayagam et al. <sup>160</sup>	2009	1.050	579 (55,1%)			471 (44,9%)		
Aujesky et al. <sup>62</sup>	2009	855	258 (30,2%)			597 (69,8%)		
Chang et al. <sup>161</sup>	2013	454	69 (15,6%)	65 (14,6%)	90 (19%)	153 (32,3%)	77 (16,2%)	
Viasus et al. <sup>162</sup>	2013	3.463	1461 (42,2%)			2002 (7,8%)		
Li et al. <sup>163</sup>	2015	202	3 (1,5%)	8 (4%)	45 (27,3%)	89 (44%)	57 (28,2%)	
Jain et al. <sup>6</sup>	2015	2.320	1.510 (65%)			606 (26%)	204 (9%)	
Marcos et al. <sup>164</sup>	2017	155	155 (100%)			-----		
Violi et al. <sup>165</sup>	2017	1.182	0 (0%)	154 (13%)	201 (17%)	508 (43%)	319 (27%)	
Ramirez et al. <sup>166</sup>	2017	7.449	2947 (39,6 %)			4502 (60,4%)		
Bramley et al. <sup>167</sup>	2017	2.291	1489 (65%)			596 (26%)	206(9%)	
Çilli et al. <sup>168</sup>	2018	621	65 (10,5%)	90 (14,5%)	139 (22,4%)	246 (39,6%)	57 (9,2%)	
Samaniego et al. <sup>169</sup>	2019	207	47 (23%)	33 (16%)	-----	-----	-----	
Peyrani et al. <sup>170</sup>	2020	7.449	2933 (39,4%)			4516 (60,6%)		
Alonso et al. <sup>171</sup>	2021	340	36 (10,6%)	39 (11,5%)	55 (16,2%)	133 (39,1%)	77 (22,6%)	
Dwyer et al. <sup>172</sup>	2021	826	88 (16,6%)	126 (15,2%)	192 (23,2%)	270 (32,6%)	150 (18,1%)	

Si observamos el análisis multivariado de las características basales de los pacientes con una NAC de bajo riesgo que influyen en el criterio de los médicos de urgencias/guardia de área médica en la decisión de hospitalización, vemos que ingresan a las personas de más edad (OR 1.01; 95%CI: 1.01-1.02), con antecedentes de fumador (OR 1.99; 95%CI: 1.29-3.06), que tienen una enfermedad respiratoria crónica (OR 1.66; 95%CI: 1.11-2.46), que presentan frecuencias respiratoria y cardiaca mayores de 30 rpm y 120 lpm, respectivamente (OR 7.19; 95%CI: 2.00-25.83 y OR 2.93; 95%CI: 1.35-6.35, respectivamente), tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg (OR 4.17; 95%CI: 1.30-13.41), insuficiencia respiratoria (OR 41.79; 95%CI: 22.17-78.78), o determinadas alteraciones analíticas [BUN >30 mg/dL (OR 4.75; 95%CI: 1.85-12.22), linfopenia <700 cel/mm<sup>3</sup> (OR 2.15; 95%CI: 1.38-3.34)], o radiológicas [infiltrados multilobares (OR 3.24; 95%CI: 2.09-5.04), cavitación (OR 12.42; 95%CI: 2.71-56.92) o derrame pleural (OR 3.00; 95%CI: 1.54-5.85)]. Con estas variables se pudo construir un modelo que predice bien que pacientes van a ingresar y quienes no (AUC 0,876; 95%CI: 0,855-0,897). En la práctica clínica este modelo puede ser de gran utilidad al poder aplicarse fácilmente en la mayoría de las situaciones, ya que las variables utilizadas se registran habitualmente. La puntuación permite establecer probabilidades de hospitalización que podrían ayudar a los médicos en la decisión a tomar.

Aunque la mayoría de estas variables están baremadas en la escala PSI, y por tanto ya se tuvieron en cuenta a la hora de establecer la gravedad de la NAC, los médicos siguen considerándolas de forma independiente, ya que interpretan, y consideramos que acertadamente, que no necesariamente una menor probabilidad de muerte de un paciente quiere decir que se pueda manejar ambulatoriamente. Estos datos van en la línea de un estudio reciente en que se pregunta a los médicos las razones por las que ingresan a los enfermos con una baja probabilidad de muerte. La respuesta mayoritaria fue que lo hacían por las alteraciones de determinadas pruebas complementarias y de algunos signos en la exploración física, que reflejaban un deterioro clínico relevante<sup>164</sup>.

Estos resultados son similares a los que nosotros hemos encontrado.

Si se revisan las series de pacientes hospitalizados por NAC de bajo riesgo en las que se ha estudiado el motivo de hospitalización, en todas se observan una serie de razones que podrían justificarlo y que algunos autores han tratado de clasificarlas en tres grandes grupos<sup>61</sup>. En el primero encontraríamos a los enfermos con contraindicaciones médicas o psicosociales para el tratamiento ambulatorio, que suele representar, aproximadamente, una tercera parte del total de los pacientes hospitalizados con estas clases de gravedad (PSI I-III). La hospitalización de este grupo de pacientes parece plenamente justificada, ya que tienen una o más contraindicaciones definidas para el tratamiento ambulatorio. Aquí incluiríamos los motivos socio-económicos<sup>151,153,154,173</sup>, las demencias graves o enfermedades psiquiátricas, la incapacidad para tomar antibióticos por vía oral, las enfermedades neuromusculares o las enfermedades graves concomitantes agudas<sup>151,154</sup>. Un ensayo controlado y randomizado, no ciego, que midió el porcentaje de pacientes tratados con éxito (en el hospital o ambulatoriamente), de las clases PSI II y III, tiene la precaución de hacer una selección previa y excluir aquellos con insuficiencia respiratoria, condiciones comórbidas inestables, derrames pleurales complicados y problemas sociales, aceptando que esos pacientes, independientemente de su clase PSI, deben hospitalizarse<sup>38</sup>. Es decir, este estudio asume que determinados enfermos con baja probabilidad de muerte deben hospitalizarse necesariamente.

El segundo grupo lo constituyen pacientes con tratamientos preexistentes, alteraciones radiológicas o condiciones comórbidas no contenidas en el PSI (enfermedad pulmonar, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica). Suponen un porcentaje muy variable de enfermos, pero podría ser alrededor de un 50%. Aunque tienen factores de riesgo identificables para la hospitalización, ninguno de ellos representa indicaciones absolutas para su ingreso hospitalario, ni existe asociación con una mayor mortalidad. Serían casos de edad muy avanzada<sup>150</sup>, con comorbilidades estables<sup>150,154,173</sup>, sobre todo si la comorbilidad es la EPOC<sup>174</sup>, tratamiento previo con corticoesteroides<sup>173</sup>, alteraciones radiológicas<sup>150</sup>, etc. El lugar del tratamiento habría que considerarlo incierto y merece un mayor estudio.

En el tercer grupo, aproximadamente un 20% de los pacientes con una NAC de bajo riesgo, no existe una contraindicación para el tratamiento ambulatorio o un factor de riesgo identificable para la hospitalización, lo que sugiere que el tratamiento en el ámbito ambulatorio podría haberse llevado a cabo sin efectos adversos, ya que las razones para la hospitalización no están claras y por lo tanto serían cuestionables. Estos motivos podrían ser la “presión” por parte del paciente o su familia, porque encuentran que el enfermo estaría más seguro ingresado, pero también habría que tener en cuenta la aversión de cada médico al riesgo de tratar ambulatoriamente a un paciente que pueda complicarse.

Estos porcentajes de pacientes asignados a cada uno de los 3 grupos son aproximados, ya que varían de unas series a otras. Así, en la serie de Rosón *et al*/ el grupo 1 lo componen el 40% de los pacientes hospitalizados con una NAC, clases I-III<sup>151</sup>, mientras que en otra es del 52%. En esta última, solamente 14 enfermos se hospitalizaron de forma inapropiada (grupo 3)<sup>154</sup>.

Estos datos respaldan, por tanto, el concepto expresado por la *Infectious Diseases Society of America*<sup>124</sup>, la *American Thoracic Society*<sup>175</sup> y el *American College of Emergency Physicians*<sup>176</sup>, sociedades que respaldaban las guías vigentes en el momento de la publicación de los primeros artículos, de que la regla de predicción no debe reemplazar el juicio clínico del médico a la hora de determinar quién debe hospitalizarse por NAC. Pero ninguna de estas sociedades, ni las GPC actuales<sup>5,31</sup>, definen qué criterios debe utilizar el médico en su juicio clínico para decidir la hospitalización o no. Estos criterios deben corresponder a datos clínicos que permitan tener una visión clara acerca de la necesidad de hospitalizar a un paciente con una NAC de bajo riesgo. Las escalas de gravedad, como única herramienta para definir la hospitalización, parecen, por tanto, inapropiadas.



En nuestra serie se llevó a cabo una doble clasificación. En primer lugar, se tuvo en cuenta el motivo por el que el médico de urgencias/guardia de área médica ingresó al paciente; estas causas se clasificaron en 6 grandes grupos (**Tabla 4**). Lo relevante es que las

causas encuadradas en el grupo de "resultados anómalos de pruebas complementarias" eran las que mayoritariamente justificaban los ingresos (79,8%), seguida del de "signos de deterioro clínico" (64 pacientes; 7,9%). Es posible que la menor consideración por parte de los médicos a los "signos de deterioro clínico" sea su baja frecuencia en NACs de bajo riesgo de muerte. La segunda clasificación correspondió a los médicos que atendieron a los enfermos durante su hospitalización, que dividieron a los pacientes en los 3 grupos anteriormente mencionados (**Tabla 5**). Es decir, la causa alegada para la admisión en el hospital, y registrada en todos los casos, no significó necesariamente que el ingreso estaba justificado. A diferencia de otros estudios, el grupo 1 (contraindicación para el tratamiento ambulatorio), fue el más numeroso (496 casos; 61,5%). Esto puede deberse a la gran cantidad de enfermos con insuficiencia respiratoria de nuestra serie (443). Por el contrario, el porcentaje de pacientes pertenecientes al grupo 2 (factores de riesgo para la hospitalización, pero sin indicación absoluta para el ingreso) fue bajo (110 casos; 13,8%), ya que en otras series puede llegar a ser del 50%<sup>61</sup>. Por último, el número de enfermos clasificados en el grupo 3 (sin ninguna contraindicación para el tratamiento ambulatorio y sin ningún factor de riesgo identificable para la hospitalización) lo constituyeron 199 pacientes, un porcentaje similar al descrito con anterioridad (24,7%)<sup>61</sup>. Este último grupo sería el susceptible de disminuir si los servicios de urgencias/médicos de guardia aplicaran las GPC.

Por tanto, de lo que se trata en la práctica clínica es el conseguir que los servicios de urgencias apliquen mayoritariamente escalas para estimar la gravedad de las NAC e identificar a los pacientes de bajo riesgo, para conseguir aumentar el número de enfermos que puedan tratarse ambulatoriamente de forma segura, es decir, tratar de reducir al máximo los pacientes encuadrados en el grupo 3, un porcentaje que está en torno al 20%<sup>61</sup>. Pero eso debe hacerse teniendo en cuenta que a la hora de decidir la hospitalización de un enfermo deben considerarse las limitaciones de estas escalas y utilizar otros criterios; lo que en algunos estudios se ha llamado el "juicio clínico médico".

