

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**DEPARTAMENT DE CIÈNCIES CLÍNiques**  
**FACULTAT DE MEDICINA**

**OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN  
LA COMUNIDAD**

**Memoria presentada por Carolina Garcia Vidal para optar al grado  
de doctora en medicina**

**Director de Tesis: Dr. Jordi Carratalà**

**Barcelona, Octubre de 2009**





UNIVERSITAT DE BARCELONA



**Dept. Ciències Clíiques**

Facultat de Medicina - Campus de Bellvitge  
Pavelló Central 1a. planta  
C. Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
Tel. 93 402 42 60  
Fax 93 402 42 03

**JORDI CARRATALÀ FERNÀNDEZ**, Professor Titular del Departament de Ciències Clíiques de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, certifico que la tesi doctoral titulada

**“OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”**

que presenta la llicenciada **CAROLINA GARCIA VIDAL**, ha estat realitzada sota la meva direcció al Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital de Bellvitge. La considero finalitzada i n'autoritzo la presentació amb l'objectiu que pugui ser jutjada pel tribunal que correspongui.

Perquè així consti, signo la present certificació a Barcelona, 23 de Novembre de 2009.

**Dr. Jordi Carratalà Fernàndez**



## AGRAÏMENTS

Ja la tenim aquí! Després de molt d'esforç i moltes hores de treball, la tesi ja s'ha acabat. I m'envaeix el sentiment que aquests mots, que hom llegirà els primers, però que s'escriuen al final, seran les paraules més importants de tota la tesi. És el moment de donar gràcies i hi ha molt per agrair...

Deixeu-me començar per qui sóc. Mama i papa, moltes gràcies per obligar-me a estudiar quan jo només volia jugar a bàsquet. Potser vosaltres no ho recordeu, però jo recordo moltes vegades un dinar familiar a la meva època d'EGB. Em vàreu renyar perquè no treia bones notes. "Si fossis tonta no ens importaria, però és que no treballes prou. Aproves perquè ets llesta, però, t'imagines on podries arribar si estudiessis una mica? T'ho hauries de prendre amb la seriositat amb la que t'entrenes al bàsquet. L'educació és el teu futur."-em vareu dir. Després la meva memòria fa un salt fins les setmanes abans de l'examen del MIR. Recordo que entràveu a la meva habitació (poc, perquè estava prohibit "molestar") i llavors els discurs era: "vols dir que no hauries d'estudiar una mica menys i anar a fer un tomb, va, vés a jugar a bàsquet...". Aquell any vàrem quedar Campiones d'Espanya. Vam guanyar la final per un punt i tinc gravada a la memòria la vostre cara de satisfacció a la graderia. Crec que ni quan vaig aprovar el MIR vàreu estar tan orgullosos. El bàsquet mai no us havia preocupat massa, però estàveu eufòrics perquè jo havia lluitat molt per aconseguir un somni, el meu somni. Jo sé que el vostre somni, el vostre esforç sempre ha estat donar-nos a

l'Esther i a mi la millor educació. I ja ho veieu, avui hem arribat fins aquí. He acabat la tesis doctoral i tot això és culpa vostra. Felicitats. Estic segura que el dia 4 tornaré a veure aquella cara de satisfacció. I aquesta vegada seré jo qui em senti profundament orgullosa de tenir uns pares que sempre han lluitat per que jo pogués tenir un dia com aquest. També et vull agrair a tu, Esther, que hagi estat la companya perfecta d'aquest camí, capaç de ser el suport en les èpoques difícils i de compartir tots els somriures quan tot va bé. A tu Txell, gràcies per aguantar tot el procés, gràcies per tot.

Aquesta tesi no hagués estat possible sense el Doctor Jordi Carratalà. És una qüestió que va més enllà de ser-ne el director. Tu, Jordi, em vares fer venir a treballar a l'hospital de Bellvitge. Em vas donar la teva confiança i jo he viscut aquest procés com una oportunitat per la qual sempre t'estaré agraïda. Molt al principi em vas seure al teu despatx i em vas dir: "tens un bon currículum per la teva edat, però ara hem d'aconseguir que deixis de fer pòsters per congressos i comencis a escriure articles per revistes". Part del resultat està aquí reflexat. Deixes en mi l'empremta de la teva manera de fer ciència, de la importància que dones a cada detall, a cada paraula, a cada número.... Em quedo també, amb les ganes, ben enteses, de sempre voler-ne més, de no fatigar-se. Amb tu he après moltes coses que estic segura que em serviran tota la vida. Ja saps, si caus només queda una sortida: aixecar-te. Moltes gràcies Jordi per arribar amb mi fins aquest final i per estar-ne orgullós. I no ho dubtis, el futur serà bo.

Moltes gràcies també al Doctor Francesc Gudiol. Em vas acollir amb els braços oberts i en tots aquests anys sempre m'has fet sentir que podia seguir creixent amb vosaltres. Sento com impagables les hores de ciència al teu despatx

corregint un o altre article, abstract o comentant algun malalt. Per mi és un privilegi poder aprendre al teu servei, franquejada de tanta gent que admiro. Es vostre el mèrit d'haver-me fet millor metge i millor persona. Gràcies infinites Paco.

El Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital de Bellvitge ha estat casa meua en els últims 4 anys. És fàcil imaginar que entre aquestes parets he viscut tot tipus de moments, alguns més bons i altres més dolents. El Xavier Ariza i el Pedro Fernández Viladrich m'han ensenyat moltes coses però em vull quedar amb la seva demostració que la passió pels malalts no té edat. Sempre heu estat aprop i us ho agraeixo de tota ànima. Però, si parlo de passió pels malalts, la Carme Peña n'és l'exemple. T'admiro profundament. No saps com n'és d'important per mi cada un dels teus comentaris. Mil, mil gràcies. A la Carme Cabellos li vull agrair que hagi estat molt més que una "manager". La porta oberta del teu despatx ha estat un punt d'equilibri imprescindible, així que si us plau, no canviïs mai. Igual que tu, Núria, incombustible, sensata, sempre allí per ajudar-nos a tots. A tots vosaltres, al Miquel Pujol, al Dani Podzamczer, al Miguel Santín, a la Maria Saumoy, a la Imma Grau moltes gràcies per tantes coses que he après de vosaltres.

Sense l'equip pneumònies, en present, en passat (Bea, Núria, Analia, Roser, Violeta) i en futur (Diego i Jordi) aquesta tesi seria impossible. Gràcies de nou Jordi per tot l'esforç aplicat en conservar aquesta línia. A tots els que n'heu format part, gràcies. Bea, Núria, Analia, portem l'empremta que deixa aquesta base de dades. Per mi mirar endarrere i veure-us és un motiu d'orgull. Moltes gràcies. També molts ànims, Diego i Jordi, per seguir fent del treball de tots un tresor.

Moltes gràcies a les millors bruixes del món, Carmen i Begoña. Sin vosotras nada sería lo mismo. Os quiero algo mas que un poquito.

Aquesta tesi reflexa el treball diari de molta gent. Sé que no puc parlar de tothom però no vull oblidar-me de fer un agraïment molt, molt sentit i especial pels Serveis de Pneumologia i Microbiologia. Al Fede Manresa per ser el millor. Poques vegades he conegut una persona capaç de ser tant brillant com a metge i com a persona. A totes les joves pneumòloges, en especial Susana i Marta per la vostra ajuda. Al Ricard Verdaguer per ser un crack i un gran col·laborador. A l'Aurora, formigueta incansable, la Fina Ayats, amb tantes i tantes coses compartides, la Fe, la Maria, el Jordi, la M<sup>a</sup> Ángeles, el Fernando i com no el "President" Rogelio.

Punto y aparte para vosotras, "neumococo's team". Fina y Carmen. Lo sabéis, el agradecimiento es infinito. Sois brillantes pero lo mejor no es eso, lo mejor es como me habéis hecho sentir trabajando con vosotras... Espero que esta unión de aún muchos frutos. Espero, de todo corazón, que nuestra relación sea siempre como es ahora. Sabéis que de una manera muy especial esta tesis es también vuestra. Gracias muy sinceras amigas.

El camí va començar a l'Hospital Mútua de Terrassa. No seria honest oblidar en aquest moment la màgia que sempre em va donar el Xavier Garau. Ni les persones sense les quals mai no hagués arribat fins aquí. Ja sabeu, Pere i Mònica, que us admiro. Sou els mestres. Sempre us porto amb mi. I a tu també Joan, el primer que em va ensenyar com d'important és pensar en la globalitat del malalt. I a la Maria Santjaume. I a tots aquells companys, amics i residents amb qui vam donar les primeres passes. Amic, co-R, admirat Carles. Co-ànima, companya, amiga Isa. Tu, tant important, Carri. Mestre Calbo. Els meus estimats



peques que ara sou tan i tan grans Vane, Sergi, Sere, Helena, Marta Serra, Txell, Mònica, Pilar, ...Als que treballàveu a Urgències, a aquell torn d'infermeria, a tots els que va compartir tantes i tantes hores i tanta i tanta màgia, moltes gràcies...

Miquel, sí, Miquel, encara que per a tots siguis Miguel. Saps que mai no et podré agrair prou tot el teu suport. Sens dubte ets la persona que més ha confiat en mi. Les teves paraules, el teu consell, el teu suport... Ets tan important!! La manera com confies en els joves, les teves ganes de repartir alternatives... Per a mi estar a l'alçada del que de mi esperes és sempre el repte més agraït. Moltes gràcies mestre. I tots els amics Valencians, Rafa, Javier e Isidro, siempre estaré en deuda con vosotros, gracias por tantos momentos, gracias por tanta ciencia, pero sobretodo, gracias por tantas risas.

A vosaltres, amigues, amics, que m'aguanteu des de fa tants anys: Laura, Laura, Laia, Txell, Montse, Marta, amiguetsmed, Ana, Noa, Xisca, Janna ...

I no sabeu les ganes que tenia d'arribar a aquest punt! He començat amb els que em van fer qui sóc i acabo amb els que cada dia em recorden com vull ser. Les gràcies més sentides són per vosaltres, Aula Rufí & assimilats. Heu estat, sens dubte, el millor. No sé si trobaré les paraules adients. M'agradaria expressar la força, la complicitat, l'amor, la companyia, el reconfort... en fi, tot el que sou. Aquesta és també la vostra tesi.

Deixa'm començar amb tu, mà esquerre. Tu si que ets la millor! Un dia et deixaré els meus ulls per a que et miris una estona. Ets intel·ligent i guapa! Després de dir-t'he això podria no seguir dient les teves virtuts, però avui no et lliures... ets current, humil, divertida, no tens mai un no per ningú. Ets metge, professora, dibuixant, apicultora, fontanera, compradora, electricista,

organitzadora, música, psicòloga, estadística... ho saps tot de tot!?...T'admiro tant Cris!!! M'alegro que la caca et portés a ser la meva mà esquerra. Així només haig de girar el cap per a que ens mirem i les dues ja sabem que està pensant l'altre. Avui, que és un dia de reflexió, em venen a la memòria mil moments nostres. Riures, llàgrimes, secrets, cursos d'antibiòtics, confessions, mails de la Xina, anàlisis sociològics, i medicina, també molta medicina. Gràcies, gràcies, gràcies. Puc escriure-ho mil cops, però no n'hi haurà prou. Gràcies per molt... Gràcies per esdevenir la meva amiga.

No es verdad que la distancia sea siempre sinónimo de olvido. Tú Adriana completabas el trío la la la. Te echamos un montón de menos... Si este es un buen momento para agradecer cosas, te debo un lugar de privilegio. Gracias por todo lo que nos diste. Seguro que estas orgullosa de tu freaky-friend. Ya sabes, tu tesis es la que más anhelo. Y no te engañes, no es que el MARSA me apasione, es que tengo tantas ganas de volver a verte, de conocer a Lautaro... El abrazo más fuerte para ti.

I vares venir tu i vas canviar tantes coses!!! Violeta, aquesta és també la teva tesi. Fruit del teu treball i del teu esforç. Vam fer un equip increïble. L'aula Rufí et deu moltes coses, però el que més et deu és la teva capacitat d'omplir-nos a totes amb la teva força i el teu amor. Muaaaa.

Sempre penso, i t'ho he dit en moltes ocasions, que sense tu no hagués aguantat els meus inicis a l'hospital. Tu Carlota, vas ser la primera en acollir-me. Tinc molts records, però és molt especial per mi pensar en quan quasi no ens coneixíem de res i vares cuidar com teva la meva esquena. D'aquell moment fins ara hem fet un llarg recorregut juntes. Moltes hores de feina, pòsters, *papers*,

canvis de guàrdia... Tinc guardats molts riures plegades, molts moments, però deixa'm quedar-me amb dos: Budapest i, com no, el pop exquisit de Santiago de Compostela. T'apuntes, oi? Moltes, moltes gràcies pel teu suport i ja saps, queda molt per caminar.

Eta zuri, euskaldun horri, eskerrik asko horrenbeste gauzogatik... Eskerrik asko ni zaitzeagatik. Eskerrik asko zure irrifar eta malkoengatik. Isilarazi eta lanegin arazteagatik. Besarkada selekzionatuengatik. Guregatik arduratzeagatik. Ni maitatzeagatik nahiz eta sentibera egon. Eskerrik asko inork ulertzen ez duen hizkuntza bat edukitzeagatik, bere bitzartez egia esatea dizutelako nahiz eta hezurren taldekoa izan. Maite zaitut! Baina batez ere eskerrik asko erakusteagatik ez dagoela eguzki sarrerarik sahiestuko ez duen arazorik...

Jaime, escogería ser Sancho Panza si en la vida, contigo caminando cual Quijote, siguiéramos haciendo camino juntos. Te siento honesto, inteligente y sobretodo, amigo. Sabes que te debo unas gracias especiales en esta tesis. Sé, que si había alguien a quien podía pedirle un favor tan importante, eras tu. Siempre me siento en deuda. Siempre me haces sentir que no es necesario que me sienta en deuda. Y eso no tiene precio. Me encantas (este mensaje se autodestruirá en 10 segundos). Hala, lo que para ti sea importante que Hala y no te enfades por la primera frase de mis agradecimientos. Algún día volveréis a ganar otra... o no... jajaja. Un beso grande, para que puedas ponerlo en tu colección...

Susana, gràcies per ser la mama de l'aula Rufí. Per alimentar-nos i cuidar-nos sense treva en tots aquests anys. Mira endavant amb força i il·lusió. El futur és teu. Oscar "el gran", gràcies per ensenyar el camí, gràcies per ser llum, gràcies per

la teva serenitat... Oriol, segueix amb un somriure als llavis, no canviïs. Carmen, gracias gracias gracias. Siempre nos quedará San Francisco! Pero sólo como inicio del camino, eh!

Gràcies a tots els residents que heu fet de l'aula Rufí la vostra llar. Gràcies Montse Muñoz per ensenyar-me a caminar per Bellvitge, gràcies Laura Muñoz i endavant amb el teu nou repte, gràcies a tant esforç de tots els residents...

A tots vosaltres, i ja per acabar, música per l'ànima, unes paraules del mestre Lluís Llach que són vostres, que són nostres. Amb tot l'amor:

Que junts hem caminat,  
en la joia junts, en la pena junts,  
i has omplert tan sovint la buidor dels meus mots  
i en la nostra partida sempre m'has donat un bon joc.  
Per tot això i coses que t'amago  
em caldria agrair-te tant temps que fa que t'estimo.

T'estimo, sí,  
potser amb timidesa, potser sense saber-ne.  
T'estimo, i et sóc gelós  
i el poc que valc m'ho nego, si em negues la tendresa;  
t'estimo, i em sé feliç  
quan veig la teva força, que empeny i que es revolta, que jo...

Que passaran els anys,  
i vindrà l'adéu, com així ha de ser,  
i em pregunto si trobaré el gest correcte,  
i sabré acostumar-me a la teva absència,  
però tot això serà una altra història,  
ara vull agrair-te tant temps que fa que t'estimo.

Carol

Barcelona, 23 de Novembre 2009



## **PRODUCCIÓN CIENTÍFICA**

### **Publicaciones en revistas científicas indexadas**

#### **Artículos originales que constituyen la Tesis Doctoral**

##### **1.- Factores asociados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad .**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, V. Díaz, J. Dorca, R. Verdaguer, F. Manresa, F. Gudiol.  
*Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2009 Mar; 27 (3): 160-4.

Factor de impacto: 1.432. Cuartil: cuarto.

##### **2.- Effectiveness of a 3-step clinical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia.**

J. Carratalà, C. Garcia-Vidal, L.Ortega, N. Fernández-Sabé, M. Clemente, V. Díaz,  
X. Castellsague, J. Dorca, R. Verdaguer, J. Martínez, F. Manresa, F. Gudiol.

(En revisión)

##### **3.- Etiology and risk factors of recurrent community-acquired pneumonia.**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, N. Fernández-Sabé, J. Dorca, R. Verdaguer, F.  
Manresa, F. Gudiol.

*Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15: 1033-1038.

Factor de impacto: 3.554. Cuartil: primero.

**4.- Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes**

C. Garcia-Vidal, C. Ardanuy, F. Tubau, D. Viasus, J. Dorca, J. Liñares, F. Gudiol, J. Carratalà.

Aceptado para su publicación en *Thorax*

Factor de impacto: 7.069. Cuartil: primero.

**5.- Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes, and risk factors.**

C. Garcia-Vidal, N. Fernández-Sabé, J. Carratalà, V. Díaz, R. Verdaguer, J. Dorca, F. Manresa, F. Gudiol.

*European Respiratory Journal* 2008; 32 (3):733-9.

Factor de impacto: 5.545. Cuartil: primero.



## **Producción científica complementaria**

### **Artículos de revisión**

#### **1.- Update on Legionella**

J. Carratalà, C. Garcia-Vidal.

*Current Opinion Infectious Diseases* 2009 (en revisión).

Factor de impacto: 4.350

#### **2.- Early and late failure in community-acquired pneumonia. Incidence, causes, and factors associated.**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà.

*Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;30 (2):154-60.

Factor de impacto: 2.154

#### **3.- What is health care-associated pneumonia and how is it managed?**

J. Carratalà, C. Garcia-Vidal.

*Current Opinion Infectious Diseases* 2008; 21 (2): 168-173.

Factor de impacto: 4.350

#### **4.- Current clinical management of legionnaires disease.**

Garcia-Vidal C, Carratalà J.

*Expert Review of Anti-infective therapy* 2006; 4 (6): 995-1004.

## **Ponencias en congresos**

### **1.- Fallo precoz y tardío de tratamiento en la neumonía adquirida en la comunidad.**

En la mesa redonda de “Infecciones respiratorias”. VII Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR.

27 y 28 de Noviembre 2009, Palma de Mallorca.

### **2.- Importancia de la neumonía relacionada con la asistencia sanitaria: etiología y manejo.**

En la mesa redonda de “Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria”.

XIV Reunión del Grupo Español de Infección Hospitalaria (GEIH): Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

27 y 28 de Noviembre 2008, Madrid

### **3.- Mortalidad en pacientes con neumonía comunitaria.**

II Simposio de neumonía adquirida en la comunidad.

14 de Noviembre 2008, Lleida

### **4.- Utilidad clínica práctica de las pruebas complementarias (laboratorio e imagen) en el diagnóstico y manejo de las enfermedades infecciosas.**

Aula de enfermedades infecciosas. Cuartas jornadas de patología infecciosa multidisciplinar para facultativos internos residentes.

30 nov- 1 Dic, 2007, Calpe, Valencia

## **Comunicaciones en congresos**

### ***Comunicaciones orales***

#### **1.- Características, etiología y evolución de la neumonía adquirida en la comunidad según los grupos de riesgo de la escala CURB-65.**

C. Carcia Vidal, A Myketiuk, N. Fernandez Sabé, R. Verdaguer, J. Carratalà, F. Gudiol.

XXII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Valencia, mayo 2006.

*Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2006; 24: 155-156*

SESIÓN ORAL 418.

#### **2.- Neumonía adquirida en la comunidad por bacilos gram negativos: incidencia, factores de riesgo y evolución.**

C. Carcia Vidal, A Myketiuk, N. Fernandez Sabé, R. Alfonso, R. Verdaguer, J. Carratalà, F. Gudiol.

XXII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Valencia, mayo 2006.

*Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2006; 24: 156-157*

SESIÓN ORAL 421

**3.- Community-acquired pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk factors and outcomes.**

C. Garcia-Vidal, L. Muñoz, A. Mykietiuk, R. Verdaguer, J. Carratalà, F. Gudiol. 17<sup>th</sup> European congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Munich (Alemania), 2007.

*Clinical Microbiology and Infection*, 2007; 13(suppl 1); ORAL SESSION number 441.

**4.- Factors Associated with Prolonged Length of Hospital Stay in Community-Acquired Pneumonia.**

Garcia-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, Dorca J, Manresa F, Gudiol F.

18<sup>th</sup> European congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Barcelona (Spain), 2008.

*Clinical Microbiology and Infection*, 2008;14 (suppl 7) ORAL SESSION number 27.

**5.- Incidencia, características y evolución de la neumonía adquirida en la comunidad por *haemophilus influenzae***

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, V. Díaz, R. Verdaguer, F. Tubau, F. Manresa, F. Gudiol.

XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, mayo 2008.

*Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2008. SESIÓN ORAL 115.

**6.- Effectiveness of a 3-step clinical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia.**

J. Carratalà, C. Garcia-Vidal, L.Oretga, N. Fernández-Sabé, M. Clemente, X. Castellsague, J. Dorca, R. Verdaguer, J. Martínez, F. Manresa, F. Gudiol.

48<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2008, Washington (USA).

Abstract L-911. Página 608 del libro de abstracts.

**7.- Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: characteristics, outcomes, serotypes and genotypes.**

C. Garcia-Vidal, C. Ardanuy, F. Tubau, D. Viasus, J. Liñares, F. Gudiol, J. Carratalà.

19<sup>th</sup> European congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Helsinki (Finland), 2009.

ORAL SESSION number O130 (Final Programme, page 42).

***Pósters***

**1.- Analysis of Early Mortality in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia.**

C. Garcia-Vidal, N. Fernández-Sabé, A. Mykietiuk, R. Jané, J. Carratalá, F. Gudiol.

46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).  
San Francisco (USA) 2006, Sept 27<sup>th</sup>-30<sup>th</sup>,

Abstract L-1456. Página 380 del libro de abstracts.

## **2.- Legionnaires' disease in solid-organ transplant recipients revisited.**

C. Garcia-Vidal, C. Gudiol, R. Verdaguer, N. Fernández-Sabé, J. Carratalà.

17<sup>th</sup> European congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
(ECCMID). Munich (Alemania), 2007.