Es decir, en la práctica clínica, en muchas ocasiones, la decisión que prevalece es el juicio clínico del médico.

Un comentario aparte merece un estudio reciente de 2.320 pacientes hospitalizados, en los que el 65% pertenecían a las clases I-III del PSI. No se aclaran las razones para el ingreso de un porcentaje tan elevado de enfermos de bajo riesgo en los que la cuarta parte presentaban una enfermedad de tipo benigno causada por un virus, con una estancia mediana (3 días) y una mortalidad (2% del total de la serie -52 pacientes-) muy bajas<sup>6</sup>. Estos datos sugieren que se trata de NACs con muy baja gravedad y muestran la necesidad que existe de utilizar criterios que proporcionen información útil en el proceso de toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes con neumonía<sup>40</sup>. Un porcentaje tan elevado de ingresos de NAC de bajo riesgo podría suponer una saturación de pacientes muy relevante en los servicios de urgencias y un incremento no justificado del gasto sanitario.

Chalmers y Rutherford revisaron qué herramientas podrían ser útiles para aumentar el manejo ambulatorio de los pacientes con NAC de bajo riesgo y se plantearon si los términos "bajo riesgo de mortalidad" y "seguridad para tratar ambulatoriamente" vienen a representar lo mismo<sup>177</sup>. El primero de los dos términos depende de la aplicación de las escalas de gravedad de las NAC (PSI, con sus cinco clases, CURB-65 o CRB-65) que miden, específicamente, la probabilidad de muerte a los 30 días, pero no validan la conveniencia o no de la hospitalización<sup>178</sup>. La seguridad para tratar ambulatoriamente depende de otros factores, como son ciertas prácticas médicas e incluso de las políticas implantadas por determinados centros hospitalarios<sup>62</sup>. Las recomendaciones de las escalas de gravedad se basan en que existe una relación lineal entre riesgo de muerte y necesidad de hospitalización. Es posible que, a nivel poblacional, esto sea cierto, puesto que la gran mayoría de los pacientes tratados ambulatoriamente y los dados de alta de los servicios de urgencias de forma segura se encuentran en las categorías de bajo riesgo<sup>179</sup>.

Por el contrario, el tratamiento ambulatorio seguro de los pacientes de alto riesgo es la

excepción y no la regla<sup>64</sup>. Pero, a nivel individual, existen razones distintas al riesgo de mortalidad, como, por ejemplo, la necesidad de oxígeno suplementario, la posibilidad de recibir agentes antimicrobianos orales, o la capacidad del paciente y su familia para hacer frente a la enfermedad, que pueden obligar a hospitalizar a estos enfermos<sup>62</sup>. Así, un adulto joven, sano, puede necesitar ingresar en la UCI por insuficiencia respiratoria grave y, sin embargo, tener menor riesgo de muerte que un anciano con múltiples comorbilidades ingresado en una planta convencional sin insuficiencia respiratoria<sup>180</sup>. Pero, obviamente, la menor probabilidad de muerte del adulto joven, no quiere decir que se pueda manejar de forma ambulatoria. Esta falta de relación entre el riesgo de mortalidad individual y la necesidad de hospitalización explica por qué, menos del 70% de los pacientes que están en los servicios de urgencias con una NAC de bajo riesgo pueden darse de alta de forma segura<sup>181,182</sup>. Por tanto, aunque en los servicios de urgencias se apliquen escalas para estimar la gravedad de las NAC e identificar a los pacientes de bajo riesgo para tratarlos ambulatoriamente de forma segura, hay que tener en cuenta las limitaciones de estas escalas y utilizar, también, para tomar esta decisión, otros criterios: el denominado "juicio clínico médico". Es decir, en la práctica clínica, en muchas ocasiones, la decisión que debe prevalecer es la del juicio clínico del médico.

Los criterios que cada médico utiliza con ese fin no están definidos, ni existen recomendaciones al respecto, por lo cual la resolución puede tomarse en base a la interpretación subjetiva individual que tenga cada médico de la gravedad. Sean cuáles fueran, los criterios que se usen deben cumplir ciertas condiciones: ser precisos para la función que se les asigne (en este caso, decidir el lugar de tratamiento), clínicamente aplicables y fáciles de utilizar. Pero esta interpretación subjetiva individual puede dar lugar a una gran variabilidad entre médicos o instituciones a la hora de decidir si debe hospitalizarse un paciente que, en ocasiones, podría llegar a ser inaceptable. El objetivo de este estudio no es establecer qué factores deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir dónde se trata una NAC, sino el determinar qué razones llevan a los médicos, al menos a los de nuestro hospital, en su práctica clínica habitual, a tomar esta decisión, ya

que el criterio de la probabilidad de muerte a los 30 días que establecen las GPC, no lo es (al menos de forma generalizada).

Si a los pacientes hospitalizados por una NAC de bajo riesgo los dividimos de acuerdo a su clase de gravedad (I, II y III), observamos que con el aumento de la probabilidad de muerte, también lo hace la edad ( $p < 0,001$ ), el porcentaje de hombres ( $p = 0,023$ ), el tabaquismo ( $p < 0,001$ ), algunas comorbilidades [enfermedad respiratoria crónica ( $p < 0,001$ ), la insuficiencia respiratoria ( $p < 0,001$ )], el aumento de la frecuencia respiratoria ( $p = 0,013$ ) y algunas alteraciones analíticas y radiológicas (**Tabla 2**). En menor medida, esto también se observa en los pacientes no hospitalizados (**Tabla 3**). Este resultado parece lógico si tenemos en cuenta, como hemos mencionado anteriormente, que la mayoría de estos factores están baremados en la escala PSI y, por tanto, contribuyen a aumentar la gravedad de las NAC y a que la clase a la que pertenecen sea mayor. Como está descrito, el número de pacientes hospitalizados por NAC, aunque solamente hayamos contabilizado las clases bajas de gravedad, aumenta con la edad (**Figura 7**). Lo mismo sucede en los no hospitalizados, si bien, en nuestra serie, hemos observado un ligero descenso en la sexta década de la vida. La tasa de hospitalización/100.000 habitantes por NAC de las clases de bajo riesgo, aumenta también progresivamente hasta la 8ª década de la vida, en que comienza a disminuir.

Un motivo de hospitalización que se descartó fue que, ante un caso dudoso, los médicos decidieran la admisión en el hospital en virtud de la distancia del domicilio del paciente, por temor a que el tiempo de respuesta médica fuera escaso si surgían complicaciones en su domicilio. Como se puede apreciar en la **Tabla 6** y en la **Figura 10**, ese factor no tuvo influencia alguna en la toma de decisiones.

Una de las principales razones de ser de las GPC es la de mejorar la atención de los pacientes (en este caso de los que presentan una NAC) y reducir la variabilidad clínica en su manejo. Su utilidad ya se debatía desde el siglo pasado en que comenzaron a hacerse las primeras publicaciones acerca de su efectividad. Grimshaw y Russell identificaron 59

publicaciones que evaluaban condiciones clínicas específicas, pautas de atención preventiva o de prescripción de fármacos. Su conclusión fue que si se evaluaban de forma rigurosa, las GPC, salvo excepciones, mejoraban la práctica clínica. No obstante, la dimensión de las mejoras del rendimiento variaba considerablemente<sup>120</sup>. Sin embargo, no todos los estudios, al menos inicialmente, mostraron beneficios en aplicarlas<sup>121,122</sup>, aunque en alguna de estas series sí se veía mejoría en la mortalidad en el subgrupo de las NAC graves, que fue mayor si no se seguían las GPC<sup>122</sup>.

En estudios posteriores, se fue observando que el cumplimiento de las GPC tenía beneficios. Así, múltiples publicaciones confirmaron que su implementación disminuía la mortalidad hospitalaria<sup>125,127,128,130,131,183</sup>. Hay algunos aspectos de las GPC que es muy relevante que se cumplan, como son estimar la gravedad de la NAC, utilizar los antibióticos recomendados, no sobrepasar un tiempo determinado desde el diagnóstico hasta la administración de la primera dosis del antibiótico y seguir las recomendaciones acerca del manejo global del paciente. Todos estos factores influyen en los resultados. Así, la implementación de todos ellos logra reducir el tiempo hasta conseguir la estabilidad clínica<sup>125</sup>, se puede cambiar antes a antibióticos orales<sup>125</sup>, disminuye la estancia hospitalaria<sup>125,135,136</sup> y reduce los costes globales<sup>125,136</sup> y los ingresos en la unidad de cuidados intensivos<sup>136</sup>. Por otra parte, si un hospital con un bajo grado de adherencia a las GPC consigue aumentarla, puede obtener la reducción de la estancia media y de la carga financiera para el sistema nacional de salud<sup>138</sup>. Otro aspecto que contribuye a mejorar la supervivencia es la detección precoz de la hipoxemia y reconocer así la insuficiencia respiratoria en las NAC graves<sup>184</sup>, un aspecto que los médicos tendemos a obviarlo en las personas menores de 65 años, con respecto a los mayores de esa edad y a los diagnosticados de EPOC<sup>185</sup>.

En nuestra serie, el 70,6% de los pacientes fueron adherentes a las GPC en lo que se refiere a la pauta antibiótica, sin diferencia entre los hospitalizados y los tratados ambulatoriamente. La principal causa de no adherencia a la pauta antimicrobiana fue el

tratar las NAC con antibióticos no recomendados (15,1%), seguida de la de tratamientos más prolongados de lo aconsejado (13,4%). Estos porcentajes no variaron significativamente con la gravedad de la NAC, tanto en los enfermos hospitalizados como los tratados ambulatoriamente. Los pacientes ingresados sin adherencia a la pauta antibiótica (247 casos) tuvieron una estancia más prolongada que los adherentes (7,1 días vs 5,7 días;  $p < 0,001$ ) y mayor número de ingresos en UCI (6,9% vs 2,5%;  $p = 0,005$ ), sin diferencias en el número de éxitos a los 30 días. En los 108 pacientes no adherentes a las GPC no hospitalizados no hubo diferencias significativas con respecto a los adherentes en lo que se refiere a fracaso terapéutico, necesidad de ingreso, ingreso en UCI o éxitos. Estos datos están en la línea de la mayoría de los resultados de otras publicaciones en las que se confirma que la adherencia a las GPC mejora la calidad de la atención de los pacientes con NAC<sup>128,183,186</sup>. Sin embargo, no existe mucha información sobre qué factores influyen en esa adherencia, sobre todo en lo que se refiere al cumplimiento de la elección de antibiótico, su dosis o la duración del tratamiento. Esto último es un aspecto relevante ya que se ha observado que tratamientos prolongados pueden aumentar las resistencias a antibióticos, producir efectos adversos como la infección por *Clostridium difficile* y aumentar el gasto sanitario<sup>96,97,187</sup>. En estos factores pueden influir tanto la especialidad<sup>188</sup> como las características del médico<sup>189</sup> o del hospital<sup>190</sup>.

En los pacientes con una NAC hay que tener en cuenta dos aspectos. Por un lado, determinar si existe una insuficiencia respiratoria aguda y, en ese caso, valorar la necesidad de ventilación mecánica. Por otro, establecer si existe una excesiva reacción inmunológica-inflamatoria, tanto en los pulmones como en el organismo. Esto último se considera un factor clave para un mal pronóstico de la enfermedad, ya que es posible que se asocie a una insuficiencia adrenal<sup>191</sup>. A pesar de los efectos demostrados de los corticoesteroides sobre la inflamación y la insuficiencia suprarrenal, su uso en los pacientes con NAC sigue siendo discutible. Varios meta-análisis recientes han evaluado su indicación en esta patología. Chen *et al*, en un meta-análisis de 7 ensayos clínicos randomizados que incluían 944 pacientes, muestran que el uso de corticoesteroides en los

enfermos con NAC puede acortar significativamente la duración de la enfermedad con un perfil de seguridad favorable, aunque sin reducir la mortalidad<sup>118</sup>. Un segundo meta-análisis que incluyó 1.780 casos en 10 ensayos clínicos randomizados, concluyó que los corticoesteroides, como tratamiento adyuvante en los pacientes hospitalizados con NAC, acorta la estancia hospitalaria, disminuye el tiempo hasta la estabilidad clínica (sin aumentar los efectos adversos graves) y reduce la mortalidad en las NAC graves. Sin embargo, usarlos más de 5 días no es más efectivo que hacerlo menos de ese tiempo<sup>115</sup>.

Otro meta-análisis mostró que los corticoesteroides, como tratamiento adyuvante en los pacientes con NAC, se asoció a una posible reducción de la mortalidad por todas las causas (12 ensayos; 1.974 pacientes), necesidad de ventilación mecánica (5 ensayos; 1.060 casos) y de síndrome de distrés respiratorio agudo (4 ensayos; 945 enfermos). También redujeron el tiempo hasta la estabilidad clínica (5 ensayos; 1.180 pacientes) y la duración de la hospitalización (6 ensayos; 1.499 casos). Por el contrario, aumentaron la frecuencia de los casos de hiperglucemia que requerían tratamiento (6 ensayos; 1.534 enfermos), sin incrementar la frecuencia de hemorragia gastrointestinal<sup>116</sup>. Un último meta-análisis (1.506 pacientes; 6 ensayos) mostró que el tratamiento con corticoesteroides adyuvantes en pacientes hospitalizados con NAC reducían el tiempo hasta la estabilidad clínica y la duración de la estancia hospitalaria, sin un efecto significativo sobre la mortalidad general, pero con un mayor riesgo de rehospitalización relacionada con la NAC y la hiperglucemia<sup>117</sup>. A pesar de estos datos, las GPC no recomiendan utilizar corticoesteroides de forma rutinaria en el tratamiento de los pacientes adultos con NAC. En los enfermos con una NAC no graves, porque no hay datos que sugieran su beneficio en la mortalidad o en la insuficiencia orgánica (recomendación fuerte con evidencia de alta calidad) y en las NAC graves solamente hay datos limitados (recomendación condicional, calidad de evidencia moderada)<sup>31</sup>. Aunque ningún estudio ha demostrado mayor mortalidad en los pacientes con NAC tratados con corticoesteroides, estos fármacos tienen efectos secundarios relevantes (a dosis de 240 mg de hidrocortisona por día, o equivalente), como son las hiperglucemias que necesitan

tratamiento y las elevadas tasas de infección secundaria<sup>192,193</sup>. Las GPC tampoco respaldan el uso de corticoesteroides en las neumonías por influenza<sup>31</sup>, ya que un meta-análisis de estudios retrospectivos sugiere que su uso en estos pacientes puede aumentar la mortalidad<sup>194</sup>. Este hallazgo podría poner de manifiesto la importancia de la inmunidad innata en la defensa frente a la infección por este virus, en contraposición a la neumonía bacteriana. Los autores de estas guías llaman la atención sobre dos aspectos relevantes. En primer lugar, ponen claramente de manifiesto su apoyo a las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign* sobre el uso de corticoesteroides en pacientes con shock séptico refractario a la reanimación adecuada con líquidos y soporte vasopresor<sup>119</sup> y, en segundo, que estas recomendaciones contrarias al uso de los corticoesteroides en las NAC, no anulan su utilización en el tratamiento de otras comorbilidades que pudieran existir como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y las enfermedades autoinmunes, en las que su administración está plenamente respaldado como un componente más del tratamiento.

En nuestra serie, el 33,6% de los pacientes (406/1.208) recibieron tratamiento con corticoesteroides [342 (42,4%) hospitalizados y 64 (15,9%) ambulatorios ( $p < 0,001$ )]. De ellos, 189 (15,6%) lo fueron por la propia NAC [154 (19,1%) hospitalizados y 35 (8,7%) ambulatorios ( $p < 0,001$ )]. Debido a que el estudio no se diseñó para estimar qué impacto podía tener este grupo de tratamiento sobre la evolución de los pacientes, es difícil obtener conclusiones de estos resultados, salvo determinar que un pequeño porcentaje del total de pacientes con NAC recibieron tratamiento con corticoesteroides para ella. No obstante, ese porcentaje alcanza cifras más relevantes (cerca del 20%) en los hospitalizados, en contra de las recomendaciones de las GPC.

Aunque no existen estudios que hayan evaluado específicamente el impacto de hacer tests de forma rutinaria para el virus de la influenza en los pacientes adultos con NAC (preferiblemente por un test de amplificación de ácido nucleico), la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomienda hacerlos a todos los enfermos que necesiten

hospitalización con un cuadro clínico agudo, incluidos los que presenten neumonía, tengan o no fiebre<sup>195</sup>. Esto se debe, fundamentalmente, a dos razones: el control de la infección y el beneficio del tratamiento. Por eso, se recomienda iniciar tratamiento lo antes posible (con un único inhibidor de la neuraminidasa; por ejemplo, oseltamivir) en aquellas personas de cualquier edad con infección documentada, independientemente de si está vacunado o no<sup>195</sup>.

Al ser este un estudio observacional, se ha respetado la práctica clínica habitual del hospital y no podemos garantizar que el número de pacientes con una NAC por influenza no haya sido mayor (90 casos (7,5%)), ya que este test solamente se determinó en 237 pacientes (19,6%). En cualquier caso, no se han seguido las recomendaciones de hacer un test diagnóstico rutinario. No obstante, este resultado está en la línea del porcentaje medio de infecciones víricas descritas en distintas series europeas (7%)<sup>196</sup> y también en el rango inferior de las NAC debidas a una infección vírica en un meta-análisis (8,6-56,2%), en el que la infección por el virus de la influenza fue la más frecuente<sup>197</sup>. En nuestra serie, el 42,2% de los pacientes (38/90) no recibieron tratamiento antiviral. Este porcentaje varió dependiendo de si el enfermo ingresaba [no se prescribió en 28 (28/78; 35,6%)] o no [10/12 pacientes sin tratamiento (83,3%)]. Por tanto, en este aspecto, tampoco se cumplieron las recomendaciones de las GPC.

Aunque el rendimiento microbiológico de nuestra serie en los pacientes hospitalizados (277/806: 34,4%) está en la línea del obtenido en otros estudios<sup>6,196</sup>, hay que tener en cuenta que en un porcentaje significativo de pacientes el diagnóstico se obtuvo a partir de una muestra de esputo. Y aunque solamente se cultivaron los que se consideraron de buena calidad, la detección de un germen no indica necesariamente la causalidad y podría representar un germen colonizador de las vías aéreas. En los pacientes tratados ambulatoriamente, el diagnóstico microbiológico solamente se obtuvo en 42 casos (10,4%). Esto probablemente se deba a que, como establecen las GPC, recoger una

muestra para obtener un diagnóstico microbiológico en estos casos es opcional, ya que el resultado del cultivo no suele implicar un cambio de la pauta antibiótica empírica iniciada.

Obtener un diagnóstico microbiológico por métodos convencionales en la NAC, puede conllevar muchas dificultades. Un primer motivo es que si la muestra se recoge tras haber iniciado la pauta antibiótica, los falsos negativos aumentarán considerablemente<sup>198</sup>. Otra razón es que el tipo de muestra y su calidad son relevantes para obtener un diagnóstico preciso, ya que obtener un esputo o un lavado broncoalveolar aptos para cultivo puede ser difícil. Además, el tiempo en identificar y determinar la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos causantes de la neumonía determinados por métodos convencionales, puede ser lento y, por tanto, poco resolutivo.

En las NAC leves, o de baja gravedad, hacer una prueba microbiológica es opcional<sup>31,199</sup>. Sin embargo, en los casos en que existan más posibilidades de que los resultados del diagnóstico microbiológico pueden alterar la pauta antibiótica empírica instaurada (como sucede en los pacientes hospitalizados), debe realizarse una prueba microbiológica. Por las razones expuestas anteriormente, actualmente, la rentabilidad del diagnóstico microbiológico con métodos convencionales tiene muchas limitaciones para poder guiar el tratamiento antimicrobiano empírico inicial y este es un problema a nivel mundial ya que, en una revisión reciente, entre un 19-61% de los pacientes con una NAC, diagnosticados en distintos lugares del mundo, no se obtuvo un diagnóstico microbiológico<sup>196</sup>.

Establecer comparaciones directas entre las rentabilidades microbiológicas obtenidas en otras series, siempre en pacientes hospitalizados, es complejo debido a varias razones: las diferencias metodológicas en los criterios de reclutamiento, los cambios o las diferencias en las características demográficas, o cambios en la prestación o el acceso a la atención médica. No obstante, si nos referimos únicamente a los números absolutos obtenidos, la rentabilidad microbiológica de nuestra serie está dentro del rango del rendimiento de otros estudios de NAC en adultos (20 a 76%)<sup>6,139,200-206</sup>, aunque está más cercana al extremo inferior del rango.

Las posibles razones para tan pocas detecciones en nuestra serie podrían ser la imposibilidad de obtener muestras del tracto respiratorio inferior en muchos casos, el uso de antibióticos antes de que los pacientes acudieran a urgencias y, por tanto, antes de que se recogiera la muestra, o que las pruebas de diagnóstico utilizadas en algunos casos podrían ser insensibles para determinados patógenos. Este bajo rendimiento microbiológico, en esta y otras series de pacientes adultos hospitalizados por NAC, pone de manifiesto la necesidad de implantar en la práctica clínica diaria, métodos de diagnóstico microbiológico más sensibles, campo en el que en los últimos años ya se han producido avances significativos<sup>207</sup>. En el aspecto microbiológico es difícil saber el grado de seguimiento de las GPC en nuestra serie. El motivo es que, por una parte, las GPC, aunque recomiendan hacer un estudio etiológico completo en los pacientes con NAC que requirieron hospitalización<sup>5</sup>, después son algo ambiguas en este sentido y, por otra, no disponemos de suficientes datos como para saber qué actitud se siguió, por ejemplo, en los casos en que los cultivos de esputo fueron negativos. Hay que tener en cuenta que, en la práctica clínica, en este supuesto, si la evolución es buena, no se suelen pedir más pruebas microbiológicas y solamente se insiste si la evolución clínica no es la adecuada.