*Clinical Microbiology and Infection*, 2007; 13 (suppl 1); Abstract 711.

## **3.- Etiology and outcomes of health-care associated pneumonia requiring hospitalization.**

C. Garcia-Vidal, A. Mykietiuk, N. Fernández-Sabé, V. Díaz, R. Verdaguer, F.  
Gudiol, J. Carratalá.

47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).  
2007, Chicago (USA).

Abstract L-1152. Página 411 del libro de abstracts.

## **4.- Community-acquired pneumonia presenting with a septic shock: epidemiology, causative organism and outcomes.**

N. Fernández-Sabé, C. Garcia-Vidal, R. Verdaguer, J. Carratalá, F. Gudiol.

47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC).  
2007, Chicago (USA).

Abstract L-1149. Página 410 del libro de abstracts.

**5.- Declining mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia.**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, N. Fernández-Sabé, R. Verdaguer, F. Manresa, F. Gudiol.

48<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2008, Washington (USA).

Abstract L-675. Página 601 del libro de abstracts.

**6.- Health Care-associated pneumococcal pneumonia (HCAPP): Clinical characteristics, serotypes and genotypes.**

C. Garcia-Vidal, C. Ardanuy, J. Carratalà, F. Tubau, J. Liñares, F. Gudiol.

48<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2008, Washington (USA).

Abstract K-525. Página 453 del libro de abstracts.

**7.- Risk Factors and Outcome of Community-Onset *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia.**

C. Garcia-Vidal, M. Falguera, D. Viasus, A. Ruiz-González, JM. Porcel, F. Gudiol, J. Carratalà.

49<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2009, San Francisco (USA).

Abstract L1-996. CD de abstracts del congreso.

**8.- Factores asociados a un peor pronóstico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *Legionella pneumophila*.**

C. Garcia-Vidal, D. Viasus, C. Gudiol, J. Adamuz, R. Verdaguer, F. Gudiol, J. Carratalà.

Aceptado en el *XXX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna y del VIII Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Comunidad Valenciana*, Valencia 18-21 Nov 2009.

**Capítulos de libro**

**Health Care-associated pneumococcal pneumonia**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà

Encyclopedia of Intensive Care Medicine.

(En prensa).



# ÍNDICE



<b>1.- Introducción .....</b>	<b>34</b>
Neumonía adquirida en la comunidad. Magnitud del problema.....	36
<b>2.- Optimización del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad.</b>	
<b>Descripción y justificación general de los objetivos .....</b>	<b>40</b>
<b>2.1 Estancia media hospitalaria en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....</b>	<b>42</b>
<b>2.1.1 Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad.....</b>	<b>42</b>
<b>2.1.2 Eficacia de una guía clínica de 3 pasos para reducir la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia media hospitalaria en la neumonía adquirida en la comunidad.....</b>	<b>43</b>
<b>2.2 Neumonía adquirida en la comunidad recurrente. Agentes etiológicos y descripción de los factores de riesgo.....</b>	<b>45</b>
<b>2.3 Neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico: factores de riesgo asociados al microorganismo y al huésped.....</b>	<b>47</b>
<b>2.4 Análisis de la mortalidad precoz de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Agentes etiológicos, causas y factores asociados.....</b>	<b>48</b>
<b>3. Hipótesis.....</b>	<b>50</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>54</b>

<b>4.1</b> Estancia media hospitalaria en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....	56
<b>4.1.1</b> Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad.....	56
<b>4.1.2</b> Eficacia de una guía clínica de 3 pasos para reducir la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia media hospitalaria en la neumonía adquirida en la comunidad.....	56
<b>4.2</b> Neumonía adquirida en la comunidad recurrente. Agentes etiológicos y descripción de los factores de riesgo.....	57
<b>4.3</b> Neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico: factores de riesgo asociados al microorganismo y al huésped.....	58
<b>4.4</b> Análisis de la mortalidad precoz de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Agentes etiológicos, causas y factores asociados.....	58
<b>5. Ámbito y métodos de estudio.....</b>	<b>60</b>
<b>5.1</b> Población y ámbito del estudio.....	62
<b>5.2</b> Estudios microbiológicos.....	62
<b>5.3</b> Diseño de los estudios por objetivos.....	64
<b>5.3.1</b> Estancia media hospitalaria en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....	64
<b>5.3.1.1</b> Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la NAC.....	64

5.3.1.2 Eficacia de una guía clínica de 3 pasos para reducir la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia media hospitalaria en la neumonía adquirida en la comunidad.....	65
5.3.2 Neumonía adquirida en la comunidad recurrente. Agentes etiológicos y descripción de los factores de riesgo.....	66
5.3.3 Neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico: factores de riesgo asociados al microorganismo y al huésped.....	67
5.3.4 Análisis de la mortalidad precoz de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Agentes etiológicos, causas y factores asociados..	68
<b>6. Resultados.....</b>	<b>70</b>
6.1 Estancia media hospitalaria en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....	72
6.1.1 Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad.....	72

**Factores asociados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad.**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, V. Díaz, J. Dorca, R. Verdaguer, F. Manresa, F. Gudiol.

*Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*

2009 Mar; 27 (3): 160-4.

**6.1.2** Eficacia de una guía clínica de 3 pasos para reducir la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia media hospitalaria en la neumonía adquirida en la comunidad.....80

**Effectiveness of a 3-step clinical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia.**

J. Carratalà, C. Garcia-Vidal, L.Ortega, N. Fernández-Sabé,  
M. Clemente, V. Díaz, X. Castellsague, J. Dorca, R. Verdaguer,  
J. Martínez, F. Manresa, F. Gudiol.

(En revisión)

**6.2** Neumonía adquirida en la comunidad recurrente. Agentes etiológicos y descripción de los factores de riesgo.....114

**Etiology and risk factors of recurrent community-acquired pneumonia.**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, N. Fernández-Sabé, J. Dorca,  
R. Verdaguer, F. Manresa, F. Gudiol.

*Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15: 1033-1038.

6.3 Neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico: factores de riesgo asociados al microorganismo y al huésped.....	122
--	-----

**Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes**

C. Garcia-Vidal, C. Ardanuy, F. Tubau, D. Viasus, J. Dorca,

J. Liñares, F. Gudiol, J. Carratalà.

(En prensa)

6.4 Análisis de la mortalidad precoz de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Agentes etiológicos, causas y factores asociados.....	150
---	-----

**Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes, and risk factors.**

C. Garcia-Vidal, N. Fernández-Sabé, J. Carratalà, V. Díaz, R.

Verdaguer, J. Dorca, F. Manresa, F. Gudiol.

*European Respiratory Journal*

2008; 32 (3):733-9.

7. Discusión.....	160
-------------------	-----

7.1 Estancia media hospitalaria en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....	162
--	-----

<b>7.1.1</b>	Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad.....	162
<b>7.1.2</b>	Eficacia de una guía clínica de 3 pasos para reducir la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia media hospitalaria en la neumonía adquirida en la comunidad.....	165
<b>7.2</b>	Neumonía adquirida en la comunidad recurrente. Agentes etiológicos y descripción de los factores de riesgo.....	172
<b>7.3</b>	Neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico: factores de riesgo asociados al microorganismo y al huésped.....	176
<b>7.4</b>	Análisis de la mortalidad precoz de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Agentes etiológicos, causas y factores asociados.....	180
<b>8. Conclusiones</b> .....		184
<b>8.1</b>	Estancia media hospitalaria en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....	186
<b>8.1.1</b>	Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad.....	186
<b>8.1.2</b>	Eficacia de una guía clínica de 3 pasos para reducir la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia media hospitalaria en la neumonía adquirida en la comunidad.....	187
<b>8.2</b>	Neumonía adquirida en la comunidad recurrente. Agentes etiológicos y descripción de los factores de riesgo.....	188



8.3 Neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico: factores de riesgo asociados al microorganismo y al huésped.....	189
8.4 Análisis de la mortalidad precoz de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Agentes etiológicos, causas y factores asociados.....	190
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>192</b>



# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. MAGNITUD DEL PROBLEMA**

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa uno de los problemas más importantes de salud pública en todo el mundo, ya que es una enfermedad frecuente, que causa elevadas tasas de morbilidad, mortalidad y un gran consumo de recursos sanitarios (Garau J 2008; Mandell 2007, Niederman 2001).

En España la incidencia de la NAC oscila entre 2 y 10 casos por 1000 habitantes/año, cifra que aumenta en determinadas poblaciones como los ancianos o los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Sopena N 2007; Fernández-Sabé 2003; Pachon J 2003). La incidencia anual de pacientes con NAC que precisan hospitalización es de 160 casos por 100.000 habitantes, con cifras que se elevan hasta los 523 casos por 100.000 habitantes en la población mayor de 65 años (Monge V 2001). Estas cifras son similares a las descritas en el resto de Europa donde diferentes estudios poblacionales muestran una incidencia de NAC de entre 1,62 y 11,6 casos por 1.000 habitantes y año (Jokinen C 1993; Almirall J 2000). En Estados Unidos la incidencia anual de la NAC es algo más elevada, produciéndose aproximadamente 4.000.000 de episodios de NAC anuales (Peters K 1998; Kozak LJ 2005). La frecuencia anual de ingreso hospitalario por NAC es de 258 casos por 100.000 habitantes y 962 casos por 100.000 habitantes en pacientes mayores de 65 años (Marston BJ 1997; Jackson ML 2004).

Debido a la alta incidencia y frecuencia de hospitalización, el coste económico derivado del manejo de la NAC es muy elevado. Este se correlaciona de forma estrecha con la duración del ingreso hospitalario. También se generan otros costes secundarios como los que se derivan del período de inactividad de las personas afectadas por una NAC. En este contexto, se conoce que la NAC ocasiona aproximadamente 21 días de restricción de la actividad habitual por 100 personas y año (Lave JR 1999). En Estados Unidos se cifra el coste global del manejo de la NAC en más de 4,4 billones de dólares anuales (Niederman MS 1998; Lave JR 1999). El coste de un tratamiento completo en pacientes que requieren hospitalización se calcula en 7.552 dólares por paciente, mientras que el de un paciente con NAC que recibe un tratamiento ambulatorio genera un gasto de 384 dólares.

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la NAC, la morbilidad y mortalidad relacionada siguen siendo muy elevadas. En los países industrializados la NAC constituye la séptima causa de mortalidad general y la primera entre las causas infecciosas (Anderson RN 2002; Barlett JG 2000; Niederman MS 2001; Mandell 2007). La mortalidad de la NAC oscila entre menos del 1% en los pacientes tratados ambulatoriamente a más del 30% en aquellos que precisan de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (Fine MJ 1996, Fine MJ 1997). La mortalidad anual estimada en España en pacientes hospitalizados con NAC es de 12 muertos por 100.000 habitantes. Estas cifras se elevan hasta 61 muertos por 100.000 habitantes en pacientes mayores de 65 años (Monge V 2001, Vallejo M 2003).

Por todo lo expuesto anteriormente, la NAC se considera un importante problema de salud pública y por lo tanto un área preferente de investigación con el objetivo de mejorar los conocimientos sobre la enfermedad y conseguir optimizar su manejo.





**2. OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DE LA  
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA  
COMUNIDAD. DESCRIPCIÓN Y  
JUSTIFICACIÓN GENERAL DE LOS  
OBJETIVOS**



## **2.1 ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

### **2.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON UNA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Más del 20% de los pacientes diagnosticados de NAC presentan algún factor de riesgo que recomienda su ingreso hospitalario (Almirall J 2000). En España, el coste medio del tratamiento de la NAC en los pacientes tratados ambulatoriamente es de 196 euros mientras que el de los pacientes hospitalizados asciende hasta 1.553 euros por cada episodio (Bartolomé M 2004). La NAC es la enfermedad infecciosa que representa un mayor coste económico para los sistemas de salud (Monge V 2001, Carriere KC 2004) y esto se correlaciona muy estrechamente con la duración de la estancia hospitalaria (Almirall J 2000; Calbo E 2004). En la actualidad existe una gran variabilidad en la estancia media hospitalaria de los pacientes con NAC. En un estudio multicéntrico reciente, llevado a cabo en 10 hospitales de diferentes comunidades autónomas de nuestro país, la duración del ingreso hospitalario osciló entre 7,7 y 16 días (Pérez-Trallero E 2006).

Debido al elevado coste del manejo hospitalario de la NAC, hay un gran interés en reducir el porcentaje de ingresos hospitalarios y la estancia media de los pacientes. A pesar de que en los últimos años se han producido avances notables en la racionalización de la decisión de ingreso en la NAC (Fine MJ 1997;

Lim WS 2003), disponemos todavía de poca información acerca de los factores que se relacionan con la duración del ingreso hospitalario. Un mejor conocimiento de tales factores constituye un punto crucial para la elaboración de estrategias que permitan disminuir la estancia media de los pacientes afectados de esta infección.

El objetivo de nuestro estudio es identificar los factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada de los pacientes adultos con NAC.

### **2.1.2 EFICACIA DE UNA GUÍA CLÍNICA DE 3 PASOS PARA REDUCIR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO Y LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Como hemos comentado anteriormente, la duración de la estancia hospitalaria se relaciona estrechamente con el coste del manejo de la neumonía. Además, una estancia media prolongada puede relacionarse con complicaciones tales como flebitis, embolias pulmonares y/o infecciones nosocomiales (Carratalà J 2005). Sin embargo, no existen criterios objetivos y uniformes que puedan ser utilizados por los clínicos para decidir el mejor momento para el alta hospitalaria del paciente.

La duración del tratamiento antibiótico endovenoso se relaciona muy estrechamente con la duración de la estancia hospitalaria. Realizar el cambio del tratamiento endovenoso a la vía oral tan pronto como el paciente esté estable hemodinámicamente puede ayudar a reducir la estancia media hospitalaria y, en consecuencia, los costes asociados al manejo de la neumonía (Ramírez JA 1999;

Ramírez JA 2001, Oosterheert JJ 2006). En la actualidad existe una gran variabilidad entre hospitales en la duración del tratamiento endovenoso de la neumonía (Rhew D; 2001). De hecho, es frecuente que los pacientes permanezcan ingresados en el hospital después de alcanzar la estabilidad clínica y en muchas ocasiones ello se debe a que el paciente sigue con tratamiento por vía parenteral.

Las guías clínicas describen estrategias de manejo de los pacientes y definen unos objetivos claros, así como los pasos esenciales para lograr esos objetivos con una eficacia óptima (Pearson SD 1995, Everey NR 2000). En un momento de máxima exigencia en el balance de coste y efectividad en el cuidado de los enfermos, se han realizado múltiples guías clínicas con el objetivo de unificar estrategias, disminuir los costes y mejorar el cuidado de los pacientes. No obstante, existen muy pocos estudios prospectivos aleatorizados que demuestren la eficacia de dichas guías clínicas.

El objetivo del nuestro estudio es evaluar la efectividad y seguridad de una guía clínica de 3 pasos en un estudio prospectivo aleatorizado. Dicha guía incluye la movilización precoz del paciente, y el posterior uso de unos criterios objetivos para decidir el paso al tratamiento antibiótico a vía oral y juzgar la estabilidad clínica para decidir el alta hospitalaria.

## **2.2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD RECURRENTE. AGENTES ETIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

La mayoría de pacientes con NAC presenta un solo episodio de infección. Sin embargo, algunos pacientes presentan recurrencias. A pesar de que Osler, a principios de siglo, ya sugirió que la recurrencia en la NAC es más frecuente que la recurrencia de cualquier otra enfermedad infecciosa (Osler W; 1926), la información de la que actualmente disponemos de la NAC recurrente viene, en su mayor parte, derivada de casos clínicos o de la literatura médica pediátrica (Hedlund J; 1997). En la era pre-antibiótica, la incidencia de la NAC recurrente oscilaba entre 13.6 y 22%. Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos y la vacunación neumocócica, la NAC recurrente ha recibido escasa atención.

Actualmente sabemos que algunos factores como la edad, el tabaquismo, el alcoholismo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) predisponen al desarrollo de la NAC (Almirall J 1999). Alteraciones en la estructura pulmonar, factores que favorecen la aspiración y las inmunodeficiencias son causa de recurrencia de la NAC (Hirai S 2007; Robbins J 2008). Sin embargo, la frecuencia, la etiología y los factores predisponentes de NAC recurrente en pacientes inmunocompetentes sin patología estructural pulmonar no están establecidos. El conocimiento de dichos factores es un paso imprescindible para optimizar el manejo de aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia.

Entre las etiologías de la NAC, la neumonía neumocócica representa la etiología más frecuente en pacientes adultos que precisan hospitalización y la causa más frecuente de neumonía bacteriémica, condicionando una importante

morbilidad y mortalidad (Pachón J 1990; Almirall J 2000; Musher DM 2000; Gutierrez F 2003, Ardanuy 2009). Concretamente en España la incidencia global de NAC neumocócica es de 150 casos por 100.000 habitantes y año, y la de bacteriemia de 40 casos por 100.000 habitantes y año. Actualmente existe una vacuna antineumocócica que incluye 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Éstos representan del 85% al 90% de los serotipos de neumococo que causan enfermedad invasiva en Estados Unidos, entre ellos los 6 serotipos que más frecuentemente se asocian con infecciones por neumococo resistente (6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F). Aunque la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente puede ser efectiva en la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva (Whitney CG 2003; Lexau CA 2005), estudios prospectivos no han podido demostrar que sea eficaz en la prevención de neumonía neumocócica en adultos (Örtqvist A 1998; Jackson LA 2003; Christenson B 2001; Hedlund J 2003; Dominguez A 2004). Algunos trabajos han demostrado que la vacunación antineumocócica se asocia a una disminución de complicaciones, estancia media hospitalaria y tasa de mortalidad en los pacientes con NAC (Fisman DN 2006; Johnstone J 2007) y neumonía neumocócica (Mykietiuk A 2006). Sin embargo, el impacto de la vacuna 23-valente antineumocócica en la recurrencia de la NAC no ha sido evaluado todavía.

El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia, etiología y factores de riesgo de NAC recurrente en pacientes inmunocompetentes sin patología estructural pulmonar, y en especial evaluar el papel de la vacunación antineumocócica para evitar la recurrencia.

## **2.3 NEUMONÍA NEUMOCÓCICA QUE SE PRESENTA CON SHOCK SÉPTICO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL MICROORGANISMO Y AL HUÉSPED**

*Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente de la NAC (Carratalà J 2005, Mykietiuk A 2006, Carratalà 2007). A pesar de las mejorías acontecidas en las técnicas diagnósticas, la aparición de nuevos antibióticos y los avances en el tratamiento de soporte vital, la mortalidad asociada a la neumonía neumocócica sigue siendo elevada y oscila entre el 5 y el 35% (Feikin DR 2000).

La presencia de shock séptico al ingreso es uno de los factores que más influencia tiene en el pronóstico de la neumonía. La relación entre el microorganismo y la respuesta del huésped es clave en la patogénesis del shock séptico (Van Der Poll T 2008). Existen múltiples factores en el huésped que influyen la capacidad de desarrollar una óptima respuesta inmune frente a una infección. Por parte del *S. pneumoniae*, la virulencia está estrechamente relacionada con los polisacáridos capsulares (Kamerling JP 2000). Hay más de 90 serotipos diferentes de neumococo según sus diferentes polisacáridos capsulares (Henrichsen J 1995). Un mejor conocimiento de los serotipos asociados a la presencia de shock séptico podría ser de utilidad a la hora de diseñar nuevas vacunas. La relación entre los genotipos y los serotipos es compleja. Diferentes genotipos se asocian a un mismo serotipo (Enright MC 1998, Muller-Graf CDM 1999, Enright MC 1999, Llull D 2000). Cada genotipo se puede asociar a diferentes factores de virulencia. La asociación entre los diferentes genotipos y serotipos y la gravedad de la infección neumocócica está poco estudiada.



Existe escasa información que detalle los factores de riesgo del huésped y del microorganismo asociados a la neumonía neumocócica con shock séptico al ingreso. El objetivo de nuestro estudio es identificar los factores de riesgo del huésped y del microorganismo para la presencia de shock séptico al ingreso en pacientes con neumonía neumocócica, así como describir el pronóstico.

## **2.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. AGENTES ETIOLÓGICOS, CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS**

La NAC es la principal causa de mortalidad secundaria a una enfermedad infecciosa en el mundo desarrollado. La mortalidad por NAC se asocia a la gravedad de la infección y varía desde menos de un 1,1% en los pacientes tratados ambulatoriamente, a un 5-30% en enfermos que requieren hospitalización (Fine MJ 1997; Mandell L 2007).

Los fallecimientos que ocurren en los primeros 30 días de la NAC suelen ser por causas directamente relacionadas con la infección mientras que los fallecimientos más tardíos suelen estar relacionados con la comorbilidad del huésped (Mortensen E 2002). Recientemente, un estudio prospectivo en 3415 adultos ha demostrado que la mortalidad al año tras un ingreso por NAC es del 28% y tras más de 5 años de seguimiento se acerca al 53% (Johnstone J 2008).

Diferentes estudios identifican la edad, las comorbilidades tales como la diabetes mellitus, las neoplasias o la enfermedad neurológica, u otros factores como la genética, como factores relacionados con la mortalidad en los primeros 30

días de la NAC (Fine MJ 1996, Fernández-Sabé NF 2003, Eisen DP 2008). El agente causal también puede condicionar el pronóstico de la NAC. Es bien conocido que las neumonías producidas por bacilos gram negativos y *S. aureus* tienen una elevada mortalidad. La mortalidad de la neumonía neumocócica oscila entre 6,4 y 37% y es probable que pueda existir cierta relación entre la virulencia del serotipo de neumococo y el pronóstico (Brueggeman AB 2003; Sjöström K 2006). Por el contrario, las neumonías de etiología atípica suelen tener un mejor pronóstico, con una mortalidad anecdótica (Fine MJ 1996; Arancibia F 2002; Falguera M 2009). No obstante, es importante destacar que los huéspedes susceptibles de padecer NAC por bacilos gram negativos son muy diferentes de aquéllos que suelen tener infección por microorganismos atípicos.

Un estudio clásico de mortalidad en pacientes con neumonía bacteriémica neumocócica (Austrian R 1964) demostró que los fallecimientos en los 5 primeros días tras el ingreso no se podían atribuir a fallos en la erradicación del microorganismo. Dicho estudio sugiere que la mortalidad en los primeros días de la NAC se debe a una respuesta inadecuada del huésped ante el agente causal. Es probable, pues, que los factores relacionados con la mortalidad precoz difieran de los factores relacionados con una mortalidad más tardía.