El diagnóstico molecular [utilización de dianas múltiples, empleando la amplificación de ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para poder detectar el ADN de una cantidad muy pequeña de microorganismos, sin que se vea afectado por el uso previo de antimicrobianos], debe ser capaz de identificar múltiples patógenos en una misma muestra (bien muestras respiratorias, hisopos nasofaríngeos o de sangre). Su utilidad está en detectar todo tipo de patógenos (múltiples bacterias, con sus diferentes serotipos, bacterias y virus, o patógenos intracelulares) en los distintos tipos de neumonías (NAC, neumonía adquirida en el hospital o asociada al ventilador) de forma simultánea, con sus patrones de resistencia, de forma precisa y rápida, para poder guiar la terapia antibiótica inicial. Disponer de esta información facilitaría enormemente el manejo de las neumonías<sup>208</sup>. Entre las limitaciones actuales para implantar estas técnicas figuran los inconvenientes que existen para el diagnóstico molecular de los virus

respiratorios por diversos problemas técnicos; el elevado coste que tienen y que, todavía, las guías internacionales actuales no recomiendan su uso de forma rutinaria<sup>209</sup>. En definitiva, es posible que la implementación en la práctica clínica habitual de técnicas de diagnóstico rápido que puedan identificar y determinar los patrones de resistencia de los microbios causantes transformen el tratamiento de las neumonías. Estas pruebas mejorarán la selección y administración de la terapia antimicrobiana, especialmente en pacientes en estado crítico.

El número de efectos adversos (readmisiones a los 30 días, ingresos en UCI o muertes) en los pacientes hospitalizados de nuestra serie fue bajo (9,2%: 74/806). Se documentaron 40 reingresos (5%), 31 ingresos en la UCI (3,8%) y 3 muertes (0,4%), sin diferencias significativas entre las distintas clases de gravedad. Entre los pacientes tratados ambulatoriamente solamente se documentaron 23 ingresos (5,7%), sin ingresos en UCI ni muertes. En un estudio reciente, el porcentaje de efectos adversos, con una definición similar a la nuestra, fue menor (4,5%)<sup>164</sup>.

Además, el 15% de los pacientes hospitalizados (121/806) y el 5% de los tratados ambulatoriamente (20/402) tuvieron alguna complicación. En los ingresados, los que en el momento de la admisión tenían un derrame pleural, tuvieron significativamente más complicaciones, probablemente debido a que ese derrame pleural se convirtió, bien en un derrame pleural paraneumónico complicado o en un empiema. Las complicaciones extrapulmonares más frecuentes fueron la insuficiencia renal, el shock séptico y la aparición de una arritmia cardíaca, situaciones ya descritas con anterioridad. En una serie de 97 casos con NAC por *Legionella pneumophila*, el 19,6% desarrollaron una insuficiencia renal aguda<sup>210</sup>; también se ha documentado que más del 50% de las sepsis se deben a la existencia de una neumonía<sup>211</sup> y un meta-análisis reciente, que estudia la incidencia de eventos cardíacos a los 30 días del diagnóstico de la neumonía, halla un empeoramiento o una nueva aparición de arritmias cardíacas en el 5% de los casos<sup>212</sup>. En los que no necesitaron hospitalización, las complicaciones fueron más frecuentes en los alcohólicos y

en los que tuvieron un fracaso terapéutico. Nuestra serie tiene la particularidad de que solamente se incluyeron pacientes de bajo riesgo (clases I-III del PSI), en los que la edad suele ser menor que si se tienen en cuenta todas las clases de neumonías, independientemente de su clase de gravedad. Eso puede justificar el que las complicaciones no hayan sido elevadas, ni tampoco el número de readmisiones a los 30 días. En pacientes de más edad, en los que la prevalencia de enfermedades cardiovasculares o de EPOC es mayor y en los que es posible que exista una mayor susceptibilidad a la infección después de una neumonía (por un estado relativamente inmunocomprometido de estos enfermos)<sup>213</sup>, sería de esperar que las complicaciones y las readmisiones fueran mayores.

Un total de 621 pacientes hospitalizados (77%) tenían algún FRCV en el momento del diagnóstico de la neumonía. No se demostró que estos factores, a los 30 días, provocaran más reingresos, ingresos en la UCI, muertes, o que prolongaran la estancia hospitalaria, que los que no los tenían. Si se dividían por las clases del PSI, tampoco se hallaron diferencias entre ambos grupos, salvo que, a mayor clase de riesgo, mayor estancia media. Lo que sí se observó es que a los 2 años del diagnóstico de la NAC, el número de complicaciones cardiovasculares fueron significativamente mayores en los que se habían hospitalizado. A su vez, el porcentaje de complicaciones aumentó significativamente con la gravedad de la neumonía. Las NAC y las enfermedades cardíacas ocurren frecuentemente en personas de edad media y ancianos y más de la mitad de los pacientes de edad avanzada con NAC tienen una enfermedad cardíaca crónica<sup>214</sup>. Las neumonías pueden contribuir al agravamiento agudo de las enfermedades cardíacas preexistentes o provocar la presencia de nuevas enfermedades, ya que la infección puede inducir cambios en la función miocárdica, en la conducción del estímulo eléctrico del corazón, la estabilidad de las placas coronarias, el tono vascular y la coagulabilidad sanguínea<sup>215</sup>.

Observaciones clínicas retrospectivas sugieren que las complicaciones cardíacas (nuevas, o deterioro de las existentes), ocurren en una proporción significativa de pacientes con NAC, generalmente ancianos o de alto riesgo (por ejemplo, diabéticos). Hay que tener en

cuenta que los pacientes de nuestra serie eran de bajo riesgo y la edad no era muy elevada.

En una serie de NAC (1.343 pacientes hospitalizados y 944 ambulatorios), los enfermos se siguieron prospectivamente durante 30 días tras la presentación. Las complicaciones cardíacas afectaron al 26,7% de los hospitalizados y al 2,1% de los ambulatorios. Los diagnósticos se establecieron mayoritariamente en la primera semana (más del 50% en las primeras 24 horas). Los factores asociados con su aparición fueron edad avanzada, vivir en una residencia de ancianos, antecedentes de insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas previas, arteriopatía coronaria, hipertensión arterial, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  rpm, pH sanguíneo  $< 7,35$ , nitrógeno ureico en sangre  $\geq 30$  mg/dL, sodio sérico  $< 130$  mmol/L, hematocrito  $< 30$  % y derrame pleural en el momento del diagnóstico. Este estudio pone de manifiesto que las escalas actuales para estimar el riesgo de los pacientes con una NAC subestiman el riesgo de las complicaciones cardíacas y que estas se asocian de forma independiente con un aumento del 60% en el riesgo de mortalidad a corto plazo (30 días) en estos enfermos<sup>216</sup>. Estos datos tienen implicaciones relevantes, dada la prevalencia de las NAC en nuestra población<sup>217</sup>. Los médicos debemos tener en cuenta la importancia de las complicaciones cardíacas en los pacientes con NAC y permanecer vigilantes ante esta posibilidad, sobre todo en la primera semana tras el diagnóstico. Así, sería relevante aumentar las tasas de vacunación contra la influenza y el neumococo en los ancianos y personas con enfermedad cardíaca crónica, para reducir la incidencia de NAC en estos grupos de alto riesgo. Otra buena medida a tomar sería llevar a cabo una mayor investigación en la prevención y el tratamiento de las complicaciones cardíacas en pacientes con NAC, para tratar de reducir significativamente la carga de muerte asociada con esta infección. En un estudio sobre 3.921 pacientes con NAC, 315 enfermos (8%) tuvieron algún evento cardíaco agudo durante la hospitalización. Los factores asociados a estos eventos fueron edad  $> 65$  años, cardiopatía o enfermedad renal crónicas, taquicardia, shock séptico, neumonía multilobar, hipoalbuminemia y neumonía neumocócica. Estas complicaciones ocurrieron en el 2,8% de los pacientes clasificados de

bajo riesgo, en el 9,7% de riesgo intermedio y en el 21,2% de riesgo alto ( $p < 0,001$ ). La tasa general de mortalidad por NAC fue mayor en los pacientes que sufrieron eventos cardíacos agudos (19,4 % frente a 6,4 %;  $P < 0,001$ ). Por tanto, estos eventos agudos ocurren con frecuencia durante la hospitalización por NAC y se asocian con mal pronóstico<sup>218</sup>. A la hora de comparar estos resultados con los de nuestra serie, hay que volver a tener en cuenta una diferencia muy relevante en los criterios de inclusión (Clases I-III del PSI en nuestro caso frente a cualquier riesgo de gravedad en estos estudios). Esto, probablemente, explica la menor edad y el menor número de comorbilidades de los enfermos de nuestra serie.

Corrales-Medina et al, estudiaron dos cohortes de pacientes (derivación: 1.343 enfermos; validación: 608 pacientes), para estratificar el riesgo de complicaciones cardíacas en pacientes hospitalizados por NAC y comparar su resultado con la puntuación del PSI. Con la cohorte de derivación establecieron un modelo de predicción de complicaciones cardíacas que incluyó la edad; la existencia de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y arritmia cardíaca; la frecuencia cardíaca y la tensión arterial; y los siguientes parámetros bioquímicos o radiológicos: hematocrito, recuento de leucocitos y de plaquetas, urea, glucosa, pH, e infiltrados bilaterales en la Rx de tórax. Establecieron un sistema de puntuación que obtuvo una buena discriminación al aplicarlo a la serie de derivación (AUC 0,81; 95%CI, 0,78-0,84); cuando se aplicó a la cohorte de validación, la discriminación también fue buena (AUC, 0,78; 95%CI, 0,74-0,83). En base a esta puntuación establecieron 4 categorías de riesgo incremental de complicaciones cardíacas que mejoró a la del PSI en la predicción de complicaciones cardíacas en la cohorte de validación<sup>219</sup>.

El modelo construido para predecir el desarrollo de complicaciones presentó una discriminación pobre (AUC 0.648; 95%CI: 0.603-0.693) y no parece que su aplicación sea útil en la práctica clínica.