Sin embargo, la información existente sobre las causas y los factores relacionados con la mortalidad precoz es escasa y no permite establecer un consenso claro sobre las acciones médicas que podrían ayudar a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por este motivo hemos realizado un estudio que analiza la frecuencia, las causas y los factores relacionados con la mortalidad precoz en la NAC.

## **3.HIPÓTESIS**



1. Existen determinados factores que podrían permitir identificar aquellos pacientes hospitalizados por NAC que tendrán una estancia media prolongada.
2. El uso de unos criterios objetivos podría reducir los días de antibiótico endovenoso que reciben los pacientes con NAC.
3. El uso de una guía clínica basada en la utilización de criterios objetivos para decidir el alta podría ser eficaz para reducir la estancia media hospitalaria en la NAC.
4. Los efectos secundarios, las complicaciones, los reingresos y la mortalidad no aumentarán en los pacientes asignados a la aplicación de la guía clínica.
5. Es posible que existan determinados factores y agentes etiológicos que condicionen un mayor riesgo de sufrir NAC recurrente.
6. Algunos de estos factores de riesgo de recurrencia podrían ser susceptibles de intervención médica.
7. Existen determinados factores de riesgo para la presencia de shock séptico al ingreso en los pacientes con neumonía neumocócica. Algunos de estos factores dependerán del huésped y otros del microorganismo causal.

8. La identificación de los factores relacionados con la mortalidad precoz podría permitir elaborar estrategias para disminuir su frecuencia.
  
9. Los factores relacionados con la mortalidad precoz serán diferentes de aquéllos relacionados con la mortalidad tardía.

## **4.OBJETIVOS**





## **4.1 ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

### **4.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON UNA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

- Identificar los factores asociados a una estancia media hospitalaria prolongada en los pacientes adultos con NAC.

### **4.1.2 EFICACIA DE UNA GUÍA CLÍNICA DE 3 PASOS PARA REDUCIR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO Y LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

- Determinar la eficacia y seguridad de la aplicación de una guía clínica para decidir el paso del tratamiento antibiótico endovenoso a la vía oral en la NAC.
- Determinar la eficacia y seguridad de la aplicación de la guía para reducir la duración del ingreso en la NAC.

- Comparar la frecuencia de los efectos secundarios, las complicaciones, los reingresos y la mortalidad global en los pacientes asignados a la aplicación de la guía clínica y aquellos aleatorizados a recibir un manejo convencional.

#### **4.2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD RECURRENTE. AGENTES ETIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

- Determinar la prevalencia de la NAC recurrente en adultos que requieren hospitalización.
- Describir la etiología de la NAC recurrente en comparación con el resto de episodios.
- Identificar los factores asociados a recurrencia en una cohorte de pacientes inmunocompetentes con NAC sin alteraciones pulmonares locales predisponentes.
- Identificar la posible existencia de alguna variable que permita disminuir el riesgo de recurrencia tras un episodio de NAC.

#### **4.3 NEUMONÍA NEUMOCÓCICA QUE SE PRESENTA CON SHOCK SÉPTICO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL MICROORGANISMO Y AL HUÉSPED**

- Identificar los factores del huésped y del microorganismo asociados a la neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico.
- Analizar el pronóstico de estos pacientes.

#### **4.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. AGENTES ETIOLÓGICOS, CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS**

- Determinar la frecuencia de la mortalidad precoz en los pacientes con NAC.
- Identificar las causas de mortalidad precoz y compararlas con las asociadas a mortalidad tardía.
- Analizar la etiología de la NAC de los pacientes que fallecen precozmente, y compararla con aquéllos que fallecen tardíamente y con aquéllos que sobreviven.

- Identificar los factores relacionados con la mortalidad precoz de la NAC.

## **5.ÁMBITO Y MÉTODO DEL ESTUDIO**



## **5.1 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El hospital de Bellvitge es un hospital universitario de 900 camas para pacientes adultos, que atiende una población de 1.100.000 habitantes. El número de ingresos anuales es de más de 26.000 y con más de 100.000 consultas en urgencias. Está acreditado como centro de tercer nivel y dispone de todas las especialidades médico-quirúrgicas excepto pediatría y obstetricia.

Desde febrero de 1995 se realiza en este centro un seguimiento prospectivo de todos los pacientes adultos no inmunodeprimidos que ingresan por NAC a través del Servicio de Urgencias. Los datos se recogen en un protocolo y se incluyen en una base de datos para su análisis. Este proyecto es multidisciplinario y cuenta con la participación del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Neumología del hospital.

## **5.2 ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS**

Las muestras obtenidas por protocolo consisten en dos hemocultivos, una muestra de esputo cuando es posible, y muestras de suero en el período agudo y en el de convalecencia de la enfermedad (separadas por 3-8 semanas). Los procedimientos invasivos y la determinación de antígenos de neumococo y *Legionella* en orina se realizan por indicación del médico responsable.

La investigación de patógenos en sangre, fluidos estériles, esputo, y otras muestras se realiza por procedimientos microbiológicos estándar. Sólo se consideraron aptos para cultivo aquellos esputos que cumplían los criterios de

calidad de Barlett tras tinción de Gram. El aislamiento de *Legionella* se realiza en muestras de esputo y otras muestras respiratorias en el medio selectivo  $\alpha$  BCYE suplementado o no con antibióticos. El antígeno de *Streptococcus pneumoniae* (Now™, Binax, Portland, Maine) es detectado por inmunocromatografía. Para la detección de Legionella en orina se utiliza el Bartels, técnica de ELISA, y en casos seleccionados, el antígeno urinario de *L. pneumophila* serogrupo 1 (*Legionella* Urinary Antigen, Binax, Portland, Maine) por inmunocromatografía. Se utilizan los métodos estándar serológicos para determinar los títulos de anticuerpos frente a los siguientes patógenos: *L. pneumophila* (serogrupos 1-6), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Coxiella burnetii*.

La detección de antígenos urinarios de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* serogrupo 1 se realizó por inmunocromatografía tras concentración de la muestra. Se utilizaron sistemas comerciales de Now™ y *Legionella* Urinary Antigen (Binax, Portland, Maine).

La determinación de la sensibilidad antibiótica de las cepas aisladas se realizó en el Servicio de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge. Se utilizaron los métodos de disco-difusión y/o microdilución siguiendo las recomendaciones del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI)

El serotipado de los aislamientos de *S. pneumoniae* se realizó mediante la reacción de Quellung en el Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología (15) y/o mediante PCR siguiendo la metodología descrita por el laboratorio de estreptococos de los CDC



(<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepindex.htm>). Cuando la combinación serotipo/genotipo fue poco frecuente o no descrita previamente se repitió el serotipado y genotipado del aislamiento.

El genotipado de los aislamientos de *S. pneumoniae* se realizó mediante el análisis del DNA cromosómico por electroforesis en campo pulsante (PFGE) tras restricción con la enzima *Sma*I. Los patrones de bandas generados se compararon entre sí y con los clones descritos en el Pneumococcal Molecular Epidemiology Network [16]. Se estudió por MLST al menos un aislamiento de cada uno de los patrones mayoritarios generados por PFGE. Para ello se amplificaron y secuenciaron fragmentos internos que codifican para 7 genes metabólicos distribuidos a lo largo del cromosoma de *S. pneumoniae*. La asignación de alelos y del secuenciotipo o ST (combinación de alelos) se realizó utilizando el sitio web del MLST para *S. pneumoniae* (<http://spneumoniae.mlst.net/>).

### **5.3 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS POR OBJETIVOS**

#### **5.3.1 ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

##### **5.3.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON UNA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN LA NAC**

Estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal y observacional. Para el objetivo del estudio, los pacientes se dividieron en dos grupos según si la estancia media

fue mayor o  $\leq$  8 días. Se escogió ocho días como punto de corte ya que representó la mediana de los días de ingreso de nuestra cohorte de pacientes con NAC.

Para detectar diferencias significativas entre los dos grupos se utilizó el test del chi-cuadrado o el test de Fisher para el análisis de las variables categóricas y el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariado se incluyeron todos los factores potencialmente relacionados con una estancia media prolongada detectados en el estudio univariado. El análisis se realizó mediante la regresión logística binaria del software SPSS versión 13.1. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

#### **5.3.1.2 EFICACIA DE UNA GUÍA CLÍNICA DE 3 PASOS PARA REDUCIR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO Y LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

Estudio aleatorizado comparativo entre el grupo de pacientes asignados a la aplicación de una guía clínica basada en la utilización de criterios objetivos para estimular la movilización precoz, la conversión del tratamiento antibiótico a la vía oral y decidir el alta hospitalaria, y el grupo de pacientes asignados a recibir un manejo convencional.

Para detectar diferencias significativas entre los dos grupos estudiados se utilizó el test del chi-cuadrado o el test de Fisher para el análisis de las variables

categorías y el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. El análisis se realizó mediante el software SPSS versión 13.1. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

### **5.3.2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD RECURRENTE. AGENTES ETIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

Estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal y observacional. Para el objetivo de este estudio, los pacientes con NAC se dividieron en dos grupos: [1] pacientes con 2 episodios o más de NAC en un período de 3 años, con un intervalo libre de enfermedad de como mínimo un mes y [2] pacientes sin recurrencia en los siguientes tres años. Los pacientes con alteraciones predisponentes locales como estenosis o compresiones bronquiales, bronquiectasias y/o lesiones endoluminales como cáncer o cuerpos extraños fueron excluidos del estudio.

Para detectar diferencias significativas entre los dos grupos se utilizó el test del chi-cuadrado o el test de Fisher para el análisis de las variables categóricas y el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariado se incluyeron todos los factores potencialmente relacionados con recurrencia de la NAC detectados en el estudio univariado. El análisis se realizó mediante la regresión logística binaria del software SPSS versión 13.1. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

### **5.3.3 NEUMONÍA NEUMOCÓCICA QUE SE PRESENTA CON SHOCK SÉPTICO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL MICROORGANISMO Y AL HUÉSPED**

Estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal y observacional. Para el objetivo del estudio los pacientes se dividieron en dos grupos según la presencia o no de shock séptico al ingreso. Se definió shock séptico como la presencia de una tensión arterial menor de 90 mmHg con signos de hipoperfusión periférica y la necesidad de tratamiento vasopresor durante un mínimo de 4 horas tras administrar fluidoterapia.

Para detectar diferencias significativas entre los dos grupos se utilizó el test del chi-cuadrado o el test de Fisher para el análisis de las variables categóricas y el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariado se incluyeron todos los factores potencialmente relacionados con la presencia de shock séptico detectados en el estudio univariado. El análisis se realizó mediante la regresión logística binaria del software SPSS versión 13.1. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

### **5.3.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. AGENTES ETIOLÓGICOS, CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS**

Estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal y observacional. Para el propósito de este estudio, se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de pacientes que fallecen en las primeras 48 h después del ingreso hospitalario por NAC. Los pacientes con mortalidad precoz se compararon con aquellos que sobrevivieron a las 48 horas del ingreso. Posteriormente se realizó una nueva comparación entre los pacientes que presentaron una mortalidad precoz y aquéllos con una mortalidad tardía.

Para detectar diferencias significativas entre los dos grupos se utilizó el test del chi-cuadrado o el test de Fisher para el análisis de las variables categóricas y el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En el análisis multivariado se incluyeron todos los factores potencialmente relacionados con la mortalidad precoz detectados en el estudio univariado. El análisis se realizó mediante la regresión logística binaria del software SPSS versión 13.1. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

## **6.RESULTADOS**



## **6.1 ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

### **6.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON UNA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

- Características demográficas de los pacientes con NAC que presentan una estancia media hospitalaria prolongada.
- Características clínicas de los pacientes con NAC que presentan una estancia media hospitalaria prolongada.
- Etiología de la NAC en los pacientes con una estancia media hospitalaria prolongada.
- Descripción de los parámetros de evolución clínica en los pacientes con una estancia media hospitalaria prolongada.
- Factores relacionados con una estancia media prolongada

#### **Factores asociados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad .**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, V. Díaz, J. Dorca, R. Verdaguer, F. Manresa, F. Gudiol.

*Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2009 Mar; 27 (3): 160-4.





# Factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada en la neumonía adquirida en la comunidad

Carolina Garcia-Vidal<sup>a,\*</sup>, Jordi Carratalà<sup>a</sup>, Violeta Díaz<sup>a</sup>, Jordi Dorca<sup>b</sup>, Ricard Verdaguer<sup>c</sup>, Frederic Manresa<sup>b</sup> y Francesc Gudiol<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 27 de diciembre de 2007

Aceptado el 4 de junio de 2008

On-line el 11 de febrero de 2009

### Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad  
Estancia media hospitalaria  
Neumonía aspirativa  
Alcoholismo  
Derrame pleural

## RESUMEN

**Introducción:** existen diferencias considerables en la duración de la estancia media de los pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC). La estancia media es la variable con mayor impacto en el coste económico del manejo de la NAC. El objetivo de nuestro estudio fue identificar los factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada (> 8 días).

**Métodos:** estudio observacional de una cohorte prospectiva de pacientes adultos no inmunodeprimidos con NAC que precisaron hospitalización entre 1995 y 2006.

**Resultados:** se documentaron 2.688 episodios consecutivos de NAC. Se excluyó del análisis a los pacientes que precisaron ingreso en UCI desde el servicio de urgencias (n = 107), los fallecidos durante la hospitalización (n = 200) o aquellos con una estancia media mayor de 30 días (n = 60). La mediana de la duración del ingreso fue 8 días (intervalo, 6–11). Los factores relacionados con una estancia media prolongada en el análisis multivariable fueron la edad avanzada (riesgo relativo [RR] = 1,58; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,002–2,503), el abuso de alcohol (RR = 2,07; IC del 95%, 1,341–3,199), la gravedad de la NAC (RR = 1,72; IC del 95%, 1,094–2,703), la neumonía aspirativa (RR = 4,57; IC del 95%, 1,085–19,285), el derrame pleural complicado (RR = 3,73; IC del 95%, 1,978–7,04) y el tiempo hasta la estabilidad clínica (RR = 1,13; IC del 95%, 1,065–1,196).

**Conclusiones:** los factores identificados deberían ser considerados al evaluar la idoneidad de la duración del ingreso hospitalario en la NAC en una institución determinada, así como en el diseño de estudios que propongan nuevas estrategias para reducir la estancia media.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Factors associated with prolonged hospital stay in community-acquired pneumonia

### ABSTRACT

### Keywords:

Community-acquired pneumonia  
Length of hospital stay  
Aspiration pneumonia  
Alcohol abuse  
Pleural effusion

**Introduction:** The length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia (CAP) varies considerably, even though this factor has a great impact on the cost of care for this condition. The objective of this study was to identify factors associated with prolonged hospitalization in these patients (> 8 days).

**Methods:** Observational analysis of a prospective cohort of nonimmunosuppressed adults with CAP requiring hospitalization from 1995 through 2006.

**Results:** We documented a total of 2688 consecutive episodes of CAP. Patients who required intensive care unit admission from the emergency room (n = 107), those who died during hospitalization (n = 200), and patients hospitalized for more than 30 days (n = 60) were excluded from the analysis. The median duration of hospital stay was 8 days (IQR, 6–11). Factors independently associated with prolonged hospital stay by stepwise multiple logistic regression analysis were advanced age (OR = 1.58; 95% CI, 1.002–2.503), alcohol abuse (OR = 2.07; 95% CI, 1.341–3.199), high-risk Pneumonia Severity Index class (OR = 1.72; 95% CI, 1.094–2.703), aspiration pneumonia (OR = 4.57; 95% CI, 1.085–19.285), pleural empyema (OR = 3.73; 95% CI, 1.978–7.04), and time to clinical stability (OR = 1.13; 95% CI, 1.065–1.196).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carolgv75@hotmail.com (C. Garcia-Vidal).



**Conclusions:** Several factors that were independently associated with longer hospital stay in adult patients with CAP. These factors should be considered when evaluating the adequacy of the duration of hospitalization in a specific center and when designing future studies investigating new strategies to reduce the length of hospital stay.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa uno de los problemas más importantes de salud pública en todo el mundo, con una incidencia en España de 2–10 casos por 1.000 habitantes/año. Esta incidencia aumenta en determinadas poblaciones como los ancianos o los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Más del 20% de los pacientes diagnosticados de NAC presentan algún factor de riesgo que recomienda su ingreso hospitalario<sup>1</sup>. Por todo ello, la NAC es la enfermedad infecciosa que representa un mayor coste económico para los sistemas de salud<sup>2,3</sup>. En España, el coste medio del tratamiento de la NAC en los pacientes tratados ambulatoriamente es de 196 euros, mientras que el de los pacientes hospitalizados asciende hasta 1.553 euros por cada episodio<sup>4</sup>. El coste económico se correlaciona muy estrechamente con la duración de la estancia hospitalaria<sup>1,5</sup>. En la actualidad hay una gran variabilidad en la estancia media hospitalaria de los pacientes con NAC. En un estudio multicéntrico reciente, llevado a cabo en 10 hospitales de diferentes comunidades autónomas de nuestro país, la duración del ingreso hospitalario osciló entre 7,7 y 16 (mediana, 10,7) días<sup>6</sup>.

Debido al elevado coste del manejo hospitalario de la NAC, hay un gran interés en reducir el porcentaje de ingresos hospitalarios y la estancia media de los pacientes. A pesar de que en los últimos años se han producido avances notables en la racionalización de la decisión de ingreso por NAC<sup>7,8</sup>, aún disponemos de poca información acerca de los factores que se relacionan con la duración del ingreso hospitalario. Un mejor conocimiento de tales factores es un punto crucial para la elaboración de estrategias que permitan disminuir la estancia media de los pacientes afectados de esta infección.

El objetivo del presente estudio es identificar los factores relacionados con una estancia media hospitalaria prolongada de los pacientes adultos con NAC.

## Métodos

### Pacientes y ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario de 900 camas para pacientes adultos, que atiende una población de 1.100.000 habitantes. Desde febrero de 1995 se realiza en este centro un seguimiento prospectivo de todos los pacientes adultos inmunocompetentes que ingresan por NAC a través del servicio de urgencias. Estos pacientes ingresan principalmente en los servicios de enfermedades infecciosas o neumología y con menor frecuencia en el servicio de medicina interna, según criterio del especialista de guardia. Todos los servicios del hospital siguen los mismos protocolos clínicos. Los pacientes que ingresaron en UCI desde urgencias, los que fallecieron durante la hospitalización o aquellos con una estancia media mayor de 30 días fueron excluidos del presente estudio. Nuestro estudio no incluye a pacientes hospitalizados en áreas de corta estancia.

Para el objetivo del estudio actual, se dividió a los pacientes en dos grupos según la estancia media fuera mayor o menor de 8 días. Se escogió 8 días como punto de corte ya que representaba la mediana de los días de ingreso de nuestra cohorte de pacientes

con NAC. Este estudio prospectivo, longitudinal y observacional fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital.

### Evaluación clínica, microbiológica y seguimiento

Al ingreso en urgencias y antes de iniciar el tratamiento antibiótico, se realizó una historia clínica exhaustiva y la exploración física en todos los casos. Se practicaron análisis de bioquímica y hemograma, pulsioximetría y/o gasometría arterial, así como radiografía de tórax. El protocolo de diagnóstico microbiológico incluyó los siguientes procedimientos: tinción de Gram y cultivo de esputo siempre que fue posible, dos hemocultivos, detección de antígeno de *Streptococcus pneumoniae* (Now™, Binax, Portland, Maine, Estados Unidos) y de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina (Legionella Urinary Antigen, Binax, Portland, Maine), según criterio clínico, serologías apareadas en la fase aguda y de convalecencia para *L. pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii* y cultivo de líquido pleural en todos los casos en que pudo obtenerse.

Los pacientes fueron visitados regularmente por miembros del equipo investigador, durante todo el ingreso y alrededor de 30 días después del alta hospitalaria, en una consulta externa específica. Los datos se recogieron de forma prospectiva mediante un protocolo informatizado.

### Definiciones

La definición de NAC y los criterios de ingreso hospitalario se han descrito previamente<sup>9,10</sup>. Se consideró que un paciente era fumador cuando había fumado más de 10 cigarrillos al día durante más de un año. El abuso de alcohol se definió como la ingesta de más de 80 g de alcohol al día en el año previo al ingreso por NAC. El tratamiento antibiótico previo se definió como la administración de uno o más antimicrobianos en los 7 días anteriores al ingreso. El derrame pleural se consideró complicado en caso de empiema, una tinción de Gram y/o un cultivo positivo, así como ante un derrame extenso (> 1/3 de un hemitórax). El diagnóstico presuntivo de neumonía aspirativa se realizó según criterios clínicos y radiológicos en pacientes con factores de riesgo, como alteración de la conciencia, alteración de la deglución, enfermedad periodontal grave, esputo fétido y afectación radiográfica de un segmento pulmonar dependiente y/o neumonía necrosante. En todos los casos con etiología conocida se valoró si el tratamiento antibiótico empírico había sido el adecuado. Se definió tratamiento empírico adecuado cuando el microorganismo aislado era sensible al tratamiento administrado, tal y como se ha descrito en estudios previos<sup>11,12</sup>. Se consideró, además, que los pacientes con neumonía aspirativa que no recibieron cobertura contra anaerobios habían recibido un tratamiento empírico inadecuado.

### Estudio estadístico

Se compararon las características de los pacientes con una estancia media prolongada con aquellos que tenían una estancia < 8 días. Para detectar diferencias significativas se utilizaron el test de  $\chi^2$  para el análisis de las variables categóricas y la t de



Student para las variables cuantitativas. En el análisis multivariante se incluyeron todos los factores potencialmente relacionados con una estancia media prolongada detectados en el estudio univariante con importancia clínica: edad, sexo, abuso de alcohol, administración de antibióticos ambulatorios previos para el mismo episodio de NAC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), grupo de riesgo según el índice pronóstico de gravedad de la neumonía (IGN)<sup>7</sup>, flebitis, neumonía aspirativa, bacteriemia, derrame pleural complicado y tiempo hasta la estabilización clínica<sup>13</sup>. El análisis se realizó mediante la regresión logística binaria del *software* SPSS versión 13.1. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

De un total de 2.688 pacientes consecutivos hospitalizados por NAC en el período de estudio, se excluyó del análisis a los que ingresaron directamente en la UCI procedentes del servicio de urgencias ( $n = 107$ ), los pacientes que fallecieron durante la hospitalización ( $n = 200$ ) y los que permanecieron ingresados durante más de 30 días ( $n = 60$ ).

La mediana de la duración de la estancia media hospitalaria de los 2.321 pacientes incluidos en el análisis fue de 8 días (amplitud intercuartílica, 6-11 días). Un total de 1.090 casos con una estancia media prolongada ( $> 8$  días; mediana de días de ingreso, 12; intervalo, 9-30) fueron comparados con los 1.231 casos restantes ( $\leq 8$  días de ingreso; mediana de días de ingreso, 6; intervalo, 1-8). Las principales características de los pacientes

según la duración de la estancia media están detalladas en la tabla 1. Al comparar las características de los pacientes con una estancia media prolongada con el otro grupo, observamos que los pacientes ingresados más de 8 días tenían una edad más avanzada, con mayor frecuencia eran alcohólicos y tenían más enfermedades de base, en especial, EPOC. También se objetivó que los pacientes con mayor gravedad de la NAC, según el IGN, presentaron una estancia media hospitalaria más prolongada. El 38,6% de los pacientes ingresados por NAC en el servicio de enfermedades infecciosas, el 62,8% en el servicio de neumología y el 63,1% en el servicio de medicina interna tuvieron una estancia media prolongada ( $p < 0,001$ ). La mediana de duración del ingreso hospitalario en los pacientes con NAC ingresados en los diferentes servicios fue 7 (intervalo, 1-30) días, 9 (intervalo, 3-29) días y 10 (intervalo, 3-30) días, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

La tabla 2 muestra las principales características clínicas en el momento del ingreso hospitalario de los pacientes con una estancia media prolongada en comparación con los restantes. Los pacientes con una estancia media prolongada presentaban, en urgencias, con mayor frecuencia insuficiencia respiratoria, neumonía multilobular, shock séptico, confusión y derrame pleural complicado. Por otro lado, el tratamiento antibiótico previo había sido menos frecuente en este grupo de pacientes.

No se encontraron diferencias respecto al tiempo transcurrido desde el ingreso en urgencias hasta la administración de la primera dosis de antibiótico entre los pacientes que tuvieron una estancia media prolongada y los demás (5,8 frente a 5,9 h).

La tabla 3 detalla la etiología de los 2.321 episodios de NAC según la duración de la estancia media hospitalaria. El neumococo fue el principal agente etiológico en ambos grupos. La neumonía

**Tabla 1**  
Características de 2.321 episodios de NAC según la duración de la estancia media hospitalaria

Característica, n (%)	Estancia media prolongada ( $> 8$ días) ( $n = 1.090$ )	Estancia media $\leq 8$ días ( $n = 1.231$ )	p
Edad $\pm$ DE	66,48 $\pm$ 15,93	64,38 $\pm$ 17,53	0,003
Sexo masculino	734 (67,3)	867 (70,4)	0,116
Enfermedad de base	865 (79,4)	933 (75,8)	0,036
Diabetes mellitus	208 (19,1)	216 (17,5)	0,33
EPOC	329 (30,2)	319 (25,9)	0,025
Cardiopatía	287 (26,3)	326 (26,5)	1
Hepatopatía crónica	66 (6)	74 (6)	1
Neoplasia	100 (9,2)	100 (8,1)	0,373
Demencia	42 (3,9)	37 (3)	0,301
Accidente vasculocerebral	54 (4,9)	59 (4,8)	0,847
Otra enfermedad neurológica	41 (3,8)	65 (5,3)	0,091
Fumador activo	290 (26,6)	336 (27,3)	0,332
Alcoholismo	227 (20,8)	205 (16,6)	0,02
Vacunación neumocócica ( $< 5$ años)	146 (13,4)	150 (12,2)	0,26
Vacunación influenza (temporada)	473 (43,4)	537 (43,6)	0,518
Tratamiento con corticosteroides	78 (7,2)	67 (5,4)	0,102
Clase de riesgo IV-V del IGN	653 (59,9)	544 (44,2)	$< 0,001$

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IGN: índice de gravedad de la neumonía; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

**Tabla 2**  
Principales características clínicas en el momento de ingreso de 2.321 episodios de NAC según la duración de la estancia media hospitalaria

Característica, n (%)	Estancia media prolongada ( $> 8$ días) ( $n = 1.090$ )	Estancia media $\leq 8$ días ( $n = 1.231$ )	p
Temperatura axilar ( $^{\circ}$ C), media $\pm$ DE	38,13 $\pm$ 1,96	38,41 $\pm$ 5,78	0,128
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min), media $\pm$ DE	29,37 $\pm$ 7,63	26,63 $\pm$ 7,05	$< 0,001$
Insuficiencia respiratoria ( $pO_2 < 60$ mmHg o $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg)	642 (58,9)	564 (45,8)	$< 0,001$
Neumonía multilobular	292 (26,8)	190 (15,4)	$< 0,001$
Shock séptico	39 (3,6)	19 (1,5)	0,007
Derrame pleural complicado	114 (10,5)	50 (4)	$< 0,001$
Confusión	146 (13,4)	85 (6,9)	$< 0,001$
Cifra de leucocitos, media $\pm$ DE	18.356,79 $\pm$ 23.767,63	16.426,68 $\pm$ 8238,25	0,221
Antibióticos ambulatorios para la NAC	285 (26,7)	274 (22,6)	0,04

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

**Tabla 3**  
Etiología de 2.321 episodios de NAC según la duración de la estancia media hospitalaria

Etiología, n (%)	Estancia media prolongada (> 8 días) (n = 1.090)	Estancia media ≤ 8 días (n = 1.231)	p
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	348 (31,9)	362 (29,4)	0,223
Bacteriemia neumocócica	121 (11)	93 (7,5)	0,004
<i>Legionella pneumophila</i>	83 (7,6)	80 (6,5)	0,329
<i>Haemophilus influenzae</i>	69 (6,3)	68 (5,5)	0,429
Neumonía aspirativa	68 (6,2)	35 (2,8)	<0,001
Agentes atípicos	50 (4,6)	72 (5,8)	0,192
Bacilos gramnegativos	12 (1,1)	7 (0,6)	0,173
Bacteriemia	146 (13,8)	108 (9,1)	0,001
No filiada	469 (42,8)	612 (49,7)	<0,001

**Tabla 4**  
Tratamiento antibiótico inicial y evolución de 2.321 episodios de NAC según la duración de la estancia media hospitalaria

Variable, n (%)	Estancia media prolongada (> 8 días) (n = 1.090)	Estancia media ≤ 8 días (n = 1.231)	p
Monoterapia	749 (70,8)	994 (77,4)	<0,001
Días de antibiótico intravenoso, media ± DE	6,13 ± 4,096	3,38 ± 1,981	<0,001
Días totales de antibiótico, media ± DE	14,74 ± 8,739	10,82 ± 5,681	<0,001
Días hasta la estabilidad clínica, media ± DE <sup>a</sup>	5,65 ± 4,76	3,38 ± 2,985	<0,001
Tratamiento empírico adecuado <sup>b</sup>	146 (87,4)	194 (91,5)	0,194
Complicaciones	459 (42,3)	232 (19)	<0,001
Empiema	55 (5)	8 (0,6)	<0,001
Efectos adversos al tratamiento antibiótico	213 (19,6)	161 (13,2)	<0,001
Flebitis	125 (11,4)	108 (8,8)	0,038
Ingreso en UCI	76 (6,9)	3 (0,2)	<0,001
Ventilación mecánica	26 (2,4)	1 (0,1)	<0,001

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup> Dato sólo disponible de 706 pacientes.

<sup>b</sup> Dato sólo disponible de 379 pacientes.

**Tabla 5**  
Análisis multivariante de los factores relacionados con una estancia media prolongada

Factores	OR (IC del 95%)
Sexo femenino	1,365 (0,881-2,117)
Edad > 70 años	1,584 (1,002-2,503)
Abuso de alcohol	2,071 (1,341-3,199)
Antibióticos ambulatorios para la NAC	0,638 (0,403-1,009)
EPOC	0,682 (0,432-1,007)
Gravedad de la NAC (Categorías 4 y 5 del IGN)	1,719 (1,094-2,703)
Flebitis	2 (0,994-4,023)
Neumonía aspirativa	4,575 (1,085-19,285)
Bacteriemia	1,369 (0,751-2,495)
Derrame pleural complicado	3,732 (1,978-7,04)
Tiempo hasta la estabilidad clínica	1,129 (1,065-1,196)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; IGN: índice de gravedad de la neumonía; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; OR: odds ratio.

aspirativa y la bacteriemia fueron más frecuentes en los pacientes con una estancia media prolongada que en los restantes.

La tabla 4 muestra el tratamiento antibiótico empírico administrado y la evolución de la NAC según la duración de la estancia media. No se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico inicial adecuado. Los pacientes con una estancia media prolongada presentaron con mayor frecuencia complicaciones, efectos adversos, ingreso en UCI y necesidad de ventilación mecánica. A su vez, la media de días hasta la estabilidad clínica se relacionó de forma directa con la estancia media. El tiempo hasta el paso del antibiótico de la vía intravenosa a la vía oral y los días totales de

antibiótico fueron mayores en el grupo de pacientes con una estancia media prolongada.

En el estudio multivariante (tabla 5), los factores que independientemente se relacionaron con una estancia media prolongada fueron la edad avanzada, el abuso de alcohol, la gravedad de la NAC, la neumonía aspirativa, el derrame pleural complicado y el tiempo hasta la estabilidad clínica.

## Discusión

Este estudio prospectivo de una extensa cohorte reciente de adultos hospitalizados por NAC ha identificado la edad avanzada, el abuso de alcohol, la gravedad de la neumonía, la neumonía aspirativa, el derrame pleural complicado y el tiempo hasta la estabilidad clínica como factores relacionados con una estancia media prolongada.

La relación entre edad avanzada, gravedad de la infección según el IGN y una estancia media hospitalaria prolongada ha sido documentada previamente por otros investigadores<sup>7,10,14,15</sup>. Fine et al<sup>7</sup> encontraron una estancia media de 5 días en los pacientes de bajo riesgo (clase I), mientras que en aquellos con mayor gravedad (clase V) la duración media del ingreso alcanzó los 11 días. En nuestro país, Rosón et al<sup>10</sup> también hallaron una diferencia de 6 días en la estancia media hospitalaria al comparar a los pacientes clasificados en tales categorías de riesgo. De hecho, la edad es el factor de mayor peso en el cálculo del IGN<sup>7</sup>. En esta dirección, en un estudio prospectivo reciente de pacientes muy ancianos hospitalizados por NAC, alrededor del 85% pertenecía a las clases de alto riesgo (IV-V)<sup>16</sup>.

Nuestro hallazgo de que la neumonía aspirativa conlleva una mayor duración de la estancia media está en consonancia con



diversos estudios que han documentado una mayor morbilidad y un peor pronóstico en esta infección, que suele ocurrir con mayor frecuencia en personas ancianas con comorbilidades que presentan disminución del nivel de conciencia y alteración del mecanismo de la deglución<sup>16–19</sup>.

El derrame pleural complicado es una de las causas más importantes de fracaso precoz en el tratamiento de la NAC<sup>11</sup> y en el presente estudio se ha identificado como un factor asociado a una mayor duración del ingreso. En caso de derrame pleural, es importante practicar una toracocentesis diagnóstica para descartar lo antes posible un empiema que requiera la colocación de un tubo de drenaje, hecho que obviamente condiciona una estancia media más prolongada.

En nuestro estudio, el alcoholismo se ha relacionado con una mayor duración de la estancia media hospitalaria. Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por Saitz et al<sup>20</sup>, que relacionaron el abuso de alcohol con un aumento significativo en el coste hospitalario de la NAC. El alcoholismo es un problema muy prevalente en nuestro medio<sup>21</sup>. La NAC en pacientes alcohólicos conlleva mayor riesgo de bacteriemia, empiema y retraso en la estabilidad clínica<sup>22–25</sup>. El desarrollo de delirium tremens es una complicación importante que debe prevenirse en todo paciente alcohólico hospitalizado por NAC, dado que afecta a la evolución clínica de la infección.

El tiempo hasta la estabilidad clínica es uno de los factores relacionados con una estancia media prolongada en el cual, hipotéticamente, podríamos ejercer una mayor influencia. En este sentido, es importante la administración precoz del tratamiento antibiótico en urgencias<sup>26</sup>. A su vez, el uso de quinolonas se ha asociado recientemente a una estabilidad clínica más temprana en los pacientes con neumonía por *Legionella*<sup>27</sup>. Algunas maniobras, como la movilización precoz de los pacientes con NAC, también se han relacionado con un curso clínico más favorable y una menor duración del ingreso<sup>28</sup>. Finalmente, se ha demostrado que la aplicación previa de la vacuna neumocócica 23-valente tiene un efecto beneficioso en la evolución de la NAC en adultos, ya que disminuye la morbilidad y la mortalidad<sup>29,30</sup>.

En resumen, los factores identificados en este estudio deberían considerarse al evaluar la idoneidad de la duración del ingreso hospitalario en la NAC en una institución determinada, así como en el diseño de estudios que propongan estrategias para reducir la estancia media de los pacientes.

## Financiación

Este estudio ha sido realizado en parte gracias a las ayudas de la Red de Investigación de Enfermedades Infecciosas (REIPI RD06/0008), de las becas del Fondo de Investigación Sanitaria (040139 y 040151) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid) y de una beca del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) (2006–2007; Dra. Garcia-Vidal).

## Bibliografía

- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15:757–63.
- Monge V, San Martín VM, Gonzalez A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health.* 2001;11:362–4.
- Carriere KC, Jin Y, Marrie TJ, Predy G, Johnson DH. Outcomes and costs among seniors requiring hospitalization for community-acquired pneumonia in Alberta. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:31–8.
- Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortún V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J.* 2004;23:610–6.
- Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Rodríguez-Carballeira M, Ferrer C, Garau J. Ingresos, estancia y mortalidad de las neumonías adquiridas en la comunidad en un hospital de agudos. Correlación entre el índice pronóstico de severidad y los criterios clínicos tradicionales de valoración de la gravedad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:64–9.
- Pérez-Trallero E, Baquero F, García-Rey C, Martín-Herrero JE, Martín-Sánchez AM, Garau J. Factors influencing length of hospital stay in a large single-year series of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:38.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243–50.
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377–82.
- Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, 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.
- Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis.* 2001;33:158–65.
- Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164:502–8.
- Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdagué R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1393–9.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA.* 1998;279:1452–7.
- Huang JQ, Hooper PM, Marrie TJ. Factors associated with length of stay in hospital for suspected community-acquired pneumonia. *Can Resp J.* 2006;13:317–24.
- Jin Y, Marrie TJ, Carriere KC, Predy G, Houston C, Ness K, et al. Variation in management of community-acquired pneumonia requiring admission to Alberta, Canada hospitals. *Epidemiol Infect.* 2003;130:41–51.
- Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdagué R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:159–69.
- Wynne JW, Modell JH. Respiratory aspiration of stomach contents. *Ann Intern Med.* 1977;87:466–74.
- Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 2001;344:665–71.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1334–49.
- Saitz R, Ghali WA, Moskowitz MA. The impact of alcohol-related diagnoses on pneumonia outcomes. *Arch Intern Med.* 1997;157:1446–52.
- Moss M, Burnham EL. Alcohol abuse in the critically ill patient. *Lancet.* 2006;368:2231–42.
- Fernández-Solá J, Junqué A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1995;155:1649–54.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA.* 1996;275:134–41.
- Carpenter JL, Huang DY. Community-acquired pulmonary infections in a public municipal hospital in the 1980s. *South Med J.* 1991;84:299–306.
- Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leiononen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J.* 1990;3:1105–13.
- Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164:637–44.
- Mykietiuk A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdagué R, Manresa F, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella pneumoniae* in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:794–9.
- Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;124:883–9.
- Mykietiuk A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:457–62.
- Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2007;167:1938–43.



### **6.1.2 EFICACIA DE UNA GUÍA CLÍNICA DE 3 PASOS PARA REDUCIR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO Y LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

- Características demográficas y clínicas de los pacientes que siguen la guía clínica de 3 pasos y de aquéllos que siguen un manejo convencional.
- Etiología de la NAC en los dos grupos de aleatorización.
- Duración del ingreso hospitalario en ambos grupos
- Duración del antibiótico por vía endovenosa en ambos grupos.
- Efectos secundarios, complicaciones, reingresos y mortalidad de los pacientes según grupo de aleatorización.

#### **Effectiveness of a 3-step clinical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia.**

J. Carratalà, C. Garcia-Vidal, L.Ortega, N. Fernández-Sabé, M. Clemente, G. Albero, X. Castellsague, J. Dorca, R. Verdaguer, J. Martínez, F. Manresa, F.

Gudiol.

(En revisión)





## **Effect of a 3-Step Critical Pathway to Reduce Duration of Intravenous Antibiotic Therapy and Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia: A Randomized Controlled Trial**

Jordi Carratalà, MD; Carolina Garcia-Vidal, MD; Lucía Ortega, MD; Núria Fernández-Sabé, MD; Mercedes Clemente, MD; Gina Albero, MD; Xavier Castellsagué, MD; Jordi Dorca, MD; Ricard Verdaguer, MD; Joaquín Martínez, MD; Frederic Manresa, MD; and Francesc Gudiol, MD

**Author Affiliations:** Infectious Disease Service, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona, L'Hospitalet, Barcelona, Spain (Drs. Carratalà, Garcia-Vidal, Fernández-Sabé, Gudiol); Cancer Epidemiology and Registration Unit, IDIBELL-Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet, Barcelona, Spain (Gina Albero, Dr. Castellsagué); Respiratory Medicine Service, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona, L'Hospitalet, Barcelona, Spain (Drs. Dorca, Manresa); Microbiology Service, IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona, Spain (Dr. Verdaguer); and Internal Medicine Service, SCIAS-Hospital de Barcelona, Barcelona, Spain (Drs. Ortega, Clemente, Martínez).

**Financial support:** This study was supported by research grants from the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (FIS 04/0139) and Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008). Dr. Garcia-Vidal is the recipient of a fellowship grant from the Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL).

**Short “running” title:** A 3-step critical pathway in community-acquired pneumonia.

**Trial identifier:** ISRCTN17875607

**Corresponding Author and Reprints:**

Dr. Jordi Carratalà

Infectious Disease Service

Hospital Universitari de Bellvitge

Feixa Llarga s/n

08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

e-mail: [jcarratala@ub.edu](mailto:jcarratala@ub.edu) Phone: 34932607625 Fax:34932607637

## **ABSTRACT**

**Context:** The length of hospital stay in community-acquired pneumonia varies considerably, even though this factor has a major impact on the cost of care for this condition. The lack of a uniform strategy based on objective criteria for switching to oral antibiotic therapy and for making decisions regarding hospital discharge may explain this variability.

**Objective:** To determine whether the use of a 3-step critical pathway is safe and effective in reducing duration of intravenous antibiotic therapy and length of hospital stay in hospitalized patients with community-acquired pneumonia.

**Design:** Randomized, controlled trial.

**Setting:** Two tertiary care hospitals.

**Participants:** 401 immunocompetent adults diagnosed with community-acquired pneumonia in the emergency department and requiring hospitalization.

**Intervention:** Early mobilization and use of objective criteria for switching to oral antibiotic therapy and for deciding on hospital discharge, or usual care.

**Measurements:** The primary end point was length of stay. Secondary end points were the duration of intravenous antibiotic therapy, adverse drug reactions, need for readmission, and overall mortality within 30 days.

**Results:** The mean length of stay was 5.1 days (SD 4.0 days) in the critical pathway group and 8.6 days (9.4) in the usual care group ( $p < 0.0001$ ). The mean duration of intravenous antibiotic therapy was 2.9 days (2.4) and 5.7 days (7.6), respectively ( $p < 0.001$ ). More patients assigned to usual care experienced adverse drug reactions (4.5% vs. 16%;  $p < 0.001$ ), mainly phlebitis (4.0% vs. 10.5%;

p<0.001). No significant differences were observed regarding subsequent readmissions (9% vs. 7%; p=0.59) and overall mortality (2% vs. 1%; p=0.45).

**Conclusions:** In a population of immunocompetent adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization, the use of a 3-step critical pathway was safe and effective in reducing the duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay, and did not adversely affect patient outcomes.

## INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity and mortality worldwide (1). In the United States, it is estimated that more than 4,000,000 people develop CAP every year. Patients with CAP are primarily managed as outpatients, but patients who require hospitalization consume the greatest proportion of economic resources. Data from the US for 2005 showed that there were 1.3 million hospitalizations for pneumonia (2,3), and that the cost of care for patients with CAP, including both direct and indirect costs, has been estimated to be over \$40 billion (3). Pneumonia in Europe is estimated to result in an annual expenditure of €10.1 billion (4), of this amount, inpatient care accounts for €5.7 billion.

Length of hospital stay (LOS) is by far the most important component of the cost of CAP (5,6). Furthermore, longer LOS places patients at risk of complications such as phlebitis, pulmonary embolism, and nosocomial infection (7). Nevertheless, investigators have reported considerable variations in LOS for patients with CAP, suggesting that physicians do not use a uniform strategy based on objective criteria to decide hospital discharge (8). In a recent study of patients with CAP conducted in ten Spanish tertiary care hospitals, the LOS for similar patients ranged from 7.8 days to 17.3 days (9). Factors associated with increased LOS include underlying comorbid conditions, the development of medical complications and severity of illness at presentation (10-12).

The duration of intravenous antibiotic therapy is a major determinant of LOS. Therefore, switching from intravenous to oral antibiotic therapy as soon as patients are clinically stable may help shorten LOS and reduce associated costs (13-15).

However, substantial variation in the duration of intravenous therapy for CAP is also well documented (16). In fact, patients with CAP often remain hospitalized after becoming clinically stable, and the duration of intravenous therapy is a major limitation for discharge.

Critical pathways are management strategies that include goals for patients and define the essential steps for achieving these goals with optimal efficiency (17,18). In an era of increasing competition in medical care, institutions have embraced critical pathways as a strategy for reducing variations in care, decreasing resource utilization and cost, and improving healthcare quality. Nevertheless, evidence from prospective controlled trials to evaluate the effects of critical pathways in CAP is particularly scarce.

We designed this randomized trial to test the hypothesis that the use of a 3-step critical pathway would be as safe as and more effective than usual care in reducing the duration of intravenous antibiotic therapy and LOS in hospitalized patients with CAP.