El número de muertes en nuestra serie al cabo de 30 días, fue muy bajo [3/1.208: 0,25%, todos hospitalizados (0,4% de este grupo) y de la Clase III]. Si estos datos se comparan con los de la Pneumonia PORT Validation Cohort de la serie de Fine et al<sup>12</sup>, vemos que son inferiores (Clase I: 0% vs 0,1%; Clase II: 0% vs 0,6%; Clase III: 0,7% vs 0,9%). Marrie revisa las causas de muerte en una serie de 608 pacientes con neumonía de bajo riesgo como herramienta para garantizar la calidad asistencial. Fallecieron 11 enfermos en los primeros 23 días [1,8%; Clase I, sin muertes (=0%); Clase II 3 fallecidos (1%); Clase III, 8 exitus (2,7%)]. Dos aspectos llaman la atención. El primero es que tras una revisión exhaustiva llegaron a la conclusión de que 3 de los pacientes fallecidos no tenían una NAC y el segundo que los enfermos con EPOC (2) y con fibrosis pulmonar (3) [uno de la clase II (54 puntos) y 4 de la Clase III (entre 81-90 puntos)] no recibieron la puntuación correspondiente de la escala de gravedad por estas enfermedades, por lo que su clasificación de riesgo fue más baja de lo que indicaba la gravedad de su enfermedad<sup>155</sup>. En la práctica, esto significa que el porcentaje de mortalidad fue menor y más próximo a nuestros resultados. En otra serie de 3.284 pacientes, los autores establecieron la mortalidad a los 30 días por una NAC, de acuerdo a la clase del PSI. Para las clases I y II, analizadas conjuntamente, la mortalidad fue del 0,8% (5/617) y para la clase III del 3,6% (22/613)<sup>159</sup>. A nivel global, la mortalidad de la NAC se relaciona con el entorno del tratamiento (<1 % en atención ambulatoria, entre el 4–18 % en la hospitalización convencional y hasta el 50 % en la UCI)<sup>220,221</sup>, con la edad (5% en los menores de 65 años; 8% entre los 65-79%; 14% en mayores de 80 años)<sup>222</sup> y con las comorbilidades (las tasas anteriores aumentan al 20%, 42% y 43%, respectivamente, en pacientes con más de una comorbilidad). Por tanto, los resultados de las distintas series variarán de acuerdo a estos factores. En nuestro caso, en que los pacientes pertenecían a una clase de bajo riesgo, no tenían edades elevadas (edad media de los hospitalizados, 62 años) ni muchas comorbilidades (índice de Charlson de 1), era de suponer que la mortalidad fuera baja, como así fue.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Los pacientes proceden de un único hospital, lo que limita su aplicabilidad a otras poblaciones, regiones geográficas o sistemas de salud, sobre todo en lo que se refiere a los gérmenes causantes de la neumonía. Los resultados no se han contrastado en una serie de validación. El número de pacientes tratados ambulatoriamente fue bajo, debido a que en muchas ocasiones desde el servicio de urgencias los enfermos se derivaban a Atención Primaria para hacer el seguimiento y no a nuestra consulta externa. No obstante, los pacientes incluidos en el estudio en este grupo fueron los que acudieron de forma consecutiva a la consulta monográfica de neumonías. Las NAC con una clase del PSI  $>3$  se excluyeron del estudio, lo que ocasionó algún tipo de limitación a la hora de comparar los resultados con los de otras series que incluían todas las clases de gravedad. En la mayoría de los pacientes, los médicos de urgencias/médicos de guardia de área médica decidieron el ingreso sin aplicar ninguna escala de gravedad, por lo que lo hicieron sin disponer de ningún *score* objetivo de gravedad. Cabe, por tanto, la posibilidad, de que si se hubiera calculado, algunos pacientes no hubieran ingresado. No obstante, esto refleja un escenario real en la práctica clínica. Aunque el porcentaje de pacientes a los que se les calculó el riesgo de mortalidad en urgencias fue bajo, en todos los casos se calculó en las primeras 24 horas del ingreso, si el enfermo se hospitalizó y en la primera consulta de seguimiento si se trató ambulatoriamente. No existió un protocolo de recogida de muestras para obtener el diagnóstico microbiológico, sino que el médico responsable durante la hospitalización decidió qué muestras se obtenían en cada caso. Por lo general, no se hicieron procedimientos invasivos para obtener muestras directamente del pulmón, lo que pudo repercutir en el rendimiento microbiológico. Otra cuestión es que un resultado positivo en la detección del antígeno neumocócico urinario puede ser causa de un falso positivo si se le ha administrado la vacuna antineumocócica<sup>223</sup>, si bien la tasa de vacunación en nuestra serie fue baja [vacunación con alguna de las dos vacunas (polisacárida o conjugada): 16% (193/1.208); con la conjugada solamente 3,3% (40 enfermos)]. Por último, aunque la definición de neumonía fue estricta, sus características clínicas y radiológicas pueden

superponerse con las de otras enfermedades (insuficiencia cardiaca congestiva, neumonitis obliterante criptogenética, etc.), lo que pudo dar lugar a un diagnóstico erróneo. No obstante, esta posibilidad en el diagnóstico y manejo de una neumonía, es una situación que puede darse en la práctica clínica real.

En resumen, los resultados de nuestro estudio muestran que la aplicación de las escalas para estimar la gravedad de una NAC en el servicio de urgencias es baja. La decisión final de la idoneidad del lugar de tratamiento sigue basándose, en gran medida, en la experiencia clínica de cada médico, lo que no deja de ser una decisión subjetiva que conduce a una gran variabilidad en la toma de decisiones. La predicción de un "bajo riesgo de muerte" no debe interpretarse como "seguridad para tratar ambulatoriamente", ya que ambos criterios dependen de diferentes factores. Las escalas de gravedad deberían aplicarse sistemáticamente a todos los pacientes con una NAC, pero la decisión de hospitalizarlos o no, no debe basarse únicamente en ellas, porque no están pensadas para eso, sino que debería tenerse en cuenta el juicio clínico del médico. Este juicio clínico debe apoyarse en criterios que cumplan con unos requisitos: ser precisos para la función que se les asigne (en este caso, decidir el lugar de tratamiento), ser clínicamente aplicables y fáciles de utilizar. Además, en los casos con una baja probabilidad de exitus, los criterios seleccionados para decidir la idoneidad del lugar de tratamiento deberían responder a dos cuestiones: determinar si existen contraindicaciones para el tratamiento ambulatorio y si, existiendo factores de riesgo para la hospitalización, no hay, sin embargo, ninguna indicación absoluta para hacerlo. En nuestro hospital, los factores utilizados son signos que nos orientan hacia que puede haber un deterioro clínico (pacientes añosos con aumento de las frecuencias cardiaca y respiratoria) y la presencia de determinadas alteraciones analíticas (insuficiencia respiratoria, uremia, hiponatremia, linfopenia) o radiológicas (consolidaciones multilobares o bilaterales, cavitaciones o derrame pleural).

Las recomendaciones de las GPC, en lo que se refiere a pautas de tratamiento, y más concretamente a la antibiótica, no se aplican en un porcentaje significativo de casos (casi el 30%), fundamentalmente porque no se prescriben los antimicrobianos adecuados y por administrarlos durante más tiempo del recomendado. La adherencia a las GPC mejora la calidad de la atención, ya que no seguirlas origina estancias medias más prolongadas y mayor número de ingresos en las unidades de críticos, lo que a su vez causa un mayor gasto sanitario y puede provocar una mayor saturación de los servicios de urgencias, si no se liberan camas de hospitalización.

También en un porcentaje relevante de pacientes hospitalizados (casi un 20%), se administraron corticoesteroides solamente por el hecho de presentar una neumonía y, por el contrario, en los pacientes hospitalizados por una NAC debida al virus de la influenza, casi el 50% no recibieron antivirales. Existe, por tanto, un evidente margen de mejora en el tratamiento de los pacientes con una NAC, sobre todo en los enfermos hospitalizados.

El rendimiento microbiológico es similar al de otras series, pero las guías no se siguen en aspectos como los tests a realizar para diagnosticar NACs debidas al virus de la influenza, o el llevar a cabo más pruebas diagnósticas invasivas para obtener un mayor rendimiento en las NACs graves y poder dirigir el tratamiento antibiótico empírico inicial con más garantías.

En los pacientes con una NAC en clases I-III hospitalizados, no se encontraron características o factores que pudieran detectar un curso clínico desfavorable, no esperado inicialmente por su clase de riesgo. De echo, el modelo construido para predecirlo presentó una discriminación pobre y no parece que su aplicación sea útil en la práctica clínica.

En los pacientes con una NAC de bajo riesgo, la existencia de factores de riesgo cardiovasculares o de comorbilidades cardiacas antes de la neumonía, no repercutió en una estancia hospitalaria más prolongada, en que hubiera más ingresos en la unidad de

cuidados intensivos, ni en un aumento de la mortalidad. Las complicaciones cardiovasculares observadas en los pacientes con una NAC de bajo riesgo tras 2 años de seguimiento son significativamente mayores en los pacientes hospitalizados y aumentan a medida que lo hace la gravedad de la neumonía.

Los resultados obtenidos en el estudio de pacientes con NAC de bajo riesgo de gravedad deberían traer cambios en los servicios implicados en su manejo. Los conocimientos adquiridos en esta Tesis deberían llevar a que se consolidaran y se estandarizaran ciertas prácticas clínicas que afectan tanto a urgenciólogos, como a neumólogos y microbiólogos con el fin de mejorar la calidad asistencial que prestamos a estos enfermos. Deberían considerarse objetivos prioritarios: la gravedad de la NAC debería estimarse sistemáticamente en los servicios de urgencias y no una vez hospitalizados, con el fin de identificarla y decidir la idoneidad del lugar de tratamiento; posteriormente, debería realizarse un juicio clínico que permita afianzar la decisión tomada acerca de dónde tratar a estos enfermos; sería relevante hacer especial hincapié en tratar ambulatoriamente a todo paciente con una NAC de bajo riesgo que no tenga contraindicación para ello; aplicar las GPC para administrar la pauta antibiótica idónea y su tiempo de duración; ajustar el tratamiento adyuvante con corticoesteroides a los casos estrictamente necesarios; cumplimentar las indicaciones de realizar test diagnósticos virales e implantar sus tratamientos correspondientes en los casos aconsejados; introducir nuevas técnicas microbiológicas con el fin de identificar en el mayor número de casos posible, el germen responsable de las neumonías; monitorizar periódicamente el cumplimiento de estos objetivos con el fin de asegurar una asistencia de calidad a los pacientes con una NAC **(Figura 17)**.

**Figura 17.** Ciclo PDCA de mejora continua.



## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. Las escalas de gravedad para detectar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC, raramente se aplican. Por tanto, la decisión de dónde tratarlas suele tomarse en base al juicio clínico del médico, lo que puede provocar una gran variabilidad clínica.
2. La decisión de dónde tratar una NAC debería tomarse en base a las escalas de gravedad y al juicio clínico del médico. Sin embargo, en nuestro hospital, lo habitual es que se aplique este último, generalmente en base a los resultados anómalos de algunas pruebas complementarias (analíticas y radiológicas). En menor medida, también tienen un peso relevante en esta decisión, probablemente por su escasa frecuencia en las NAC de bajo riesgo, la edad y la presencia de determinados signos de deterioro clínico.
3. El modelo de predicción construido en base a las características clínicas y a algunas alteraciones analíticas o radiológicas, discrimina muy bien los pacientes que van a hospitalizarse. El modelo también presenta una buena calibración.
4. Existe margen de mejora a la hora de cumplir las pautas de tratamiento recomendadas por las GPC. Específicamente, en lo que se refiere a la pauta antibiótica, la elección de antimicrobianos no siempre es la recomendada y frecuentemente, el tiempo de administración es más prolongado del establecido.
5. Para lograr una mayor adherencia a las GPC, es necesario reducir el uso de corticoesteroides en el tratamiento de las NAC de bajo riesgo y aumentar el de antivirales cuando la neumonía la causa el virus de la influenza.
6. Aunque la rentabilidad microbiológica es similar a la de otras series, para un mayor seguimiento de las GPC deberíamos aumentar el número de tests del virus de la

influenza y llevar a cabo más pruebas (invasivas o no) que permitan dirigir el tratamiento antibiótico empírico inicial con más garantías.