## ***METHODS***

### **Study Design and Setting**

This prospective, randomized trial was conducted at two tertiary care hospitals in Barcelona, Spain, between May 1, 2005, and December 31, 2007: the IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge, a 900-bed university public hospital, and the SCIAS-Hospital de Barcelona, a 300-bed private hospital. The study was approved by the ethical committees of both institutions.

## **Patient Eligibility and Recruitment Process**

All immunocompetent patients aged 18 or over and diagnosed with community-acquired pneumonia in the emergency department (24 hours per day, 7 days per week) were screened for potential eligibility. Patients with neutropenia, HIV infection, transplantation, splenectomy, or use of immunosuppressive drugs were excluded. Community-acquired pneumonia was defined as the presence of a new infiltrate on chest radiograph plus one or more of the following: fever ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) or hypothermia ( $< 35.0^{\circ}\text{C}$ ), new cough with or without sputum production, pleuritic chest pain, dyspnea, or altered breath sounds on auscultation. The chest radiograph was interpreted by the infectious disease and pneumologist consultant and not specifically by a radiologist. Patients with community-acquired pneumonia were stratified into risk classes using the validated prediction rule, calculated according to the PSI scores, as described elsewhere (19). All patients in risk classes IV and V were considered for randomization. Patients in risk classes I, II, and III were also considered for randomization if they met one or more irrefutable criteria for admission: respiratory failure ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, saturation  $\leq 90\%$  using pulse oximetry, or both), unstable vital signs, lack of response to previous antibiotic therapy ( $\geq 48$  hours), inability to maintain oral intake, metastatic infection or concomitant unstable comorbid conditions necessitating hospitalization for treatment. Patients in risk class I, II, or III without any of these criteria were excluded. Moreover, patients were excluded if they met one or more of the following criteria: ICU admission from the emergency department, imminent death,



shock, complicated pleural effusion, pregnancy, aspiration pneumonia, and severe social problems.

## **Randomization**

Randomization was performed in computer-generated blocks of 10, with the randomization code held by the clinical epidemiologist in a sealed envelope. The randomization was stratified according to hospital sites. In the emergency department, patients who provided written informed consent and met the study criteria were randomized by the infectious disease consultant, who opened sealed, sequentially numbered opaque envelopes. To avoid potential biases, patients' attending physicians were divided into two groups: physicians who followed only the 3-step critical pathway and physicians who managed patients using conventional procedures. These groups were created on the basis of the length of hospital stay of patients with pneumonia who had been attended by these physicians during the last two years before to the present study. The clinical epidemiologist, blinded to the identity of the physician, formed two groups with similar length of hospital stay. Patients were randomly assigned to a 3-step critical pathway or to usual care. The 3-step guideline comprised (1) early mobilization, (2) early switch to oral antibiotic therapy and (3) hospital discharge. Early mobilization was defined as movement out of bed with change from horizontal to upright position for at least 20 min during the first 24 hours of hospitalization, with progressive movement each subsequent day during hospitalization, as described elsewhere (20). Patients were switched from intravenous to oral therapy when they

met the following criteria: ability to maintain oral intake; stable vital signs considered as temperature  $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ , respiratory rate  $\leq 24$  breaths per minute, systolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg without vasopressor support; absence of exacerbated comorbidities and/or septic metastatic lesions, and patient's clinical improvement. Criteria for hospital discharge were: meeting criteria for switching to oral antibiotic, basal mental status, and adequate oxygenation on room air ( $\text{PaO}_2 \geq 60$  mm Hg or pulse oximetry  $\geq 90\%$ ). For patients with chronic hypoxemia or chronic oxygen therapy,  $\text{PaO}_2$  or pulse oximetry measurement had to be at baseline. Criteria for switching to oral antibiotic therapy and hospital discharge could be met simultaneously or sequentially. All patients received detailed written information about their diagnosis of pneumonia and their treatment plan.

### **Study End Points**

The primary end point of the trial was the length of hospital stay. Secondary end points were the duration of intravenous antibiotic therapy, adverse drug reactions, need for hospital readmission and overall mortality within 30 days.

### **Follow-up and Outcomes Assessment**

Patients were visited each day by their attending physicians and by at least one of the investigators. The visit included assessment of vital signs and measurement of oxygen saturation by pulse oximetry. Only physicians assigned to the intervention arm received the intervention critical pathway. The intervention consisted of a printed checklist of 3-steps. The first step recorded early

mobilization; the second step listed all criteria for switching to oral antibiotics, and the third step listed all criteria for hospital discharge. The checklist was placed in the physician notes section of each patient's chart. The physician in charge of the patient was completed the checklist each day and, on the basis of the checklist criteria, decide whether to switch to oral antibiotics and whether to discharge the patient. The investigators recorded all the variables included in the primary and secondary end points. Otherwise, there were no additional interventions by, or formal consultations with, the study team. Empiric antibiotic therapy was administered in accordance with the hospital's guidelines, which recommended the administration of a  $\beta$ -lactam agent (ceftriaxone or amoxicillin-clavulanate) with or without a macrolide or fluoroquinolone. Combination therapy was recommended for patients with clinical suspicion of *Legionella* or an atypical pathogen, or in case of severe CAP in the absence of a demonstrative sputum Gram stain. Levofloxacin monotherapy was allowed for selected cases (i.e., patients with allergy to  $\beta$ -lactam agents and no prior quinolone use). All patients were seen at the outpatient clinic at day 30 after pneumonia diagnosis.

Length of hospital stay was measured from admission to emergency department until hospital discharge. Intravenous antibiotic therapy was measured from the initial dose to the last iv dose. Adverse drug reaction was established by the physicians who attended the patient and carefully analysed by the investigators (J.C., C.G-V., L.O., and J.M., in most cases). The investigators recorded hospital readmission for any reason within 30 days after episode. This information was abstracted from a specific search for hospital readmission in the admission

databases of both hospitals' and checked at the final 30 day-visit. Overall case-fatality rate was defined as death due to any cause <30 days after hospitalization.

Patients' satisfaction with their overall care for pneumonia was evaluated at the final 30-day visit in response to the question "How would you rate your overall care for this episode of pneumonia?", as previously reported (7). Responses were recorded on a scale of 1 to 5 from "very unsatisfactory" to "very satisfactory". Patients were considered satisfied if the response recorded was 4 or 5.

### **Microbiology**

Etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia was established as described elsewhere (21). Samples obtained per protocol consisted of two sets of blood cultures, a sputum sample when available, urine for detection of antigens, and paired acute and convalescent serum samples. Isolation of *Legionella* was attempted in sputum by the selective medium buffered charcoal yeast extract- $\alpha$ . *S. pneumoniae* antigen in urine was detected using a rapid immunochromatographic assay (Now<sup>TM</sup>, Binax, Portland). *L. pneumophila* serogroup 1 antigen in urine was detected using a commercial immunoenzymatic method (*Legionella* Urinary Antigen-Binax). Serological studies were performed by standard methods to determine antibodies against *L. pneumophila* and atypical agents.

### **Statistical Analysis**

On the basis of our own clinical experience, we estimated that we would need a total sample size of approximately 380 patients to achieve 82% power at a

5% significance level using 1-sided t-tests of means to detect a 1.5 day difference in length of stay between two treatment groups. After assuming *a priori* that up to 5% of patients would not be evaluable, we set the sample size target for randomization at approximately 200 patients per treatment group.

To assess differences in the frequency of outcomes in the two treatment groups, descriptive statistics were calculated for all variables. Categorical variables were compared in the 2 treatment groups using the Chi-Square or Fisher's exact test, overall and for each hospital, and continuous variables were compared using the Student's t-test. Percentage differences of each outcome and mean differences between the two groups, with corresponding 95% CIs, were also computed and presented. Univariate survival analysis was performed using Kaplan-Meier methods, with comparison of survival curves using the log-rank test. Separate survival curves were created for each treatment group. To rule out the effect of residual confounding, we also performed a multivariate analysis using the Cox proportional hazard model to estimate hazard ratios and 95% CIs. As covariates, the model included treatment group, hospital site, sex, age in three categories (18 to 49 years, 50 to 69 and 70 to 97 years), presence of comorbid conditions, and severity risk class also in three categories (I-III, IV and V class). This analysis was performed with data from the two hospitals combined and for each hospital separately. To formally explore any differences in results by hospital, we tested for an interaction between hospital site and treatment group in the fully adjusted adjusted Cox regression model mentioned earlier.

Data for the primary end point were analyzed on an intention-to-treat and per protocol basis. The intention-to treat analysis included all randomly assigned

patients. Since both analyses produced virtually the same results, only the intention-to-treat analysis is presented in detail. Secondary end points were analyzed per protocol. Statistical significance was established at the 0.05  $\alpha$  value. All reported *P* values are 2-sided.

### **Role of the Funding Source**

The sponsors had no role in the study design, collection, analysis or interpretation of data or in the decision to submit the manuscript for publication. Only the authors had full access to the data files for the study.

## **RESULTS**

We assessed 620 consecutive patients for eligibility of whom 215 patients were excluded (figure 1). A total of 401 patients were randomly assigned and included in an intention-to-treat analysis for the primary and the secondary end points. Of these, 200 followed the 3-step critical pathway and 201 received usual care. 23 patients were excluded after enrollment mainly because they don't have pneumonia. We analyzed the remaining 378 for the primary and secondary end points per protocol. The baseline characteristics of the patients in the two management groups were similar (Table 1) and did not differ significantly according to hospital site.

An etiologic diagnosis was established in 111 of 187 (59.4%) patients in the 3-step critical pathway group and in 109 of 191 (57.1%) patients in the usual care group who had pneumonia. The distribution of causative organisms did not differ between groups. *Streptococcus pneumoniae* (85 patients in the 3-step critical

pathway group vs. 79 in the usual care group) and *Legionella pneumophila* (12 vs. 17 respectively) were the most frequently isolated pathogens, followed by *Haemophilus influenzae* (10 patients in the 3-step critical pathway group vs. 10 in the usual care group) and by atypical agents (3 vs. 4).

Most patients were initially treated with combination therapy (112 patients in the 3-step critical pathway group vs. 111 in the usual care group). The regimens most frequently prescribed were  $\beta$ -lactam plus levofloxacin (65 patients in the 3-step clinical pathway group vs 61 in the usual care group) and  $\beta$ -lactam plus macrolide (47 vs 49, respectively). A single antimicrobial agent was prescribed in 88 patients in the 3-step critical pathway group and 90 patients in the usual care group. In case of monotherapy, the antibiotics most frequently prescribed were  $\beta$ -lactams (mainly ceftriaxone, in 39 patients in the 3-step critical pathway group vs 32 in the usual care group, and amoxicillin-clavulanate, 18 vs 20 respectively) and levofloxacin (24 vs 34). No differences were found regarding the median [range] time to institution of initial antibiotic therapy (door-to-needle time) between groups (3.30 [1-13] vs. 4.0 [1-20],  $p=0.450$ ). Concordance of therapy could be determined in 220 patients (111 and 109 respectively). Only two patients received inappropriate initial empirical antibiotic therapy: both had been included in the 3-step critical pathway group and the cause of pneumonia was *L. pneumophila*.

The mean (SD) length of hospital stay was 5.1 (4.0) days in the 3-step critical pathway group vs. 8.6 (9.4) in the usual care group ( $p<0.0001$ ). Equivalent results were obtained in the per protocol analysis. To minimize the effect of potential confounding by patients' characteristics, we also performed a multivariate

analysis adjusting for hospital site, sex, age, presence of comorbid conditions, and PSI score (table 3). No statistically significant differences in the primary end point by hospital site were observed ( $P=0.9$  for the interaction term between treatment group and hospital site in the fully adjusted Cox regression model). The length of intravenous antibiotic therapy and the length of hospital stay are detailed in table 2. In the intention-to-treat analysis, the mean (SD) length of intravenous antibiotic therapy was 2.9 (2.4) days in the 3-step critical pathway group vs. 5.7 (7.6) days in the usual care group ( $p<0.0001$ ).

Early mobilization was not performed in eight patients in the 3-step critical pathway group. Six of these patients felt too ill to be mobilized, and two had severely altered mental status. As shown in table 2, adverse drug reactions, specifically phlebitis, were more frequent in usual care than in the 3-step critical pathway group. There were no differences between groups regarding the development of in-hospital complications and overall case-fatality rate. In the per protocol analysis, the results were equivalent. Causes of death were respiratory failure (3 patients) and multiorgan failure (1) in the 3-step critical pathway group, and cancer (1) and sudden death (1) in the usual care group. Similar numbers of patients required readmission (<30 days) in the two groups: 18 of 200 in the 3-step critical pathway group (9.0%) and 15 of 201 (7.5%) in the usual care group. In the 3-step critical pathway group, the reasons for readmission were as follows: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (7 patients), cancer (2 patients), empyema (2 patients), uncomplicated respiratory tract infection (2 patients), cerebrovascular disease (1 patient), retinal detachment (1 patient), cholecystitis (1 patient), uncomplicated pleural effusion (1 patient) and pneumonia



(1 patient). In the usual care group the reasons for subsequent hospitalization were as follows: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (5 patients), exacerbation of congestive cardiac failure (3 patients), empyema (1 patient), ascites (1 patient), hepatic encephalopathy (1 patient), epilepsy (1 patient), dysphagia (1 patient), pneumonia (1 patient) and abdominal wall hernia (1 patient).

At the 30-day visit, data for the analysis of patients' satisfaction were available for 186 patients of 200 in the 3-step critical pathway group and for 174 patients of 201 in the usual care group. There were no differences between groups in the patients' satisfaction report (table 2).

## **COMMENT**

In this randomized trial, we found that a 3-step critical pathway reduced the duration of LOS and intravenous antibiotic therapy compared with usual care, without compromising patient outcomes. This critical pathway comprises a checklist of three steps (early mobilization, early switch to oral antibiotic therapy and hospital discharge) that is easy to follow up at the patient's bedside.

In agreement with a previous study (20), early mobilization proved to be a simple and effective therapeutic intervention in patients with CAP. Mundy et al performed a prospective, randomized study with 458 patients admitted to three hospitals for CAP. Patients were randomized to intervention (sitting out of bed or ambulating for at least 20 min during the first 24 h of hospitalization) or usual care management. Patients were similar in age, gender, disease severity, door-to-drug delivery time, and duration of intravenous antibiotic therapy. Early mobilization reduced LOS by one day (5.8 vs. 6.9) without increasing the risk of adverse

outcomes or posthospitalization resource utilization. As a plausible explanation of the benefit of early mobilization, these investigators hypothesized that mobilizing patients may improve aeration and/or blood flow redistribution with optimized drug delivery to the site of injury, reducing the risk of aspiration and maintaining functional health status.

In the past, many patients with CAP were treated in hospital with intravenous therapy for approximately seven days to obtain a good clinical outcome. Our results also concur with previous studies (13-15, 22) in finding that an early switch from intravenous to oral therapy may be useful in reducing the duration of LOS, without any negative effect on outcome. Ramirez et al. (13) performed a prospective observational study of 200 consecutive patients with CAP to determine the proportion of patients who can be safely treated with early switch to oral antibiotics and to early discharge. Early switch to oral antibiotics was performed in 67% of patients; clinical failure was documented in only one patient, and early switch and early discharge were safely performed in 44%. The authors concluded that a significant proportion of hospitalized patients with CAP could be treated with early switch and early discharge without any effect on outcome. In a multicentre open label clinical trial at two university medical centres and five teaching hospitals in The Netherlands (15), patients with severe CAP were randomized to receive three days' treatment with intravenous antibiotics followed, by oral antibiotics when clinically stable or to receive a standard regimen of seven days of intravenous treatment followed by additional treatment at the discretion of the treating doctor. Duration of intravenous treatment and LOS were reduced in the intervention group, by a mean of 3.4 days and 1.9 days respectively. This study

also provides evidence that the early switch is safe. In fact, one study documented that early switch in patients with CAP is safe even in case of bacteremia caused by *S. pneumoniae* (14). Finally, in a 12-month intervention study of general medical wards Mertz et al. (22) recently reported that a checklist with bedside criteria for switching to oral antibiotics in a general population of unselected hospitalized patients could shorten the duration of intravenous therapy without any negative effect on treatment outcome. The criteria were successfully applied to all patients, regardless of indication, type of infection, underlying disease or group of antibiotics being used. In contrast, some years ago, Rhew and colleagues' (16) performed a meta-analysis to evaluate the effectiveness of early switch and early discharge strategies that had been reported in patients with community-acquired pneumonia. After the analysis of nine studies, they did not observe a significant decrease in mean LOS. However, on excluding the two studies in which the recommended LOS was longer than the control LOS, the mean change was reduced by 3 days without any change in outcome.

One of the main findings of our study is that the use of the 3-step critical pathway reduced the LOS by more than two days. The large variations in LOS for patients hospitalized with CAP suggested that this illness could be managed more efficiently. Although there are many factors related with a prolonged LOS (9, 12), the criteria of our 3-step critical pathway are able to reduce it. Our results contrast with two prospective, randomized studies designed to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and LOS with the implementation of a management strategy (23, 24) which did not achieve a significant reduction in LOS. However, there are significant differences between the studies. First, our study included more

strategies for reducing LOS such as early mobilization. Second, in the study by Fine et al. only 40% of eligible patients with pneumonia were enrolled in the trial, which limits the generalizability of the study's findings. Third, to minimize the effect of personal physician practice in the control group, in our study the groups were performed on the basis of the length of hospital stay of patients with pneumonia who had been attended by the same physicians during the last two years before our study. Fourth, severely ill patients were excluded from the study conducted by Stone (24); furthermore, in that study, the effects of the empiric therapy and discharge guideline components were not separated.

In an era of cost containment and resource constraints in many health care systems, adequate resource allocation and cost-effective health care delivery are of paramount importance (25). Critical pathways are management strategies that define the essential steps of complex processes (26). Consequently, these strategies may improve the quality and/or reduce the cost of the process. However, for the general acceptance of the critical pathway, the effectiveness and safety of these "care paths" should be prospectively evaluated by randomized controlled trials. Our study demonstrates the effectiveness and safety of our 3-step critical pathway. The LOS is by far the major component of the costs produced by CAP (5,6). The median daily cost of hospitalization for CAP reported some years ago in the United States (5) was \$836, including \$491 (59%) for room and \$345 (41%) for non-room costs. A projected mean saving of \$680 was associated with a one-day reduction in LOS. Therefore, our finding that the 3-step critical pathway reduced the duration of LOS by more than two days compared with usual care may have significant economic implications.

Although it is assumed that longer hospitalization may lead to better outcomes, our study shows that the use of the 3-step critical pathway may prevent certain in-hospital complications such as phlebitis, due to shorter length of intravenous treatment. We found no differences between groups in terms of overall case-fatality rate. In our 3-step critical pathway, the decision to discharge from hospital was based on objective criteria reflecting that the patient was medically stable. It seems reasonable to expect that once patients achieve medical stability they can be safely discharged. In fact, a previous study reported that once stability was achieved, clinical deterioration occurred in less than 1% of cases (27). In other prospective observational analysis (28) including 680 patients that instability on discharge was associated with adverse clinical outcomes, and recommended that critical pathways should include objective criteria for judging stability on discharge to ensure that efforts to shorten LOS do not jeopardize patients' safety. In our study, 9% of patients who were assigned to the 3-step critical pathway required rehospitalization, a figure that is lower than that reported by other authors (12%) (29). As previously reported (29), the majority of rehospitalizations were comorbidity-related. Significantly, we did not find differences between groups in patients' reported satisfaction. The percentage of patients satisfied with care was high and close to the figure previously found (7).

Our study has several strengths. Remarkably, our study is a randomized study, with a large number of patients and not restricted to a specific microbiologic etiology. The methods used to perform the study avoid potential biases due to the personal practices of attending physicians. However, several limitations should be noted. First, the nature of the 3-step critical pathway precluded blinding the treating

physicians to patient treatment assignments. Second, it is possible that the practices of the control group's physician's may have been influenced by interactions with physicians in the intervention group during the course of the study; however, these interactions would probably have reduced LOS in the control group. Third, the mortality rate in our patients is low due to the inclusion and exclusion criteria used, and probably decreased the power to detect differences in mortality between groups.

In conclusion, a 3-step critical pathway for the management of hospitalized adults with CAP achieves clinical outcomes that are similar to those of usual care, and significantly reduces the duration of antibiotic intravenous therapy and LOS. This strategy should be considered as the standard of care for selected immunocompetent patients with CAP.

## **References**

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72.
2. Niederman MS. Community-acquired pneumonia: the U.S. perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 179-188.
3. American Thoracic Society. Trends in pneumonia and influenza morbidity and mortality. 2007. American Lung Association website. [www.lungusa.org/site/data](http://www.lungusa.org/site/data) and statistics.

4. European Respiratory Society/European Lung Foundation. Pneumonia. In: European Respiratory Society/European Lung Foundation. European Lung White Book. Sheffield, UK: 2003: 55-65.
5. Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000; 109:378-85.
6. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 23: 610-616.
7. Carratalà J, Fernández-Sabé 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; 142:165-172.
8. McCormick D, Fine MJ, Coley CM, et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? *Am J Med* 1999; 107:5-12.
9. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 322-329.
10. Menéndez R, Cremades MJ, Martínez-Moragón E, Soler JJ, Reyes S, Perpiñá M. Duration of length of stay in pneumonia: influence of clinical factors and hospital type. *Eur Respir J* 2003; 22: 643-648.
11. Huang JQ, Hooper PM, Marrie TJ. Factors associated with length of stay in hospital for suspected community-acquired pneumonia. *Can Respir J* 2006; 13: 317-324.

12. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, et al. [Factors associated with prolonged hospital stay in community-acquired pneumonia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 160-164.
13. Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge. A prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2449-2454.
14. Ramírez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 848-850.
15. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333: 1193.
16. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 722-727.
17. Everey NR, Hochman J, Becker R, Kopecky S, Cannon CP. Critical pathways. A review. *Circulation* 2000; 101: 461-465.
18. Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med* 1995; 123: 941-948.
19. 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;336:243-250.



20. Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124:883-889.
21. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164 (5) 502-508.
22. Mertz D, Koller M, Haller P, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *JAC* 2009; 64 (1): 188-199.
23. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003;115:343-351.
24. Stone RA, Mor MK, Lave JR, Hough LJ, Fine MJ. Implementation of an inpatient management and discharge strategy for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Manag Care* 2005;11:491-499.
25. Vergis EN, Yu VL. New directions for future studies of community-acquired pneumonia: optimizing impact on patient care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 847-851.
26. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283:749-755.
27. 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;279:1452-1457.

28. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002;162:1278-1284.
29. Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:550-556.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	3-step critical pathway group (n=200)	Usual care group (n=201)
<b>Sex (%)</b>		
Male	132 (66.0)	129 (64.2)
Female	68 (34.0)	72 (35.8)
<b>Hospital (%)</b>		
IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge	130 (65.0)	131 (65.2)
SCIAS-Hospital de Barcelona	70 (35.0)	70 (34.8)
<b>Age (years)</b>		
Mean ± standard deviation	71.5 ± 14.0	69.7 ± 15.1
<b>Age group: (%)</b>		
18 - 49 (%)	19 (9.5)	20 (10.0)
50 - 69 (%)	43 (21.5)	63 (31.3)
70 - 97 (%)	138 (69.0)	118 (58.7)
<b>Alcohol consumption (% &gt;80 g/day)</b>	28 (14.8)	40 (20.6)
Unknown	11	7
<b>Tobacco smoking (% currently)</b>	38 (20.0)	48 (24.6)
Unknown	10	6
<b>Influenza vaccine (season) (%)</b>	113 (62.4)	102 (55.4)
Unknown	19	17
<b>Pneumococcal vaccine (5 years) (%)</b>	36 (20.6)	48 (27.1)
Unknown	25	24
<b>Comorbid conditions (%)</b>	166 (83.0)	169 (84.1)
<b>Oxygen saturation with room air*</b>		
Mean ± standard deviation	90.6 ± 6.1	90.8 ± 5.4
<b>Multilobar pneumonia (%)</b>	50 (25.0)	46 (22.9)
<b>Severity risk class (%)</b>		

	I, II, III	77 (38.5)	76 (37.8)
	IV	88 (44.0)	92 (45.8)
	V	35 (17.5)	33 (16.4)
<b>Pneumonia Severity Index (PSI) score</b>			
	Mean ± standard deviation	100.5 ± 32.5	101.1 ± 31.5
<hr/>			
<b>* Not applicable to 19 patients in the 3-step critical pathway group and</b>			
<b>17 in the usual care group</b>			

Table 2. Outcomes for Study Patients by Treatment Group

Event	3-step critical Pathway group n=200 (%)	Usual care group n=201 (%)	Difference (95% CI)*	P value†
<b>Primary endpoint</b>				
<b>Length of hospital stay‡</b>				
Mean ± standard deviation (days)	5.1 ± 4.0	8.6 ± 9.4	-3.5 (-4.9, -2.0)	<0.001
Median (days)	3.9	6.0	-2.1 (-2.7, -1.7)	
IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge				
Mean ± standard deviation (days)	5.1 ± 3.9	9.0 ± 11.1	-3.9 (-6.0, -1.9)	<0.001
Median (days)	4.0	6.0	-2.0 (-2.7, -1.3)	
SCIAS-Hospital de Barcelona				
Mean ± standard deviation (days)	5.2 ± 4.2	7.7 ± 5.0	-2.5 (-4.1, -1.0)	<0.001
Median (days)	3.7	6.3	-2.4 (-3.2, -1.7)	

## Secondary endpoints

### Length of intravenous antibiotic therapy‡

Mean ± standard deviation (days)	2.9 ± 2.4	5.7 ± 7.6	-2.8 (-3.9, -1.7)	<0.001
Median (days)	2.0	4.0	-2.0 (-2.0, -1.0)	
<b>Adverse drug reactions (%)</b>	9 (4.5)	32 (15.9)	-11.4 (-17.2, -5.6)	<0.001
Phlebitis	8 (4.0)	21 (10.4)	-6.4 (-11.5, -1.4)	0.02
Skin rash	0 (0)	2 (1.0)	-1.0 (-2.4, 0.4)	0.50
Vomiting-Diarrhea	0 (0)	4 (2.0)	-2.0 (-3.9, -0.1)	0.12
Allergy	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (-1.4, 1.4)	1.00
Transaminitis	0 (0)	3 (1.5)	-1.5 (-3.2, 0.2)	0.25
<b>Medical complications (%)</b>	40 (20.0)	49 (24.4)	-4.4 (-12.6, 3.8)	0.34
Empyema	3 (1.5)	6 (3.0)	-1.5 (-4.4, 1.4)	0.50
Cardiac	8 (4.0)	16 (8.0)	-4.0 (-8.6, 0.7)	0.14
complication				
Respiratory complication	15 (7.5)	8 (4.0)	3.5 (-1.0, 8.1)	0.14
Acute confusion	7 (3.5)	8 (4.0)	-0.5 (-4.2, 3.2)	1.00

Renal failure	7 (3.5)	8 (4.0)	-0.5 (-4.2 , 3.2)	1.00
Nosocomial infection	2 (1.0)	3 (1.5)	-0.5 (-2.7 , 1.7)	1.00
Metabolic diseases	3 (1.5)	9 (4.5)	-3.0 (-6.3 , 0.3)	0.14
Shock	2 (1.0)	3 (1.5)	-0.5 (-2.7 , 1.7)	1.00
<b>Subsequent hospital admission (&lt;30 days) (%)‡</b>	18 (9.1)	15 (7.5)	1.6 (-3.8 , 7.1)	0.59
<b>Overall case-fatality rate (&lt;30 days) (%)</b>	4 (2.0)	2 (1.0)	1.0 (-1.4 , 3.4)	0.45
<b>Patients' satisfaction score ≥ 4 (mean ± standard deviation)‡</b>	176 (96.7)	164 (95.3)	1.4 (-2.7 , 5.4)	0.6
Unknown	14	27		

---

\* Values are percentage points. † Categorical variables were compared using Fisher's exact test, and continuous variable using the Student's t-test. ‡Excluding 4 deaths in the 3-step critical pathway group and 2 in the usual care group.



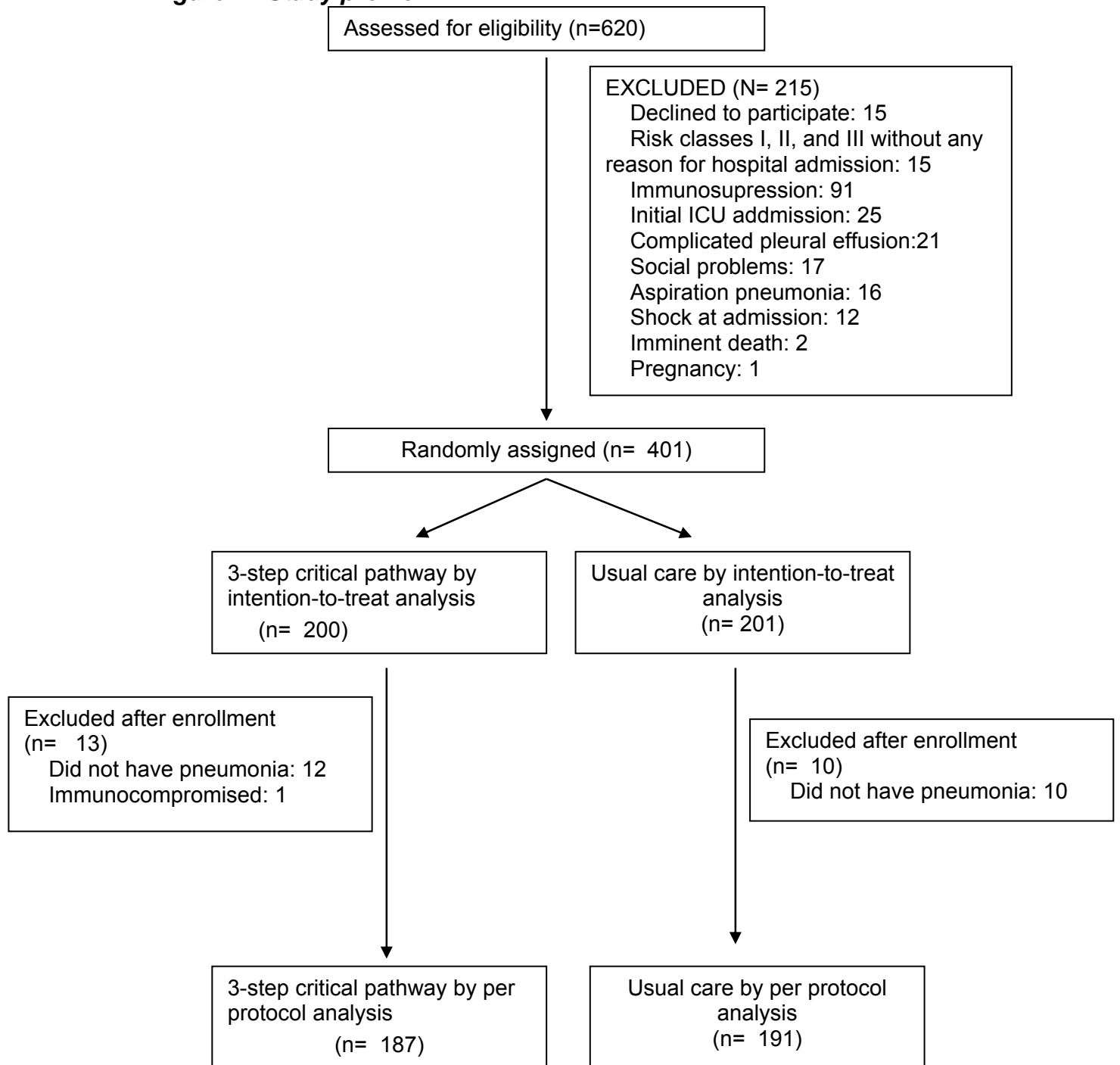


**Table 3. Multivariate Cox regression model for length of hospital stay**

	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Treatment group</b>		
Usual care group	1.0	-
3-step critical pathway group	<b>1.92</b>	<b>(1.56-2.37)</b>
<b>Sex</b>		
Male	1.0	-
Female	1.04	(0.84-1.28)
<b>Hospital</b>		
SCIAS-Hospital de Barcelona	1.0	-
IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge	1.01	(0.82-1.26)
<b>Age group</b>		
18 – 49	1.0	-
50 – 69	0.76	(0.52-1.11)
70 – 97	0.81	(0.55-1.19)
<b>Comorbid conditions</b>		
No	1.0	-
Yes	1.08	(0.81-1.44)
<b>Severity risk class</b>		
I, II, III	1.0	-
IV	<b>0.77</b>	<b>(0.60-0.98)</b>
V	<b>0.51</b>	<b>(0.37-0.70)</b>

The model included treatment group, sex, hospital site, age in 3 categories, presence of comorbid conditions and severity risk class in 3 categories.

**Figure 1. Study profile**



## **6.2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD RECURRENTE. AGENTES ETIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

- Incidencia de la neumonía recurrente.
- Características de los pacientes con neumonía recurrente.
- Etiología de la neumonía recurrente.
- Factores asociados a la neumonía recurrente.

### **Etiology and risk factors of recurrent community-acquired pneumonia.**

C. Garcia-Vidal, J. Carratalà, N. Fernández-Sabé, J. Dorca, R. Verdager, F.

Manresa, F. Gudiol.

*Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15: 1033-1038.



# Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia

C. Garcia-Vidal<sup>1</sup>, J. Carratalà<sup>1</sup>, N. Fernández-Sabé<sup>1</sup>, J. Dorca<sup>2</sup>, R. Verdagué<sup>3</sup>, F. Manresa<sup>2</sup> and F. Gudiol<sup>1</sup>

1) Infectious Disease, 2) Respiratory Medicine and 3) Microbiology Services, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-Hospital Universitari de Bellvitge (IDIBELL), University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

## Abstract

Recurrent community-acquired pneumonia (CAP) requiring hospitalization is a matter of particular concern. However, current information on its prevalence, aetiology and risk factors is lacking. To address these issues, we performed an observational analysis of a prospective cohort of hospitalized adults with CAP. Recurrence was defined as two or more episodes of CAP 1 month apart within 3 years. Patients with severe immunosuppression or local predisposing factors were excluded. Of the 1556 patients, 146 (9.4%) had recurrent CAP. The most frequent causative organism was *Streptococcus pneumoniae*, both in patients with recurrent CAP and in those without recurrence. *Haemophilus influenzae*, other Gram-negative bacilli and aspiration pneumonia were more frequent among patients with recurrent CAP, whereas *Legionella pneumophila* was rarely identified in this group. Independent factors associated with recurrent CAP were greater age, lack of pneumococcal vaccination, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and corticosteroid therapy. In a sub-analysis of 389 episodes of pneumococcal pneumonia, the only independent risk factor for recurrence was lack of pneumococcal vaccination. Recurrence of CAP is not a rare clinical problem and it occurs mainly in the elderly, patients with COPD, and those receiving corticosteroids. Our study provides support for recommending pneumococcal vaccination for adults at risk of pneumonia, including those with a first episode of CAP.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, community-acquired pneumonia, pneumococcal pneumonia, pneumococcal vaccination, recurrence

**Original Submission:** 29 November 2008; **Revised Submission:** 4 February 2009; **Accepted:** 5 February 2009

Editor: M. Paul

**Article published online:** 10 August 2009

*Clin Microbiol Infect* 2009; **15**: 1033–1038

Corresponding author and reprint requests: J. Carratalà, Infectious Disease Service, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain  
E-mail: jcarratala@ub.edu

## Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common infections [1]. More than four million adults per year in the USA present with CAP, and at least 20% of these will need hospitalization. This represents a substantial societal burden in terms of mortality, morbidity and economic cost [2]. The average cost of an episode of CAP in the USA in a hospitalized patient has been estimated as \$6000–7000 [3]. While most patients experience a single episode of CAP, some have recurrent episodes; in fact, Osler regarded recurrence in pneumonia as more common than in any other acute infectious disease. In the pre-antibiotic era, the incidence established for recurrent CAP ranged between 13.6% and 22% of episodes. Nevertheless, since the introduction of anti-

biotics and vaccination, recurrent CAP has received scant attention [4–6].

Clinicians are well aware that aging, cigarette smoking, heavy alcohol intake, and conditions such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) predispose to CAP development [7]. Furthermore, local pulmonary disorders, conditions predisposing to aspiration, and innate or acquired immunodeficiency are well-known causes of recurrent pneumonia [8–10]. This prospective study was designed to determine the prevalence and aetiology of recurrent CAP, and the risk factors for recurrence, in a large cohort of hospitalized adults who were not severely immunosuppressed and who did not have local predisposing factors.

## Methods

### Setting, patients, and study design

The study was carried out in a 900-bed university hospital for adults in Barcelona, which serves an area of 1 100 000 inhabitants and admits approximately 24 000 patients per



year. In Catalonia, a region in the northeast of Spain with a population of approximately seven million people, 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine is recommended for people aged  $\geq 65$  years and in younger persons with medical conditions that place them at increased risk.

From 1995, all patients with CAP requiring hospitalization have been prospectively recorded at our institution, and have been the subject of previous studies [11–15]. In the present investigation, all non-severely immunosuppressed adults hospitalized with CAP from January 1, 1995 through December 31, 2005 were analysed. Patients with neutropenia, immunoglobulin deficiencies, HIV infection, and those who underwent transplantation or splenectomy, as well as those who were receiving immunosuppressant treatment and/or high-dose corticosteroids ( $>20$  mg/day of prednisone or its equivalent) were not included. Cases in which the time elapsed since the initial diagnosis of pneumonia to the current study was less than 3 years were not included. Patients who died ( $\leq 30$  days after hospitalization) and those who had a new episode of CAP requiring hospitalization  $< 1$  month or  $> 3$  years after the first episode were excluded. We also excluded patients with local predisposing factors, including bronchial stenosis or compression, bronchiectasis, or endoluminal lesions such as foreign bodies or malignancy.

Patients who received a diagnosis of CAP were divided into two groups: patients who experienced two or more episodes of pneumonia within a 3-year interval separated by an asymptomatic period of at least 1-month, and those who did not have any recurrence requiring a new admission in the study hospital within 3 years of pneumonia diagnosis. These groups are referred to as recurrent pneumonia and non-recurrent pneumonia, respectively. This prospective, longitudinal and observational study was approved by the Ethics Committee of our institution.

#### Clinical evaluation and follow-up

At the initial visit, before empirical antibiotic therapy was started, the clinical history and the results of complete physical examination were recorded. Two sets of blood samples were obtained and cultured and, when available, a sputum sample was evaluated by use of Gram staining and culture. Urinary antigen detection tests for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* were performed if indicated by the attending physician. Paired serum samples during the acute and convalescent phases of infection (separated by a 3–8 week interval) were also obtained for serological studies.

Antibiotic therapy was administered according to the hospital guidelines, which recommended the administration of a  $\beta$ -lactam (ceftriaxone or amoxicillin-clavulanate) with or without a macrolide or a fluoroquinolone. Combination

therapy was recommended for patients with clinical suspicion of *Legionella* or an atypical pathogen, or in the absence of a demonstrative sputum Gram stain. Levofloxacin monotherapy was allowed for selected cases. Concordance of antibiotic therapy was examined for all cases with an aetiological diagnosis, according to susceptibility test criteria for classical respiratory pathogens.

Patients were seen daily during their hospital stay by one or more of the investigators, who provided medical advice when requested and recorded demographic characteristics, underlying disease, clinical features, vaccination status, causative agents, therapy, and outcomes. A long-term follow-up visit took place 1 month after discharge. Pneumococcal vaccination was then offered to all unvaccinated patients.

#### Definitions

Community-acquired pneumonia was defined as the presence of a new infiltrate on a chest radiograph plus one or more of the following: fever (temperature  $\geq 38.0^\circ\text{C}$ ) or hypothermia (temperature  $< 35.0^\circ\text{C}$ ), new cough with or without sputum production, pleuritic chest pain, dyspnea, and altered breath sounds on auscultation. Tobacco abuse was recorded when a patient had smoked more than ten cigarettes per day for at least 1 year preceding the study, as was alcohol consumption when a patient had consumed more than 80 g of alcohol daily for at least 1 year preceding the study.

#### Vaccination status

Vaccination status was assessed from interview with the patients or their relatives and review of hospital and personal health records (vaccination card). A patient was considered to have been pneumococcal-vaccinated if 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine had been administered in the 5 years before admission, as documented in the records of the hospital and primary healthcare centre. A patient was considered to be influenza-vaccinated if influenza vaccine had been administered during the year prior to admission.

#### Microbiological studies

The investigation of pathogens in blood, normally sterile fluids, sputum and other samples, was performed by standard microbiological procedures. *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine was detected by using a rapid immunochromatographic assay (NOW assay; Binax Inc, Portland, Maine, USA). *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine was detected by an immunochromatographic method (NOW *Legionella* Urinary Antigen Test; Binax Inc). Standard serological methods were used to determine antibodies against the



following pathogens: *Mycoplasma pneumoniae* (indirect agglutination), *Chlamydomphila psittaci* (immunofluorescence [IF]), *Chlamydomphila pneumoniae* (micro-IF), *Coxiella burnetii* (IF), *L. pneumophila* (serogroups 1–6) (enzyme immuno assay [EIA]), respiratory syncytial virus (EIA), parainfluenza 3 virus (EIA), and influenza A virus (EIA).

#### Aetiological diagnosis

An aetiological diagnosis was considered definitive in the following situations: isolation of a respiratory pathogen in a usually sterile specimen, isolation of *L. pneumophila* in sputum, detection of *L. pneumophila* serogroup 1 or pneumococcal antigen in urine, four-fold increase in the antibody titre, or seroconversion, for atypical pathogens. An aetiological diagnosis was considered presumptive when a predominant microorganism was isolated from a purulent sample (presence of >25 polymorphonuclear leukocytes and <ten squamous cells per low-power field [original magnification  $\times 10$ ]) with compatible Gram stain findings [11]. Presumptive aspiration pneumonia was diagnosed on a clinical and radiological basis in patients who had risk factors such as compromised consciousness, altered gag reflex, dysphagia, severe periodontal disease, putrid sputum, and radiographic evidence of involvement of a dependent pulmonary segment or necrotizing pneumonia. Cases that did not meet any of the above criteria were considered pneumonias of unknown aetiology.

#### Statistical analysis

To detect significant differences between groups (non-recurrent pneumonia and recurrent pneumonia), we used the chi-square or Fisher exact test for categorical variables, and the Student's *t* test or the Mann–Whitney *U* test for continuous variables, when appropriate. The multivariate analysis of factors potentially associated with recurrent pneumonia included all the significant variables identified in the univariate analysis considered to be clinically relevant. We used the step-wise logistic-regression model of the SPSS software package (SPSS, version 13.5; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Statistical significance was established at  $\alpha = 0.05$ . All reported *p* values are 2-tailed.

## Results

During the study period, 2017 consecutive adults with pneumonia were hospitalized. Of these, 169 (8.4%) died after the first episode of CAP, 140 (5.4%) had local predisposing factors, 127 (6.9%) had immunosuppression, and 25 (1.2%) had a recurrence in the first month or more than 3 years after

the first episode. All these patients were excluded. Of the 1556 patients finally included, 146 (9.4%) had recurrent CAP. Eighty-one patients had one episode of recurrence, 53 two episodes, 11 three, and one patient four episodes of recurrence, giving a total of 224 episodes of pneumonia. Most recurrences (60.4%) occurred within the first year. A total of 1410 patients had no recurrence requiring a new admission to the study hospital within 3 years of pneumonia diagnosis.

Clinical features of the patients according to the study group (recurrent pneumonia and non-recurrent pneumonia) are shown in Table 1. When the two groups are compared it can be seen that patients with recurrent pneumonia were significantly older, more frequently had COPD, and had more commonly received corticosteroid therapy (at a lower dosage than that requiring exclusion from the investigation). Recurrence was more frequently observed among patients in whom the first episode of CAP was classified into high severity risk classes (IV–V) rather than into low severity risk classes. Lack of pneumococcal vaccination was more common in patients with recurrent pneumonia, whereas the rate of influenza vaccination was higher in this group.