7. La adherencia a los tratamientos aconsejados en las GPC mejora la calidad de la atención, ya que los pacientes no adherentes tuvieron estancias medias más prolongadas y mayor número de ingresos en las unidades de críticos, lo que, a su vez, origina un mayor gasto sanitario y provoca una mayor saturación de los servicios de urgencias.
8. El modelo construido para detectar un curso clínico desfavorable en las NAC de bajo riesgo mostró un rendimiento pobre, por lo que no parece que su aplicación sea de utilidad en la práctica clínica.
9. Los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o con comorbilidades cardiacas previos a la neumonía, no presentaron una estancia hospitalaria más prolongada, no tuvieron más ingresos en la unidad de cuidados intensivos, ni mayor mortalidad. No obstante, hay que tener en cuenta que las complicaciones cardiacas (deterioro de las existentes o de nueva aparición) ocurren generalmente en ancianos o en NACs de alto riesgo y nuestra serie la componían personas de mediana edad y NAC de bajo riesgo.
10. Tras 2 años de seguimiento, casi un 15% de los pacientes presentaron complicaciones cardiovasculares, con mayor frecuencia en los hospitalizados. Ya que el porcentaje aumenta significativamente con la gravedad de la neumonía, sería esperable que si se hubieran incluido pacientes con una NAC de alto riesgo, el número de enfermos que podrían desarrollar una complicación cardiovascular sería mayor.

## REFERENCIAS



## REFERENCIAS

1. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. WHO. [Citado el 19 de julio de 2017.] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl* 2016;388:1459-544.
3. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9
4. Sato R, Gomez Rey G, Nelson S, et al. Community-acquired pneumonia episode costs by age and risk in commercially insured US adults aged  $\geq 50$  years. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:251-8.
5. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, et al. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(S1):1-10.
6. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372:835-45
7. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
8. Ajayi OO, Norton NB, Gress TW, et al. Three decades of follow-up of adults after recovery from invasive pneumococcal pneumonia. *Am J Med Sci* 2017;353:445-51.
9. Simonetti AF, García-Vidal C, Viasus D, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2016;22:567.e1-7
10. De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, et al. Trends in hospitalizations for community-acquired pneumonia in Spain: 2004 to 2013. *Eur J Intern Med* 2017;40:64-71.
11. Julián-Jiménez A, Adán Valero I, Beteta López A, et al. Recommendations for the care of patients with community-acquired pneumonia in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31: 186–202
12. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
13. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev*. 2018; 98: 1417–1464.
14. Rendon A, Rendon-Ramirez EJ, Rosas-Taraco AG. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18:10
15. Paats MS, Bergen IM, Hanselaar WE, et al. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2013;41:1378–85.

16. Menéndez R, Torres A, Aspa A, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumo. 2010; 46: 543-58
17. Aldása I, Menéndez R, Méndez R, et al. Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2020; 56 :551–558
18. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. N Engl J Med. 2015;373:415–27
19. Chang DH, Bednarczyk RA, Becker ER, et al. Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996-2011. Vaccine. 2016;34:486-94.
20. Peyrani P, Mandell L, Torres A, et al. The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. Expert Rev Respir Med. 2019 ;13:139-152
21. Fine M.J, Smith M.A, Carson C.A, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA. 1996; 275:134-141
22. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel-González FJ. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias 2011;23:161-3
23. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006;27:151-7
24. Trotter CL, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. Emerg Infect Dis. 2008;14:727–33
25. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (News) 2 [consultado 4 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801–10.
27. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, et al. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: Systematic review and metaanalysis. Thorax 2010;65:884–90.
28. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. Thorax 2010;65:878–83.
29. Kwok CS, Loke YK, Woo K, et al. Risk prediction models for mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review. Biomed Res Int. 2013;2013:504136, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/504136>.
30. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377–82
31. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An oficial clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e45–67.

32. Fine MJ, Orloff JJ, Arisumi D, et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990;88:1-8
33. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, et al. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993; 94:153–9.
34. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, et al. Clinical prediction rules: applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313: 793–9.
35. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277: 488–94
36. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med* 1998; 158:1350–6.
37. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. *JAMA* 2000; 283: 749–55.
38. Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:165–72.
39. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:881–94.
40. Renaud B, Coma E, Labarere J, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:41–9
41. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006; 144:201–9.
42. Society TBT. TPHLS. Community-acquired Pneumonia in adults in British hospitals in 1982--1983: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med.* 1987 Mar;62(239):195–220.
43. Neil AM, Martin IR, Weir R, et al. Community-acquired pneumonia aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51:1010–6.
44. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377–82
45. Bauer TT, Ewig S, Marre R, et al. CRB---65 predicts death from community---acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine.* Blackwell Publishing Ltd; 2006;260:93-101.
46. Ebell MH, Walsh ME, Fahey T, et al. Meta-analysis of Calibration, Discrimination, and Stratum-Specific Likelihood Ratios for the CRB-65 Score. *J Gen Intern Med.* 2019; 34: 1304–1313.
47. Choudhury G, Chalmers JD, Mandal P, et al. Physician judgement is a crucial adjunct to pneumonia severity scores in low--risk patients. *Eur Respir J.* 2011;38:643–8.

48. Francis NA, Cals JW, Butler CC, Severity assessment for lower respiratory tract infections: potential use and validity of the CRB--65 in primary care. *Prim Care Respir J.* 2012;65-70
49. Asrar Khan W, Woodhead M. Major advances in managing community- acquired pneumonia. *F1000 Prim Rep.* 2013;5:43.
50. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, et al. Safety and efficacy of CURB65-guided antibiotic therapy in community- acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:416–23.
51. Ronan D, Nathwani D, Davey P, et al. Predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia and low CURB-65 scores. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1117- 24.
52. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Validation of the CORB75 (confusion, oxygen saturation, respiratory rate, blood pressure, and age  $\geq$  75 years) as a simpler pneumonia severity rule. *Infection* 2014;42:371-8
53. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:1571–4.
54. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe communityacquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1249–56
55. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375–84
56. Ewig S, Welte T. CRB-65 for the assessment of pneumonia severity: who could ask for more? *Thorax.* 2008;63:665–6.
57. Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of Guideline-Concordant Empiric Antibiotic Therapy in Community--Acquired Pneumonia. *Am J Med* 2006;119:865–71.
58. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T. Usefulness of the CRB-65 scale for prognosis assessment of patients 65 years or older with community-acquired pneumonia]. *Med Clin (Barc).* 2010 Jun 19;135:97– 102.
59. Bont J, Hak E, Hoes AW, et al. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Arch Intern Med;* 2008;168:1465–8.
60. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in communityacquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37:1409–20
61. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community-acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. *J Gen Intern Med* 2006;745-52.

62. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, et al. Reasons Why Emergency Department Providers do not Rely On the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:e100–8.
63. Aliberti S, Ramirez J, Cosentini R, et al. Low CURB-65 is of limited value in deciding discharge of patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2011;105:1732-8
64. Marrie TJ, Huang JQ. Admission is not always necessary for patients with community-acquired pneumonia in risk classes IV and V diagnosed in the emergency room. *Can Respir J* 2007;14:212-6
65. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Declining length of hospital stay for pneumonia and postdischarge outcomes. *Am J Med* 2008;121:845-52
66. Severiche-Bueno D, Parra-Tanoux D, Reyes LF, et al. Review. Hot topics and current controversies in community-acquired pneumonia. *Breathe* 2019;15:216–25.
67. Shaddock EJ. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan)* 2016;8:17.
68. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:556-8.
69. Sibila O, Restrepo MI. Biomarkers in community-acquired pneumonia: still searching for the one. *Eur Respir J* 2019;53:1802469.
70. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
71. Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein for identifying pneumonia in hospitalized patients with acute respiratory symptoms. *J Biomark* 2016; 2016:2198745.
72. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009;26:10–21.
73. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, et al. Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Am J Med* 2016;129:96–104.
74. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care* 2015;19:366
75. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (Suppl. 4): S346–S350.
76. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556–573.
77. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data metaanalysis. *Crit Care* 2014;18:R44.
78. Krüger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008;31:349–55.

79. Viasus D, Simonetti A, Garcia-Vidal C, et al. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:917–929.
80. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, et al. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011;37:970–980.
81. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1242–7.
82. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587–91.
83. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care* 2006;10:R96.
84. Ebrahimi F, Wolffenbuttel C, Blum CA, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of two randomised controlled trials. *Eur Respir J* 2019;53:1800973.
85. Liu D, Xie L, Zhao H, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:232.
86. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care* 2012;16:R53.
87. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 102.
88. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42:420–32.
89. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312–23.
90. Garin N, Genné D, Carballo S, et al. -Lactam monotherapy vs. -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: A randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1894–901.
91. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, et al. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD00210949.
92. Cillóniz C, Dominedò C, Nicolini A, Torres A. PES pathogens in severe community-acquired pneumonia. *Microorganisms* 2019;7.
93. Lee N, Choi KW, Metlay JP, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45–67.
94. Kollef MH, Betthausen KD. New antibiotics for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:169–75.

95. Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, Torres A. Ceftobiprole for the treatment of pneumonia. *Rev Esp Quimioter* 2019;32 Suppl 3:17–23.
96. Chalmers JD, Akram AR, Singanayagam A, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2016;73:45–53.
97. Opmeer BC, el Moussaoui R, Bossuyt PM, et al. Costs associated with shorter duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with mild-to-moderate severe community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1131–6.
98. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:897–903.
99. Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:783–90.
100. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Drugs* 2008;68:1841–54.
101. Tansarli GS, Mylonakis E, Systematic review. Systematic review and metaanalysis of the efficacy of short-course antibiotic treatments for communityacquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2018:62.
102. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463–74.
103. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819–27.
104. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1–e47.
105. Chan PK, Hui DS, Lui GC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010;65:510–515.
106. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568–1575.
107. Lee EH, Wu C, Lee EU, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis* 2010;50:1498–1504.
108. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al.; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517–1525.
109. Lee N, Choi KW, Chan PK, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010;65:510–515.

110. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55:1198–1204.
111. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729–1737.
112. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017;64:1328–1334.
113. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010;177:166–175.
114. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis* 2012;16:e321–e331.
115. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Adjunctive systemic corticosteroids for hospitalized community-acquired pneumonia: systematic review and metaanalysis 2015 update. *Sci Rep* 2015;5:14061.
116. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:519–528.
117. Briel M, Spoorenberg SMC, et al.; Ovidius Study Group; Capisce Study Group; STEP Study Group. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2018;66: 346–354.
118. Chen LP, Chen JH, Chen Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Emerg Med* 2015;6:172–17.
119. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–377.
120. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-22.
121. 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.
122. Menendez R, Ferrando D, Valles JM, et al. Influence of Deviation From Guidelines on the Outcome of Community---Acquired Pneumonia. *Chest* 2002;122:612–7.
123. Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, et al. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2004;117:726-31.

124. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-82.
125. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A. Antibiotic therapy and 48 hour mortality for patients with pneumonia. Am J Med 2006;859-64.
126. Raut M, Schein J, Mody S, et al. Estimating the economic impact of a half-day reduction in length of hospital stay among patients with community-acquired pneumonia in the US. Curr Med Res Opin 2009;25:2151-7.
127. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. Am J Med 2001;110:451-7.
128. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, et al. Improved Clinical Outcomes With Utilization of a Community-Acquired Pneumonia Guideline. Chest 2006;130:794-9.
129. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, et al. Improving outcomes in elderly patients with community acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. Arch Intern Med 2009;169:1515-24.
130. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, et al. Guideline-Concordant Therapy and Reduced Mortality and Length of Stay in Adults With Community Acquired Pneumonia Playing by the Rules Benefits of CAP Guidelines. Arch Intern Med 2009;169:1525-31.
131. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Improvement of process of care and outcomes after implementing a guideline for the management of community acquired pneumonia: a controlled before and after design study. Clin Infect Dis 2004;39:955-63.
132. Hortmann M, Heppner HJ, Popp S, et al. Reduction of mortality in community acquired pneumonia after implementing standardized care bundles in the emergency department. Eur J Emerg Med 2014;21:429-35
133. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P. Recomendaciones INFURG--SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias 2009;3:1-21.
134. Torres A, Barberan J, Falguera M, et al. Multidisciplinary guidelines for the management of community acquired pneumonia. Med Clin (Barc) 2013;140:223.e1-223.e19.
135. Dambrava PG, Torres A, Vallès X, et al. Adherence to guidelines empirical antibiotic recommendations and community acquired pneumonia outcome. Eur Respir J 2008;32:892-901.
136. Sims SA, Dale JA, Johnson TJ. Electronic Quality Measurement Predicts Outcomes in Community Acquired Pneumonia. AMIA Annu Symp Proc. 2012;213:298-305.
137. Silveira CD, Ferreira CS, Correa Rde A. Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community acquired pneumonia at a university hospital. J Bras Pneumol 2012;38:148-57.
138. Triantafyllidis C, Kapordelis V, Papaetis GS, et al. Guidelines adherence for patients with community acquired pneumonia in a Greek hospital. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012;16:1-9.

139. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619–28.
140. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40: 373-383.
141. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998, 18:1452-7).
142. <https://www.sergas.es/bucen/listado-areas-influenzia?idTipoTit=0&descTipoTit=Ambas&pro=15&dpro=A%2bCORU%25c3%2591A&busTR=CENTRO%2bXERAL%252c&codHosp=150200&nomHosp=COMPLEXO+HOSPITALARIO+UNIVERSITARIO+DE+SANTIAGO>.
143. <https://www.sergas.es/bucen/listado-areas-influenzia?idTipoTit=0&descTipoTit=Ambas&pro=15&dpro=A%2bCORU%25c3%2591A&busTR=CENTRO%2bXERAL%252c&codHosp=150336&nomHosp=HOSPITAL+PUBLICO+DA+BARBANZA>.
144. Van Buuren S. *Flexible Imputation of Missing Data*. 2nd edn. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Interdisciplinary Statistics; 2018.
145. Harrell F. *Regression Modeling Strategies. With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2015.
146. Heymans MW, van Buuren S, Knol DL, van Mechelen W, de Vet HCW. Variable selection under multiple imputation using the bootstrap in a prognostic study. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:33.
147. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2009.
148. Rey-Aldana D, Mazón-Ramos P, Portela-Romero M, et al. Longer-term results of a universal electronic consultation program at the Cardiology Department of a galician healthcare área. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022;15:e0008130.
149. López-Ratón M, Rodríguez-Álvarez MX, Cadarso-Suárez C, et al. Optimal cutpoints: An R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. *J Statistic Software* 2014;61:1–36.
150. Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, et al. Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline. *Arch Intern Med* 2000;160:98-104.
151. Rosón B, Carratalà J, Dorca J, et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *CID* 2001;33:158–65.
152. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;21:695-701.
153. Goss CH, Rubenfeld GD, Park DR, et al. Cost and incidence of social comorbidities in low-risk patients with community-acquired pneumonia admitted to a public hospital. *Chest* 2003;124:2148-55.

154. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, et al. Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia. The Pneumonia Severity Index vs Clinical Judgment. *Chest* 2003;124:121–4.
155. Marrie TJ. Deaths in risk classes I–III: a measure of quality of care in patients hospitalised with CAP? *Eur Respir J* 2004;23:103-5.
156. Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Rodríguez-Carballeira M, et al. Hospital admission, duration of stay and mortality in community-acquired pneumonia in an acute care hospital. Correlation between a pneumonia prognosis index and conventional clinical criteria for assessing severity. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:64-9.
157. Marrie TJ, Huang JQ. Low-risk patients admitted with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:1357-63.
158. Buising KL, Thursky KA, Black JF, et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006;61:419-24.
159. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia. A population-based cohort study. *Medicine* 2008;87:329-334.
160. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Admission hypoglycaemia is associated with adverse outcome in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2009;34:932-9.
161. Chang CL, Mills GD, Karalus NC, et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS One* 2013;8:e62612.
162. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti A, et al. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2013;66:415-23.
163. Li J, Ye H, Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med* 2015;6:131-6.
164. Marcos PJ, Restrepo MI, González-Barcala FJ, et al. Discordance of physician clinical judgment vs. pneumonia severity index (PSI) score to admit patients with low risk community-acquired pneumonia: a prospective multicenter study. *J Thorac Dis* 2017;9:1538-46.
165. Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;64:1486-1493.
166. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis* 2017;65:1806-1812.
167. Bramley AM, Reed C, Finelli L, et al. Relationship Between Body mass index and outcomes among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2017;215:1873-82.
168. Çilli A, Sayner A, Çelenk B, et al. Antibiotic treatment outcomes in community-acquired pneumonia. *Turk J Med Sci* 2018;48:730-6.
169. Samaniego FA, Ghelfi AM, Rodríguez MS. Neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo: consecuencias evolutivas de los determinantes de internación no contemplados por los scores. *Semergen* 2019;45:516-522.

170. Peyrani P, Arnold FW, Bordon J, et al. Incidence and mortality of adults hospitalized with community-acquired pneumonia according to clinical course. *Chest* 2020;157:34-41.
171. Alonso R, Santillán-Barletta M, Rodríguez CL, et al. Community acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Medicina (B Aires)* 2021;81:37-46.
172. Dwyer R, Kalin M. Significance of the physician's and the patient's sex in hospitalized patients with community-acquired pneumonia, *Infect Dis (Lond)* 2021;53:538-545.
173. Stauble SP, Reichlin S, Dieterle T, et al. Community-acquired pneumonia: which patients are hospitalised? *Swiss Med Wkly* 2001;131:188-92.
174. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:346-51.
175. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–1754.
176. Hoe L, Keang L. Hospitalized low-risk community-acquired pneumonia: outcome and potential for cost savings. *Respirology* 1998;4:307–309.
177. Chalmers JD, Rutherford J. Can we use severity assessment tools to increase outpatient management of community-acquired pneumonia? *Eur J Intern Med* 2012;23:398-406.
178. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Severity assessment in community acquired pneumonia: a review. *QJM* 2009;102:379–88.
179. Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Predicting mortality with severity assessment tools in out-patients with community-acquired pneumonia. *QJM* 2011;104: 871–9.
180. Brito V, Niederman MS. Predicting mortality in the elderly with community-acquired pneumonia: should we design a new car or set a new 'speed limit'? *Thorax* 2010;65:944–5.
181. Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:858–64.
182. Self WH, Grijalva CG, Zhu Y, et al. Rates of emergency department visits due to pneumonia in the United States, July 2006-June 2009. *Acad Emerg Med* 2013;20:957-60.
183. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:861–6.
184. Blot SI, Rodriguez A, Sole-Violan J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2007;35:2509–14.
185. Menéndez R, Torres A, Reyes S, et al. Compliance with Guidelines-Recommended Processes in Pneumonia: Impact of Health Status and Initial Signs. *PLoS ONE* 2012;7:e37570.
186. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002;162:682–8.

187. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365–70.
188. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: Predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:757–62.
189. Reid RO, Friedberg MW, Adams JL, et al. Associations between physician characteristics and quality of care. *Arch Intern Med* 2010;170:1442–9.
190. Williams SC, Schmaltz SP, Morton DJ, et al. Quality of care in U.S. hospitals as reflected by standardized measures, 2002–2004. *N Engl J Med* 2005;353:255–64.
191. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1319–26.
192. Keh D, Trips E, Marx G, et al.; SepNet–Critical Care Trials Group. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1775–85.
193. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
194. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
195. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2018;68:e1–e47.
196. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:25.
197. Wu X, Wang Q, Wang M, et al. Incidence of Respiratory Viral Infections Detected by PCR and Real-Time PCR in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiration* 2015;89:343–352.
198. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27–72.
199. Menéndez R, Torres A, Aspa J, et al., Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46:543–558.
200. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, 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.
201. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008;63:42-8.

202. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50:202-9.
203. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-8.
204. Lieberman D, Shimoni A, Shemer- Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010;138:811-6.
205. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41: 345-51.
206. Charles PGP, Whitby M, Fuller AJ, et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:1513-21.
207. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2013;57:Suppl 3:S139- S170.
208. Cilloniz C, Liapikou A, Torres A. Advances in molecular diagnostic tests for pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:241–8.
209. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111.
210. Benito JR, Montejo JM, Cancelo L, et al. Community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1. Study of 97 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:394-400.
211. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840–51.
212. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001048.
213. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16045.
214. Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988–2002. *JAMA* 2005;294:2712–2719.
215. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83–92.
216. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125:773-781.

217. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med* 2018;137:6–13.
218. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2013;66:27-33.
219. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Fine MJ, et al. Risk Stratification for Cardiac Complications in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Mayo Clin Proc* 2014;89:60-68.
220. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med* 2013;107:1101–1111.
221. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J* 2012;40:931-8.
222. Luna CM, Palma I, Niederman NS, et al. The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1519–26.
223. Werno AM, Murdoch DR. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis* 2008;46:926-32.



## **ANEXOS**



# ANEXO 1



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica  
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia  
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade  
Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es



## DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Carlos Rodríguez Moreno, presidente do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

### CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 9/15/2016 o estudo:

**Título:** Factores asociados a ingreso hospitalario en pacientes con neumonía de baixo risco (PSI I-III) adquirida en la comunidad

**Promotor:** Luis Valdés Cuadrado

**Tipo de estudo:** Outros

**Versión:**

**Código do Promotor:**

**Código de Rexistro:** 2016/388

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SAS/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo **polo/a investigador/a do centro:**

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario de Santiago	Luis Valdés Cuadrado

En Santiago de Compostela, a  
O presidente

Firmado digitalmente por: RODRIGUEZ  
MORENO CARLOS - 05614327G  
ND: CN = RODRIGUEZ MORENO  
CARLOS - 05614327G C = ES  
Fecha: 2016.09.19 12:12:09 +02'00'





# ANEXO 2

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE ADULTO/A

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Factores asociados a ingreso hospitalario en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo (PSI I-III)

**INVESTIGADORES:** Luis Valdés Cuadrado / Adriana Lama López

**CENTRO:** Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de **Santiago y Lugo**.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de opinión retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

### ¿Cual es el propósito del estudio?

El objetivo es determinar qué factores no recogidos en las escalas pronósticas inducen a la hospitalización de los pacientes con NAC clasificados como de bajo riesgo [clases I-III, según el *Pneumonia Severity Index* (PSI)].

### ¿Por que se me ofrecen participar a mi?

A usted se le invita a participar porque está diagnosticado de una neumonía adquirida en la comunidad.

### ¿En que consiste mi participación?

Su participación consiste en aceptar que utilicemos los datos de los resultados que obtengamos en el estudio de su enfermedad (neumonía adquirida en la comunidad) de forma totalmente anónima para un estudio de investigación. No se le hará ninguna prueba diagnóstica ni terapéutica más de las que habitualmente se hacen en la práctica clínica habitual para diagnosticar y tratar su enfermedad.

Su participación no supondrá ningún aumento en el tiempo que tiene que permanecer usted en nuestras consultas.