A total of 740 (47.6%) of the 1556 patients had not received pneumococcal vaccination in the 5 years before admission. The mean age of unvaccinated patients was 62.11 ( $\pm 19.3$ ) years and 520 (70.3%) of them had underlying

TABLE 1. Patient characteristics

Characteristic	Recurrent pneumonia (n = 146)		Non-recurrent pneumonia (n = 1410)		p
	No.	%	No.	%	
<b>Demographics</b>					
Age, years (mean, SD)	70.96 $\pm$ 13.824		65.03 $\pm$ 16.573		<0.001
Older than 65 years	111	76.0	812	57.6	<0.001
Male, sex	106	72.6	961	68.2	0.348
<b>Vaccination status</b>					
Influenza vaccination	79	54.1	550	39.0	<0.001
Pneumococcal vaccination	58	39.7	758	53.6	0.007
Tobacco abuse	28	19.2	378	26.8	0.071
Heavy alcohol consumption	18	12.3	245	17.4	0.161
<b>Underlying disease</b>					
COPD <sup>a</sup>	134	91.8	1008	71.5	<0.001
Diabetes mellitus	56	38.4	354	25.1	<0.001
Cancer	26	17.8	239	16.9	0.640
Cerebrovascular disease	17	11.6	108	7.6	0.072
Chronic heart disease	7	4.8	45	3.2	0.248
Chronic renal disease	43	29.5	324	23.0	0.079
Chronic liver disease	5	3.4	45	3.2	0.782
Dementia	9	6.2	74	5.2	0.551
Others	9	6.2	51	3.6	0.102
Corticosteroids ( $\leq 20$ mg/day)	27	18.5	202	14.3	0.178
High risk pneumonia <sup>b</sup>	16	11.0	71	5.0	0.007
	91	62.3	732	51.9	0.014

<sup>a</sup>COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

<sup>b</sup>Pneumonia severity index, >90 points (i.e., risk classes IV and V).



diseases. According to current guidelines, 652 (88.1%) of the 740 unvaccinated patients had one or more criteria for vaccination. Regarding the 88 unvaccinated patients with recurrent CAP, 64 (72.7%) of them had criteria for vaccination at the time of the first episode of CAP.

An aetiological diagnosis was established in 689 (48.8%) patients with a single episode of CAP and in 125 (55.8%) of 224 episodes of recurrent pneumonia. As shown in Table 2, the most frequent causative organism was *S. pneumoniae* in both groups. *Haemophilus influenzae*, aspiration pneumonia, and Gram-negative bacilli were more frequently documented as causative organisms in patients with recurrent pneumonia, whereas *L. pneumophila* was only rarely identified in this group. No significant differences were observed as regards atypical agents and pneumonia of unknown aetiology. The overall incidence of bacteraemia was similar in both groups (10.9% vs. 9.1%, respectively).

No significant differences were found regarding the mean  $\pm$  SD time to institution of initial antibiotic therapy (door-to-needle time) between groups ( $5.89 \pm 3.35$  vs.  $5.08 \pm 2.09$  h;  $p$  0.339). Concordance of antibiotic therapy could be determined in 675 CAP episodes. The percentage of patients receiving discordant empirical antibiotic therapy was similar in both groups (4.4% vs. 4.9%;  $p$  0.775).

Table 3 summarizes the results of the univariate and multivariate analyses of factors potentially associated with recurrent pneumonia. After adjustment, the only variables independently associated with recurrent pneumonia in the multivariate analysis were age over 65 years, lack of pneumococcal vaccination, COPD, and corticosteroid therapy. In a

**TABLE 3.** Risk factors associated with recurrent pneumonia by univariate and multivariate analyses

	Univariate analysis Odds ratio (95% CI)	Multivariate analysis Odds ratio (95% CI)
Age >65 years	2.352 (1.579–3.504)	2.182 (1.370–3.475)
Male sex	1.197 (0.846–1.694)	0.762 (0.499–1.164)
Lack of pneumococcal vaccination	1.634 (1.148–2.325)	1.909 (1.302–2.798)
Lack of influenza vaccination	2.000 (1.391–2.876)	2.379 (0.991–2.268)
COPD	1.922 (1.344–2.748)	1.534 (1.021–2.303)
Corticosteroid therapy ( $\leq 20$ mg/day)	2.323 (1.312–4.115)	1.971 (1.047–3.713)

CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

**TABLE 4.** Risk factors associated with recurrent pneumococcal pneumonia by univariate and multivariate analyses

	Odds ratio (95% CI) Univariate analysis	Odds ratio (95% CI) Multivariate analysis
Age >65 years	2.003 (0.955–4.200)	1.444 (0.678–3.073)
Male sex	0.489 (0.227–1.053)	0.485 (0.221–1.067)
Lack of pneumococcal vaccination	3.193 (1.625–6.272)	2.671 (1.404–5.083)
Lack of influenza vaccination	1.850 (0.954–3.586)	1.973 (0.979–3.978)
COPD	1.550 (0.798–3.012)	1.434 (0.733–2.805)

CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

subanalysis of the 389 episodes of pneumococcal pneumonia (Table 4), the only independent risk factor for recurrence was lack of pneumococcal vaccination (OR 2.671 [95% CI 1.404–5.083]).

**TABLE 2.** Aetiology in 1634 episodes of community-acquired pneumonia

Aetiology	Recurrent pneumonia (n = 224 episodes)				Non-recurrent pneumonia (n = 1410 episodes)				p
	Presumptive diagnosis	Definitive diagnosis	Total no.	% <sup>a</sup>	Presumptive diagnosis	Definitive diagnosis	Total no.	% <sup>a</sup>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22	41	63	28.1	158	208	366	26.0	0.493
Pneumococcal bacteraemia	–	16	16	7.2	–	110	110	7.8	0.892
<i>Legionella pneumophila</i>	–	4	4	1.8	–	104	104	7.4	0.001
<i>Haemophilus influenzae</i>	18	6	24	10.8	72	13	85	6.0	0.013
Aspiration pneumonia <sup>b</sup>	21	2	23	10.3	71	9	80	5.7	0.011
Gram-negative bacilli	2	4	6	2.7	9	3	12	0.9	0.014
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	2	4		5	1	6		
<i>Escherichia coli</i>	–	2	2		1	1	2		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	–		3	–	3		
<i>Enterobacter</i> sp.	–	–	–		–	1	1		
Atypical agents	–	7	7	3.1	–	75	75	5.3	0.113
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	–	3	3		–	29	29		
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	–	2	2		–	15	15		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	2	2		–	16	16		
<i>Coxiella burnetii</i>	–	–	–		–	15	15		
Virus <sup>c</sup>	–	–	–		–	5	5	0.4	0.482
Others	3	5	8	3.6	20	22	42	3.0	0.632
Unknown	–	–	99	44.2	–	–	721	51.1	0.054

<sup>a</sup>Percentages total more than 100% owing to ten patients (4.5%) with recurrent CAP and 47 patients (3.3%) with non-recurrent pneumonia who had mixed pneumonias.

<sup>b</sup>*Streptococcus anginosus* group (n = 6), *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Eubacterium lentum* (n = 1), *Prevotella bivia* (n = 1), and *Porphyromonas asaccharolytica* (n = 1) were isolated from pleural fluid.

<sup>c</sup>Respiratory syncytial virus (n = 3), parainfluenza 3 virus (n = 1), influenza A virus (n = 1).



## Discussion

This prospective study shows that recurrence of CAP requiring hospitalization is a commonly encountered problem in clinical practice, even among patients without severe immunosuppression and local pulmonary predisposing factors. Our prevalence of recurrence was 9.4%. The higher figures reported by other investigators, ranging from 13.6% to 22%, may be attributable to differences in the population analysed and the study methods used [4–6]. In particular, it should be noted that most previous studies regarding recurrent CAP included immunosuppressed hosts and patients with pulmonary architectural abnormalities [16].

The aetiology of recurrent and non-recurrent CAP has not been compared in previous studies [4–6]. As expected, we found that *S. pneumoniae* was the most frequent causative organism both in patients with recurrent CAP and in those without recurrences. In our study, *H. influenzae*, Gram-negative bacilli and aspiration pneumonia were more frequent among patients with recurrent CAP. These aetiologies correlate with the conditions found to be associated with recurrences in the present study. In this regard, it is well known that *H. influenzae* is particularly frequent among patients with COPD [17,18]. Moreover, other Gram-negative bacilli are usually encountered in elderly patients in poor clinical condition and among those with advanced COPD receiving antibiotics and corticosteroid treatment [13,19]. Aspiration pneumonia mainly occurs in frail older patients with cerebrovascular diseases and impaired consciousness. Patients with these conditions frequently have difficulty swallowing and are more prone to repeated episodes of aspiration and subsequent pneumonia [20]. On the other hand, *Legionella* spp. have rarely been identified as a cause of recurrent CAP. In fact, the occurrence of legionellosis is mainly linked to the sporadic exposure to exogenous sources [14].

In our study, independent factors associated with recurrent CAP were greater age (>65 years), lack of pneumococcal vaccination, COPD, and corticosteroid therapy. Other investigators [4,6] have also identified some of these risk factors. Age and COPD were found to be associated with recurrence in a previous study of 171 episodes of CAP occurring in 115 patients aged 50–85 years [6]. In a time-honoured study involving 158 adult patients seen over a 11-year period, Winterbauer *et al.* [4] identified alcoholism, COPD, congestive heart failure, and diabetes mellitus as predisposing illnesses for recurrent CAP.

Significantly, we found lack of pneumococcal vaccination to be an independent risk factor for recurrent CAP in

general and for the subgroup of patients with pneumococcal pneumonia in particular. Although the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine is recommended for use in many countries [21,22], current vaccination rates among target adults remain low [23,24]. In a study of Medicare inpatients with pneumonia conducted by the CDC, the opportunity to provide pneumococcal vaccine was missed in up to 80% of those hospitalized at any time during the year, despite the clear indications for vaccination [25]. Indeed, despite data demonstrating its safety, low cost, and efficacy in preventing invasive disease, not all physicians are persuaded of the vaccine's merits [26]. Interestingly, recent studies have shown that prior pneumococcal vaccination is associated with better clinical outcomes among hospitalized patients with pneumonia [15,27,28]. Further studies are warranted to determine whether administering pneumococcal vaccination after an episode of pneumonia will prevent recurrence.

Our study has some limitations. First, we focused on recurrent pneumonias admitted to one institution. Therefore, we cannot rule out the possibility that some patients with more than one episode of pneumonia could have been admitted to other hospitals or managed in the outpatient setting. Secondly, we do not have information regarding possible episodes of CAP occurring before our study began. Thirdly, the possible role of polymorphisms of innate immunity in recurrence was not investigated. Although few data are currently available regarding the importance of differences in the genetics of innate immunity and susceptibility to infection, one hypothesis is that certain polymorphisms in innate immunity molecules may predispose to recurrence [29]. Investigating the relationship between immune system genetics and the risk of infection, recurrence, and prognosis should therefore be a major focus of future research.

In summary, recurrence of CAP requiring hospitalization is not a rare clinical problem, even among patients without severe immunosuppression or local pulmonary predisposing factors. It occurs mainly among the elderly, patients with COPD, and those receiving corticosteroids. Our study provides additional support for recommending pneumococcal vaccination for adults at risk of pneumonia, including those with a first episode of CAP.

## Transparency Declaration

This study was supported by research grant REIPI RD06/0008 from the Ministerio de Sanidad y Consumo, Institute de Salud Carlos III, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases; Fondo de Investigación Sanitaria de la



Seguridad Social (grant 04/0139); and by Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Garcia-Vidal).

The funding sources had no role in the study design; in the collection, analysis or interpretation of the data; or in the decision to submit the manuscript for publication. Only the authors had full access to the data files for the study. The authors do not have any relationship that may constitute a dual or conflicting interest.

## References

- Garau J, Calbo E. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2008; 371: 455–458.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 2): S27–72.
- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20: 820–837.
- Winterbauer RH, Bedon GA, Ball WC. Recurrent pneumonia. Predisposing illness and clinical patterns in 158 patients. *Ann Intern Med* 1969; 70: 689–700.
- Ekdahl K, Braconier JH, Roloff J. Recurrent pneumonia: a review of 90 adult patients. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 71–76.
- Hedlund J, Kalin M, Örtqvist A. Recurrence of pneumonia in middle-aged and elderly adults after hospital-treated pneumonia: aetiology and predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 387–392.
- Almirall J, Bolibar I, Balanzó X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13: 349–355.
- Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Uegami S, Matsuura Y. Surgical treatment of infected intralobar pulmonary sequestration: a collective review of patients older than 50 years reported in the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 331–334.
- Robbins J, Gensler G, Hind J et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 509–518.
- Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. Immunoglobulin deficiencies and impaired immune response to polysaccharide antigens in adult patients with recurrent community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 401–407.
- Rosón B, Carratalà J, Verdagué R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 869–874.
- Carratalà J, Fernández-Sabé 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: 165–172.
- Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 159–169.
- Mykietruk A, Carratalà J, Fernández-Sabé N et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella* pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 794–799.
- Mykietruk A, Carratalà J, Domínguez A et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 457–462.
- Gilks CF, Ojoo SA, Ojoo JC et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of predominantly HIV-1 infected female sex-workers in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996; 347: 718–723.
- Torres A, Dorca J, Zalacain R et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456–1461.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 346–351.
- Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 2139–2144.
- Marik PE. Aspiration pneumonia and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 665–671.
- Centers for Disease Control, Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 8: 1–24.
- Ament A, Baltussen R, Duru G et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 444–450.
- Greci LS, Katz DL, Jekel J. Vaccinations in pneumonia: pneumococcal and influenza vaccination patterns among patients hospitalized for pneumonia. *Prev Med* 2005; 40: 384–388.
- Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 210–221.
- Centers for Disease Control, Prevention. Missed opportunities for pneumococcal and influenza vaccination of Medicare pneumonia inpatients—12 western states, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 919–923.
- Plets MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 199–206.
- Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093–1101.
- Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1938–1943.
- Roy S, Knox K, Segal S et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1569–1573.

### **6.3 NEUMONÍA NEUMOCÓCICA QUE SE PRESENTA CON SHOCK SÉPTICO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL MICROORGANISMO Y AL HUÉSPED**

- Diagnostico microbiológico de la neumonía neumocócica.
- Características de los pacientes con neumonía neumocócica.
- Distribución de serotipos y genotipos de *S. pneumoniae*.
- Descripción de la resistencia a antibióticos de *S. pneumoniae*.
- Tratamiento antibiótico y pronóstico de los pacientes con neumonía neumocócica según la presencia o no de shock séptico al ingreso.
- Factores del huésped y del microorganismo asociados a la presencia de shock séptico al ingreso.

#### **Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes**

C. Garcia-Vidal, C. Ardanuy, F. Tubau, D. Viasus, J. Dorca, J. Liñares, F. Gudiol,

J. Carratalà.

En prensa (*Thorax*)



## **THORAX**

### **Decision Letter**

From: Sebastian Johnston <s.johnston@ic.ac.uk>  
Subject: THORAX/2009/123612 -- Manuscript accepted for Online First  
Cc: Carolina Garcia-Vidal <carolgv75@hotmail.com>, thorax@bmjgroup.com

MS ID#: THORAX/2009/123612, MS TITLE: Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes

Dear Dr. Carratalà

Thank you for submitting your (revised) article to the Thorax Journal, which I have pleasure in accepting for publication as a Original article.

Your paper has been selected for Online First, which allows us to publish selected articles by posting the raw (unedited) accepted manuscript as a PDF on our journal website. Following Online First publication, your article will be copy edited and typeset for the print journal and you will receive page proofs in due course.

To expedite Online First publication of your article, we require that you 'approve' your final manuscript against the criteria in our checklist (see link below). This is essential because:

- 1) Manuscripts posted as an Online First article will be considered \*published\* by all indexing services (PubMed and CrossRef). It is imperative that the manuscript metadata (title, author details etc.) are not altered after publication.
- 2) The data in your manuscript must be correct. The manuscript will be published and available to the wider academic community. Any changes to the data post publication will require a correction to be published.

TO VIEW THE CHECKLIST PLEASE CLICK HERE

<http://group.bmj.com/products/journals/instructions-for-authors/online-first/>

To take full advantage of the enhanced publication time offered by this service

we ask that you return your 'approved' manuscript  
within 5 working days.

Your article may also be selected for press release by our Press Office. If  
this is the case, you will be contacted separately by our press officer.

If you do not wish for us to publish your article in this way, and would prefer  
to wait for your article to be fully copyedited and typeset before publication,  
please inform the Editorial Office

For further details and guidelines about Online First please click

here: [http://group.bmj.com/products/journals/instructions-for-authors/online-  
first/](http://group.bmj.com/products/journals/instructions-for-authors/online-first/)

Thank you for choosing the Thorax.

Yours sincerely,

Dr. Wisia Wedzicha

Editor in Chief

---

**CAROLINA GARCIA VIDAL**, Hospital Universitari de Bellvitge  
Email: [carolgv75@hotmail.com](mailto:carolgv75@hotmail.com)

---

**Thorax**

BMJ Journals, BMA House, London, WC1H 9JR UK

Tel: + 44 (0)20 7383 6147; Fax: + 44 (0)20 7383 6869; Email: [thorax@bmjgroup.com](mailto:thorax@bmjgroup.com)

Copyright © 2009 by BMJ Publishing Group Limited

## **Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factors and outcomes**

Carolina Garcia-Vidal,<sup>1,4</sup> Carmen Ardanuy,<sup>2,5</sup> Fe Tubau,<sup>2,5</sup> Diego Viasus,<sup>1</sup> Jordi Dorca<sup>3</sup>, Josefina Liñares,<sup>2,5</sup> Francesc Gudiol,<sup>1,4</sup> Jordi Carratalà<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Infectious Disease, <sup>2</sup>Microbiology, and <sup>3</sup>Respiratory Departments of Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>REIPI (Spanish Network for the Research in Infectious Diseases) and <sup>5</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

### **Correspondence to:**

Dr. Jordi Carratalà. Infectious Disease Department, Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail: [jcarratala@ub.edu](mailto:jcarratala@ub.edu)

Telephone: +34 932607625; Fax: +34 932607637

**Keywords:** Pneumococcal Pneumonia, Septic Shock, Serotypes, Genotypes, Outcomes.

**Background:** Host- and pathogen-related factors associated with septic shock in pneumococcal pneumonia are not well defined. We aimed to identify risk factors for septic shock and to ascertain patient outcomes. Serotypes, genotypes, and antibiotic resistance of isolated strains were also analysed.

**Methods:** Observational analysis of a prospective cohort of nonseverely immunosuppressed hospitalised adults with pneumococcal pneumonia. Septic shock was defined as a systolic blood pressure of <90 mmHg and peripheral hypoperfusion with the need for vasopressors for >4 hrs after fluid replacement.

**Results:** We documented 1041 patients with pneumococcal pneumonia diagnosed by Gram stain and culture of appropriate samples and/or urine antigen test, of whom 114 (10.9%) had septic shock at admission. After adjustment, independent risk factors for shock were current tobacco smoking (odds ratio [OR], 2.11; 95% confidence interval [CI], 1.02-4.34; p=0.044), chronic corticosteroid therapy (OR, 4.45; 95% CI, 1.75-11.32; p=0.002), and serotype 3 (OR, 2.24; 95% CI, 1.12-4.475; p=0.022). No significant differences were found in genotypes and rates of antibiotic resistance. Compared with the remaining patients, patients with septic shock required mechanical ventilation more frequently (37% vs 4%; p<0.001) and had longer length of stay (11 vs 8 days; p<0.001). The early (10% vs 1%; p<0.001) and overall case-fatality rates (25% vs 5%; p<0.001) were higher in patients with shock.

**Conclusions:** Septic shock is a frequent complication of pneumococcal pneumonia and causes high morbidity and mortality. Current tobacco smoking, chronic corticosteroid therapy, and infection caused by serotype 3 are independent risk factors for this complication.



## INTRODUCTION

*Streptococcus pneumoniae* remains a major cause of disease worldwide [1]. Among pneumonia pathogens, it is the most common cause of hospitalisation in adults and the most frequent cause of death [2,3]. Despite continuing improvements in etiologic diagnosis, effective antibiotic therapy and advances in supportive care, mortality rates in patients with pneumococcal pneumonia remain high, ranging from 5 to 35% [4].

Septic shock at admission is one of the most important factors influencing prognosis of patients with pneumococcal pneumonia. It is known that the intrinsic relationship between the host and the microorganism is critical in the pathogenesis of septic shock [5]. Many host factors influence the ability to develop an optimal immune response against infection. Moreover, more than 90 serotypes of pneumococci have been described, defined by differences in the polysaccharide capsule [6], the major virulence determinant of these organisms [7]. The improvement in the knowledge of serotypes associated with septic shock may help in the design of new vaccines. However, within serotypes different genotypes may be identified [8-11] and these genotypes are associated with the presence of different virulence determinants. The association between infecting *S. pneumoniae* genotype and pneumonia severity has not been well established.

To date, little information regarding the host- and pathogen-related factors associated with pneumococcal pneumonia presenting with septic shock is available. We performed this prospective study to identify risk factors for septic shock and to ascertain clinical outcomes in a large and homogeneous cohort of non-severely immunosuppressed hospitalised adults with pneumococcal

pneumonia. Serotypes, genotypes, and antibiotic resistance of isolated strains were also analysed.

## **METHODS**

### **Setting, patients, and study design**

The study was carried out in a 900-bed university hospital for adults in Barcelona, Spain. The hospital serves an area of 1,000,000 inhabitants and admits approximately 24,000 patients per year. All non-severely immunosuppressed adults admitted to the hospital with pneumococcal pneumonia through the emergency department from February 13, 1995 through June 30, 2008 were prospectively recruited and followed up. Patients with neutropenia, HIV infection, and transplantation were not included.

For the purposes of this study patients were divided into two groups: patients who presented with septic shock at admission and those who did not (henceforth “pneumococcal pneumonia with shock” and “pneumococcal pneumonia without shock”).

### **Clinical evaluation and follow-up**

At the initial visit, before starting empirical antibiotic therapy, patients underwent a complete clinical history and physical examination. Microbiological studies included two sets of blood cultures and sputum Gram stain and culture when available. Urinary antigen detection for *S. pneumoniae* was performed if indicated by the attending physician. Patients were stratified into risk classes by using the validated prediction rule calculated according to the Pneumonia Severity Index (PSI) scores, as described elsewhere [12].

Empirical antibiotic therapy was administered according to the hospital guidelines, which recommend the administration of a  $\beta$ -lactam agent (ceftriaxone or amoxicillin-clavulanate) with or without macrolide or a fluoroquinolone. Combination therapy was recommended for patients with clinical suspicion of *Legionella* or an atypical pathogen or in the case of severe pneumonia in the absence of a demonstrative sputum Gram stain. Levofloxacin monotherapy was allowed for selected cases (i.e., patients with allergy to  $\beta$ -lactam agents and no prior quinolone use).

Patients were seen daily during their hospital stay by one or more of the investigators who provided medical advice when requested and recorded clinical and microbiological data in a computer-assisted protocol.