### ¿Que molestias o inconvenientes tiene mi participación?



Ninguna. Porque solamente se trata de que nos autorice a poder utilizar los datos de los resultados obtenidos para un proyecto de investigación. Estos datos se recogerán de forma totalmente anónima.

#### **¿Obtendré algún beneficio por participar?**

Es posible que usted no obtenga ningún beneficio por participar en este estudio actualmente. Sin embargo, podría obtenerlo en un futuro ya que el objetivo del estudio es evaluar una parte del manejo actual de la Neumonía adquirida en la comunidad y con dicho conocimiento intentar mejorarlo. Esta información podría ser de utilidad en el futuro para otras personas.

#### **¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?**

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

#### **¿Se publicarán los resultados de este estudio?**

Los resultados de este estudio se remitirán a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

#### **¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?**

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, o cancelarlos, solicitándolo ante el investigador.

Su equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta que finalice el estudio de modo:

- **Codificados**, lo que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá reconocer a quien pertenecen.

El responsable de la custodia de los datos es Adriana Lama López / Luis Valdés Cuadrado. Al finalizar el estudio los datos serán anonimizados.

#### **¿Existen intereses económicos en este estudio?**

Esta investigación está promovida por el servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y no existe contraprestación económica alguna.

Los investigadores no serán remunerados por esta actividad.

Usted no será retribuido por participar.

#### **¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?**

Usted puede contactar con Adriana Lama López / Luis Valdés Cuadrado en el teléfono 981 951 176 o en el correo electrónico [luis.valdes.cuadrado@sergas.es](mailto:luis.valdes.cuadrado@sergas.es) / [adriana.lama.lopez@sergas.es](mailto:adriana.lama.lopez@sergas.es)

**Muchas gracias por su colaboración.**

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: Factores asociados a ingreso hospitalario en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de baixo riesgo (PSI I-III).

Eu, \_\_\_\_\_

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con \_\_\_\_\_ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podó retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a participante,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTEMUÑAS PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN** (para os casos no que o participante non pode ler/escribir)

*A testemuña imparcial terá que identificarse e ser una persoa allea ao equipo investigador.*

TÍTULO do estudo: Factores asociados a ingreso hospitalario en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de baixo riesgo (PSI I-III).

Eu, \_\_\_\_\_, como testemuña imparcial, afirmo que na miña presenza:

- Se lle leu a \_\_\_\_\_ a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, e puido facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Compredeu que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presta libremente a súa conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a testemuña,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:



Factores asociados a ingreso hospitalario en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo (PSI I-III).

Eu, \_\_\_\_\_, representante legal de

\_\_\_\_\_

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con: \_\_\_\_\_ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para que participe neste estudo.

Asdo.: O/a representante legal,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:



# ANEXO 3

**Figuras 1-4. Ref 13:** Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev.* 2018; 98: 1417–1464.

5/1/22 18:15

RightsLink Printable License

## THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jan 05, 2022

---

---

This Agreement between Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela -- Adriana Lama Lopez ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5221950954809
License date	Jan 04, 2022
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Physiological Reviews
Licensed Content Title	Integrative Physiology of Pneumonia
Licensed Content Author	Lee J. Quinton, Allan J. Walkey, Joseph P. Mizgerd
Licensed Content Date	Jul 1, 2018
Licensed Content Volume	98
Licensed Content Issue	3
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	No

<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=61262bf9-b8fb-4295-b428-198ac138e921>

**Figura 10.** Ref148: Rey-Aldana D, Mazón-Ramos P, Portela-Romero M, et al. Longer-term results of a universal electronic consultation program at the Cardiology Department of a galician healthcare área. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2022;15:e0008130.

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

---

Oct 30, 2022

---

This Agreement between ADRIANA LAMA LOPEZ ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number                      5418950571684

License date                          Oct 30, 2022

Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes
Licensed Content Title	Longer-Term Results of a Universal Electronic Consultation Program at the Cardiology Department of a Galician HealthcareAre
Licensed Content Author	Daniel Rey-Aldana, Pilar Mazón-Ramos, Manuel Portela-Romero, et al
Licensed Content Date	Jan 18, 2022
Licensed Content Volume	15
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Electronic

Will this be posted online?	No, not posted online
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations <sup>1</sup>	
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title	Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo en la práctica clínica diaria: ¿seguimos las directrices basadas en la evidencia o prevalece el juicio clínico del médico?
Institution name	Programa de doctorado. Universidad Santiago de Compostela
Expected presentation date	Feb 2023
Portions	Figure 1 of SUPPLEMENTAL MATERIAL (Health Area of Santiago de Compostela and Barbanza)
Specific Languages	Spanish
Requestor Location	ADRIANA LAMA LOPEZ Choupana SN Santiago de Compostela, A Coruña 15704 Spain Attn: Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela
Publisher Tax ID	EU826013006



Total

0.00 EUR

Terms and Conditions

### **Wolters Kluwer Health Inc. Terms and Conditions**

1. **Duration of License:** Permission is granted for a one time use only. Rights herein donot apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. This permission shall be effective as of the date of execution by the parties for the maximum period of 12 months and should be renewed after the term expires.
  - i. When content is to be republished in a book or journal the validity of this agreement should be the life of the book edition or journal issue.
  - ii. When content is licensed for use on a website, internet, intranet, or any publicly accessible site (not including a journal or book), you agree to remove the material from such site after 12 months, or request to renew your permission license
2. **Credit Line:** A credit line must be prominently placed and include: For book content:the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication; For journal content: the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page; If a journal is published by a learned society the credit line must include the details of that society.
3. **Warranties:** The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, authors of the material, or to Wolters Kluwer Health, Inc.
4. **Indemnity:** You hereby indemnify and hold harmless Wolters Kluwer Health, Inc. and its respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims, costs, proceeding or demands arising out of your unauthorized use of the Licensed Material
5. **Geographical Scope:** Permission granted is non-exclusive and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in the license.
6. **Copy of Content:** Wolters Kluwer Health, Inc. cannot supply the requestor with the original artwork, high-resolution images, electronic files or a clean copy of content.
7. **Validity:** Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer Health, Inc. imprint (J.B Lippincott, Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language, Raven Press, Paul Hoeber, Springhouse, Ovid), and the Anatomical Chart Company
8. **Third Party Material:** This permission does not apply to content that is credited to publications other than Wolters Kluwer Health, Inc. or its Societies. For images credited to non-Wolters Kluwer Health, Inc. books or journals, you must obtain permission from the source referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s), table(s) or other content.
9. **Adaptations:** Adaptations are protected by copyright. For images that have been adapted, permission must be sought from the rightsholder of the original material and the rightsholder of the adapted material.

10. **Modifications:** Wolters Kluwer Health, Inc. material is not permitted to be modified or adapted without written approval from Wolters Kluwer Health, Inc. with the exception of text size or color. The adaptation should be credited as follows: Adapted with permission from Wolters Kluwer Health, Inc.: [the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication] or [the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page].
11. **Full Text Articles:** Republication of full articles in English is prohibited.
12. **Branding and Marketing:** No drug name, trade name, drug logo, or trade logo can be included on the same page as material borrowed from *Diseases of the Colon & Rectum*, *Plastic Reconstructive Surgery*, *Obstetrics & Gynecology (The Green Journal)*, *Critical Care Medicine*, *Pediatric Critical Care Medicine*, *the American Heart Association publications* and *the American Academy of Neurology publications*.
13. **Open Access:** Unless you are publishing content under the same Creative Commons license, the following statement must be added when reprinting material in Open Access journals: "The Creative Commons license does not apply to this content. Use of the material in any format is prohibited without written permission from the publisher, Wolters Kluwer Health, Inc. Please contact [permissions@lww.com](mailto:permissions@lww.com) for further information."
14. **Translations:** The following disclaimer must appear on all translated copies: Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.
15. **Published Ahead of Print (PAP):** Articles in the PAP stage of publication can be cited using the online publication date and the unique DOI number.
  - i. Disclaimer: Articles appearing in the PAP section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as PAP may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue. Accordingly, Wolters Kluwer Health, Inc., the editors, authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
16. **Termination of Contract:** Wolters Kluwer Health, Inc. must be notified within 90 days of the original license date if you opt not to use the requested material.
17. **Waived Permission Fee:** Permission fees that have been waived are not subject to future waivers, including similar requests or renewing a license.
18. **Contingent on payment:** You may exercise these rights licensed immediately upon issuance of the license, however until full payment is received either by the publisher or our authorized vendor, this license is not valid. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of Wolters Kluwer Health, Inc.'s other billing and payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute

copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

19. **STM Signatories Only:** Any permission granted for a particular edition will apply to subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and do not involve the separate exploitation of the permitted illustrations or excerpts. Please view: [STM Permissions Guidelines](#)
20. **Warranties and Obligations:** LICENSOR further represents and warrants that, to the best of its knowledge and belief, LICENSEE's contemplated use of the Content as represented to LICENSOR does not infringe any valid rights to any third party.
21. **Breach:** If LICENSEE fails to comply with any provisions of this agreement, LICENSOR may serve written notice of breach of LICENSEE and, unless such breach is fully cured within fifteen (15) days from the receipt of notice by LICENSEE, LICENSOR may thereupon, at its option, serve notice of cancellation on LICENSEE, whereupon this Agreement shall immediately terminate.
22. **Assignment:** License conveyed hereunder by the LICENSOR shall not be assigned or granted in any manner conveyed to any third party by the LICENSEE without the consent in writing to the LICENSOR.
23. **Governing Law:** The laws of The State of New York shall govern interpretation of this Agreement and all rights and liabilities arising hereunder.
24. **Unlawful:** If any provision of this Agreement shall be found unlawful or otherwise legally unenforceable, all other conditions and provisions of this Agreement shall remain in full force and effect.

#### **For Copyright Clearance Center / RightsLink Only:**

1. **Service Description for Content Services:** Subject to these terms of use, any terms set forth on the particular order, and payment of the applicable fee, you may make the following uses of the ordered materials:
  - i. **Content Rental:** You may access and view a single electronic copy of the materials ordered for the time period designated at the time the order is placed. Access to the materials will be provided through a dedicated content viewer or other portal, and access will be discontinued upon expiration of the designated time period. An order for Content Rental does not include any rights to print, download, save, create additional copies, to distribute or to reuse in any way the full text or parts of the materials.
  - ii. **Content Purchase:** You may access and download a single electronic copy of the materials ordered. Copies will be provided by email or by such other means as publisher may make available from time to time. An order for Content Purchase does not include any rights to create additional copies or to distribute copies of the materials

#### **Other Terms and Conditions:**



Questions? [customer care@copyright.com](mailto:customer care@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Evaluación del seguimiento de las guías de práctica clínica en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en un hospital de 3º nivel. Se observa que, a la hora de decidir el ingreso hospitalario, en lo que se emplea más de la mitad del gasto sanitario atribuible a esta enfermedad, las escalas pronósticas recomendadas raramente se aplican y la decisión se toma en base al juicio clínico del médico, que se apoya en resultados anómalos de pruebas complementarias y determinados signos de deterioro clínico. En base a estas variables se desarrolla un modelo de predicción que discrimina muy bien qué pacientes van a hospitalizarse. Se observa, además, un amplio margen de mejora en el estudio microbiológico y en las pautas de tratamiento seleccionadas que, subsanado, supondría un manejo más adecuado de estos pacientes.