## **Definitions**

Pneumococcal pneumonia was diagnosed in patients with signs and symptoms of an acute-onset lower respiratory tract infection, a new infiltrate on chest radiograph, one or more cultures positive for *S. pneumoniae* obtained from blood, normally sterile fluids, or sputum and/or a positive test for detection of urinary antigen. Only good quality samples of sputum (<10 squamous epithelial cells and >25 leukocytes per field) were accepted for processing.

The diagnosis of septic shock was based on a systolic blood pressure of less than 90 mmHg and peripheral hypoperfusion with the need for vasopressors for >4 hrs after fluid replacement at admission. Current tobacco smoking was recorded when a patient had smoked more than ten cigarettes per day for at least 1 year preceding the study, and alcohol consumption when a patient had consumed more than 80 g of alcohol daily for at least 1 year

preceding the study. Chronic corticosteroid treatment was defined as  $\leq 20$  mg/day of prednisone or its equivalent for a period of at least 30 days; patients receiving higher doses were excluded. A patient was considered to have been pneumococcal-vaccinated if 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine had been administered in the five years before admission, according to the hospital and primary healthcare centre records. A patient was considered influenza-vaccinated if influenza vaccine had been administered during the year prior to admission.

Early case-fatality rate was defined as death due to any cause  $\leq 48$  hours after hospitalisation. Overall case-fatality rate was defined as death due to any cause  $\leq 30$  days of hospitalisation.

### **Microbiological studies**

*S. pneumoniae* was identified using standard microbiology procedures. From 2000 onwards, urinary antigen detection using a rapid immunochromatographic assay (Now™, Binax, Portland, ME, USA) for *Streptococcus pneumoniae* was also available. Antimicrobial susceptibility was tested by microdilution method, following the Clinical Laboratory Standard Institute methods and criteria [13, 14].

Serotype was identified using the Quellung reaction at the Spanish Reference Laboratory [15] and/or by PCR following the methodology described by CDC (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepindex.htm>). Unusual serotype/genotype combinations were retested.

For molecular typing, all available strains were typed using pulsed field gel electrophoresis (PFGE) after restriction with *Sma*I. PFGE patterns were

compared with those of representative international pneumococcal clones of the Pneumococcal Molecular Epidemiology Network [16]. Sixty-six selected strains representative of main clusters (at least one strain for each PFGE pattern accounting for >2 pneumococci) were studied using multilocus sequence typing, as described elsewhere [11]. Allele numbers and sequence types (STs) were assigned using the pneumococcal multilocus sequence typing Web site.

### ***Statistical analysis***

To detect significant differences between groups, we used the chi-square or Fisher exact test for categorical variables, and the Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables, when appropriate. The multivariate analysis of factors potentially associated with septic shock at admission included all the significant variables in the univariate analysis with clinical relevance. We used the step-wise logistic-regression model of the SPSS software package (SPSS, version 13.5; SPSS Inc, Chicago, Illinois). Statistical significance was established at  $\alpha=.05$ . All reported *P* values are 2-tailed.

## **RESULTS**

Over the study period, 1041 consecutive adults with pneumococcal pneumonia were included, of whom 114 (10.9%) had septic shock at admission. Table 1 details the microbiological methods used to establish the diagnosis of pneumococcal pneumonia.

Clinical features of the patients according to the study group (pneumococcal pneumonia presenting with shock and pneumococcal pneumonia without shock) are shown in table 2. Patients with shock were

significantly younger, were more frequently current smokers, had more frequently received chronic corticosteroid therapy, and were less likely to have received prior influenza vaccine than patients without shock. They also had more frequent respiratory failure, multilobar pneumonia and impaired consciousness at admission and were more commonly classified into high-risk PSI classes than those without.

Antibiotic-resistant pneumococci with a penicillin MIC  $\geq 4$   $\mu\text{g/mL}$  (1.5% versus 1.7%;  $P = 1$ ) and a cefotaxime MIC of 1  $\mu\text{g/mL}$  (0% versus 1.9%;  $P = .617$ ) were distributed equally between groups. No differences in the rates of resistance to erythromycin (11.8% vs. 16.4%;  $p=0.384$ ), chloramphenicol (1.4% vs. 4.2%;  $P = .502$ ), tetracycline (8.8% vs. 8.1%;  $p=0.938$ ), and cotrimoxazole (28.3% vs. 28.5%;  $p=0.908$ ) isolates were found between groups.

Five hundred and ninety-eight (92.0%) pneumococci were available for serotyping and 474 (73.1%) for molecular typing. The most frequent serotypes are summarised in table 3. Serotype 3 was the most frequent serotype causing pneumococcal pneumonia and was the most commonly associated with septic shock. Conversely, serotype 1 was rarely associated with this complication. The most common genotypes were ST260<sup>3</sup> (22.6% vs. 15.2%, respectively), Spain<sup>9V</sup> ST156 (7.5% vs. 11.2%), Netherlands<sup>3</sup> ST180 (11.3% vs. 7.8%), Netherlands<sup>7F</sup> ST191 (7.5% vs. 4%), and Netherlands<sup>8</sup> ST53 (9.4% vs. 4.5%). Two sequence types were found among serotype 3: the predominant was ST260<sup>3</sup> and the second one was ST180 (identifier of Netherlands<sup>3</sup> ST180 PMEN clone). No significant differences were found between the groups regarding genotypes.

The antibiotic therapy and clinical outcomes by study groups are shown in table 4. No differences were found regarding the median time to institution of

initial antibiotic therapy. Bacteraemia occurred more frequently in patients with shock. This group also required mechanical ventilation more frequently, and had longer length of hospital stay. Moreover, the early and overall case-fatality rates were higher in patients who had septic shock at admission.

Table 5 summarises the results of the multivariate analysis of factors potentially associated with septic shock. After adjustment, independent risk factors were current tobacco smoking, chronic corticosteroid therapy, and infection caused by *S. pneumoniae* serotype 3. In a subanalysis of the 322 episodes of bacteremic pneumococcal pneumonia, the only independent risk factor for septic shock was the use of chronic corticosteroid therapy [OR 6.087 (95% CI 1.903-19.469)].

## **DISCUSSION**

This prospective study offers a comprehensive evaluation of the host- and pathogen-related risk factors associated with septic shock in pneumococcal pneumonia. We found that 10.9% of patients had septic shock at admission, a figure similar to that encountered in previous studies of community-acquired pneumonia, in which the incidence of septic shock ranged from 7.4 to 10%. [12, 17].

In our study, independent factors for septic shock were current tobacco smoking, chronic corticosteroid therapy, and infection caused by *S. pneumoniae* serotype 3. Neither infecting genotype nor antibiotic resistance were found to be associated with septic shock.

Tobacco smoking has been previously associated with increased risk of infection [18-21], especially invasive pneumococcal disease [2, 22]. It has been

demonstrated that smoking negatively affects the immune system, compromising the host's ability to mount appropriate immune and inflammatory response [23-25]. To our knowledge, our study is the first to directly link current tobacco smoking with septic shock in pneumococcal pneumonia. This finding provides additional support to encourage patients at risk for pneumonia to undergo smoking cessation programs.

Glucocorticoids exert a decisive influence in the immune function of macrophages and granulocytes, as well as in the systemic cytokine expression. Additionally, chronic corticosteroid therapy suppresses the production of corticotropin-releasing hormone and corticotropin and can induce adrenal atrophy [26]. Consequently, the adrenal responses to infection may be insufficient to control the inflammatory situation. Although evidence from randomised trials is lacking, treatment with supplementary corticosteroids may be of benefit in patients with pneumococcal pneumonia and septic shock in whom there is evidence of adrenal insufficiency.

Serotype 3 is usually associated with adult pneumococcal infection and is less frequent in children and in young adults. In our study it caused nearly one in four of the cases of pneumococcal pneumonia. Interestingly, we found that serotype 3 was independently associated with septic shock. Previous studies associated serotype 3 with a low invasive potential but with higher mortality rates in bacteraemic pneumococcal pneumonia [27-33]. Probably, within serotype 3 isolates, the genetic background plays an important role in virulence. In our study, two main genotypes were found among serotype 3 strains (ST260 and ST180) and no significant differences were observed among patients with or without shock at presentation.



The 23-valent polysaccharide vaccine includes serotype 3 and is recommended for use in adults in many countries. However, vaccination rates among target persons remain low. The current 7-valent paediatric conjugate pneumococcal vaccine (PCV) lacks serotype 3. It has been previously demonstrated that the introduction of PVC7 has changed the serotypes causing invasive pneumococcal disease in adults [1]. Importantly, the upcoming PCV 13-valent includes this serotype and might help to prevent septic shock in pneumococcal pneumonia. Moreover, in the future the PCV13 vaccine will be available for adult vaccination.

It is known that Influenza virus alters the lungs in a way that predisposes to adherence, invasion, and induction of disease by pneumococcus [34]. It has been documented that prior influenza vaccination prevents pneumonia hospitalizations and has a substantial effect on all-cause mortality [34]. In our study, although influenza vaccination was found to be a protective factor for septic shock in the univariate analysis, this finding missed significance in the final model.

We found that patients presenting with septic shock required mechanical ventilation more frequently and had longer length of hospital stay than patients without shock. As expected, these patients had high early and overall case-fatality rates. These findings corroborate those of previous studies [12, 35, 36].

Despite a number of strengths, our study has some limitations that should be acknowledge. First, the possible role of polymorphisms of innate immunity was not analysed. Investigating the relationship between immune system genetics and the severity of infection should therefore be a major focus of future research. Second, the small number of pneumonias caused by some serotypes

and genotypes precluded analysing their potential correlation with shock. Third, the study was carried out in a single centre and the results might not been translated to other geographic areas.

In summary, septic shock is a frequent complication of pneumococcal pneumonia and causes high morbidity and mortality. Current tobacco smoking, chronic corticosteroid therapy, and infection caused by serotype 3 are independent risk factors for this serious complication.

**Funding:** This study was supported by research grant REIPI RD06/0008 from the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases; CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES - CB06/06/0037), which is a project run by the ISCIII - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social (grants 04/0139, 07/0864 and PI060647); and by Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Dr. Garcia-Vidal). We acknowledge the use of the *Streptococcus pneumoniae* MLST web site at Imperial College London, which is funded by the Wellcome Trust. We are grateful to M. Alegre for her excellent technical support.

**Competing interests:** All authors declare the existence of no conflicts of interest.

**Ethics approval:** The study was approved by the Ethics Committee of our institution.

“The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd

and its licencees, to permit this article (if accepted) to be published in Thorax and any other BMJ Group products and to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence (<http://thorax.bmjournals.com//ifora/licence.pdf>)”

## **REFERENCES**

1. Ardanuy C, Tubau F, Pallarés R, *et al.* Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009;48:57-64.
2. Shariatzadeh MR, Huang JQ, Tyrrell GJ, Johnson MM, Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study in Edmonton and neighboring municipalities. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:147-61.
3. Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of patients with community-acquired pneumonia hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.
4. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-9.
5. Van Der Poll T, Opal S. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:32-43.
6. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2759-62.

7. Kamerling JP. Pneumococcal polysaccharides: a chemical view. In: Tomasz A, ed. *Streptococcus pneumoniae*, molecular biology and mechanisms of disease. New York: Mary Ann Liebert, 2000:81-114.
8. Muller-Graf CDM, Whatmore AM, King SJ, et al. Population biology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharyngeal carriage and invasive disease. *Microbiology* 1999;145: 3283-93.
9. Enright MC, Spratt BG. Multilocus sequence typing. *Trends Microbiol* 1999;7:482-7.
10. Llull D, Lopez R, Garcia E. Clonal origin of the type 37 *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2000;6:269-75.
11. Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology* 1998;144:3049-60.
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. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 19th informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2009.
14. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that growth aerobically; approved standard: 7th edition. CLSI document M7-A6. Wayne, PA: CLSI, 2006.
15. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009;47:1012-20.

16. McGee L, McDougal L, Zhou J, *et al.* Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. *J Clin Microbiol* 2001;39:2565-71.
17. Mortensen E, Coley C, Singer D, *et al.* Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1059-64.
18. Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *N Engl J Med* 1982;307:1042-6.
19. Bates Mn, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42.
20. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, *et al.* Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;333:845-51.
21. Straus WL, Plouffe JF, File TM Jr, *et al.* Risk factors for domestic acquisition of legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1685-92.
22. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, *et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
23. Chen H, Cowan M, Hasday J, Vogel S, Medvedev A. Tobacco smoking inhibits expression of proinflammatory cytokines and activation of IL-1R-Associated kinase, p38, and NF- $\kappa$ B in alveolar macrophages stimulated with TLR2 and TLR4 agonists. *J Immunol* 2007;179:6097-106.
24. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-7.

25. McCrea KA, Ensor JE, Nall K, Bleecker ER, Hasday JD. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:696-703.
26. Cooper M, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
27. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-70.
28. Henriques B, Kalin M, Ortqvist A, et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in five countries. *J Infect Dis* 2000;182:833-9.
29. Finland M, Barnes MW. Changes in occurrence of capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. *J Clin Microbiol* 1977;5:154-66.
30. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. Pneumococcal bacteraemia: 325 episodes diagnosed at St. Thomas's Hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:505-8.
31. Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004;4:21.
32. Jansen A, Rodenburg G, Van der Ende A, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009;49:e23-29.
33. Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. *Clin Infect Dis* 2007;45:46-51.

34. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
35. Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, *et al.* Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008;32:733-9.
36. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.

Table 1. Microbiological diagnosis of pneumococcal pneumonia

	Pneumococcal pneumonia presenting with shock n = 114 (%)	Pneumococcal pneumonia without shock n = 927 (%)
<b>One positive test</b>	77 (67.5)	731 (78.8)
Gram stain and sputum culture	12 (10.5)	234 (25.2)
Blood cultures	15 (13.2)	109 (11.8)
Pleural fluid culture	4 (3.5)	36 (3.9)
Transthoracic needle aspiration specimen culture	1 (0.9)	6 (0.6)
Urinary antigen test	45 (39.5)	346 (37.3)
<b>More than one positive test</b>	37 (32.5)	196 (21.1)
Gram stain and sputum culture, blood cultures, and urinary antigen test	6 (5.3)	13 (1.4)
Gram stain and sputum culture, and blood cultures	7 (6.1)	55 (5.9)
Blood cultures, and urinary antigen test	19 (16.7)	98 (10.6)
Gram stain and sputum culture, and urinary antigen test	5 (4.4)	30 (3.2)



**Table 2** Patients' demographic and clinical characteristics

Characteristic	Pneumococcal pneumonia presenting with shock		Pneumococcal pneumonia without shock		P value
	(n =114)		(n =927)		
	No.	(%)	No.	(%)	
<b>Demographics</b>					
Median age (range)	64 (18-92)		70 (18-100)		0.003
Age ≥ 70	34	(29.8)	459	(49.5)	<0.001
Male, sex	67	(58.8)	618	(66.7)	0.093
<b>Vaccination status</b>					
Influenza vaccine (season)	25	(21.9)	403	(43.5)	0.007
Pneumococcal vaccination	12	(10.5)	134	(14.5)	0.874
Current tobacco abuse	48	(42.1)	254	(27.4)	0.001
Heavy alcohol consumption	23	(20.2)	195	(21.0)	0.831
Underlying disease	84	(73.7)	742	(80.0)	0.109
COPD	33	(28.9)	271	(29.2)	1.00
Diabetes mellitus	21	(18.4)	187	(20.2)	0.711
Cancer	11	(9.6)	82	(8.8)	0.730
Cerebrovascular disease	6	(5.3)	49	(5.3)	1.00
Chronic heart disease	34	(29.8)	211	(22.8)	0.238
Chronic renal disease	7	(6.0)	55	(5.9)	0.836
Chronic liver disease	14	(12.3)	78	(8.4)	0.165
Dementia	2	(1.8)	28	(3.0)	0.764

**Table 2** Patients' demographic and clinical characteristics

Characteristic	Pneumococcal pneumonia presenting with shock		Pneumococcal pneumonia without shock		P value
	(n =114)		(n =927)		
	No.	(%)	No.	(%)	
Previous antibiotic therapy	17	(14.9)	166	(17.9)	0.786
Chronic corticosteroid treatment ( $\leq 20$ mg/d)	14	(12.3)	55	(5.9)	0.015
<b>Clinical characteristics at admission</b>					
Median temperature (range)	37.5 (35.0-41.0)		38.0 (35.5-40.0)		<0.001
Median respiratory rate (range)	32 (11-55)		28 (12-50)		<0.001
Respiratory failure	84	(73.7)	538	(58.0)	0.002
Multilobar pneumonia	47	(41.2)	198	(21.4)	<0.001
Pleural effusion	27	(23.7)	194	(20.9)	0.746
Impaired consciousness	35	(30.7)	114	(12.3)	<0.001
High-risk pneumonia (PSI >90 points, classes IV and V)	91	(79.8)	552	(59.5)	<0.001

COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

**Table 3** Serotype distribution of 650 *Streptococcus pneumoniae* isolates

Available serotype	Pneumococcal pneumonia presenting with shock		Pneumococcal pneumonia without shock		P value
	(n =69)		(n =581)		
	No.	(%)	No.	(%)	
Available serotype	65	(94.2)	533	(91.7)	0.475
3	25	(38.5)	127	(23.8)	0.010
8	5	(7.7)	26	(4.9)	0.367
7	5	(7.7)	22	(4.1)	0.200
19F	4	(6.2)	23	(4.3)	0.521
19A	4	(6.2)	22	(4.1)	0.512
4	4	(6.2)	25	(4.7)	0.543
1	1	(1.5)	53	(9.9)	0.025
14	3	(4.6)	28	(5.3)	1.00
9V	2	(3.1)	24	(4.5)	1.00
23F	1	(1.5)	13	(2.4)	1.00

**Table 4** Antibiotic therapy and clinical outcomes by study group

Therapy and Outcomes	Pneumococcal		Pneumococcal		P value
	pneumonia presenting		pneumonia without		
	with shock		shock		
	(n =114)		(n =927)		
	No.	(%)	No.	(%)	
Initial antibiotic therapy					
β-lactam monotherapy	52	(45.6)	566	(61.1)	0.002
β-lactam + macrolide or fluoroquinolone	55	(48.2)	246	(26.5)	<0.001
Levofloxacin	6	(5.2)	100	(10.8)	0.071
Other	1	(0.8)	15	(1.6)	1.00
Door-to-needle antibiotic time in hours, median (range)	5.00 (1-20)		5.00 (1-22)		0.057
Bacteraemia	47	(41.2)	275	(29.7)	0.014
Intensive care unit admission	55	(48.2)	64	(6.9)	<0.001
Need for mechanical ventilation	42	(36.8)	41	(4.4)	<0.001
Length of hospital stay in days, median (range)	11 (1-89)		8 (1-97)		<0.001
Early case fatality-rate	11	(9.6)	8	(0.9)	<0.001
Overall case fatality-rate	29	(25.4)	48	(5.2)	<0.001

**Table 5** Risk factors for septic shock at admission in pneumococcal pneumonia by multivariate analysis

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P value</b>
Age $\geq$ 70	0.70 (0.32-1.54)	0.376
Current tobacco smoking	2.11 (1.02-4.35)	0.044
Chronic corticosteroid therapy	4.45 (1.75-11.32)	0.002
Prior influenza vaccine (season)	0.55 (0.26-1.21)	0.138
Serotype 3	2.24 (1.12-4.48)	0.022
Serotype 1	0.26 (0.03-1.97)	0.190
Bacteremia	1.50 (0.75-2.99)	0.251



## **6.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. AGENTES ETIOLÓGICOS, CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS**

- Incidencia de la mortalidad precoz en la NAC.
- Características demográficas y clínicas de los pacientes con mortalidad precoz.
- Causas de mortalidad precoz y tardía.
- Etiología de la NAC en pacientes con mortalidad precoz y tardía.
- Impacto del tratamiento antibiótico en la mortalidad precoz.
- Factores asociados con la mortalidad precoz.

### **Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes, and risk factors.**

C. Garcia-Vidal, N. Fernández-Sabé, J. Carratalà, V. Díaz, R. Verdaguer, J.

Dorca, F. Manresa, F. Gudiol.

*European Respiratory Journal*. 2008; 32 (3):733-9.







# Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors

C. Garcia-Vidal\*, N. Fernández-Sabé\*, J. Carratalà\*, V. Díaz\*, R. Verdagué\*, J. Dorca<sup>†</sup>, F. Manresa<sup>†</sup> and F. Gudiol\*

**ABSTRACT:** The first 48 h of evolution of patients with community-acquired pneumonia (CAP) are critical. The aim of the present study was to determine the frequency, causes and factors associated with early mortality in CAP.

Nonimmunocompromised adults hospitalised with CAP were prospectively observed from 1995 to 2005. Early deaths, defined as death due to any cause  $\leq 48$  h after admission, were compared with all patients who survived  $>48$  h. Furthermore, early deaths were compared with late deaths (patients who died  $>48$  h) and with survivors.

Of 2,457 patients, 57 (2.3%) died  $\leq 48$  h after admission. Overall mortality was 7.7%. The main causes of early mortality were respiratory failure and septic shock/multiorgan failure. Independent factors associated with early deaths were increased age, altered mental status at presentation, multilobar pneumonia, shock at admission, pneumococcal bacteraemia and discordant empiric antibiotic therapy.

Currently, early mortality is relatively low and is caused by pneumonia-related factors. It occurs mainly among the elderly and in patients presenting with altered mental status, multilobar pneumonia and septic shock. Pneumococcal bacteraemia and discordant antibiotic therapy, mainly due to lack of coverage against *Pseudomonas aeruginosa* are also significant risk factors.

**KEYWORDS:** Community-acquired pneumonia, early mortality, *Pseudomonas aeruginosa*, shock, *Streptococcus pneumoniae*

Community-acquired pneumonia (CAP) continues to be a major health problem worldwide [1–3]. Despite more accurate aetiological diagnosis, effective antibiotic therapy and advances in supportive care, the morbidity and mortality rates associated with this infection remain high. Recent studies report complications in 15–50% of hospitalised patients and overall mortality rates that range from  $\sim 10\%$  for patients treated in a hospital setting to  $>30\%$  for patients treated in an intensive care unit [4–7]. According to these studies, most deaths occurring within 30 days of presentation appear to be pneumonia related. A substantial number of identifiable risk factors may influence mortality, and some of the factors associated with mortality within the first days may differ from those associated with mortality occurring later.

In this setting, information regarding the causes and factors related to mortality within the first 48 h of pneumonia are scarce and there is no clear consensus on whether this very early

mortality is modifiable by medical intervention [8–10].

The aim of the present study was to determine the frequency, causes and factors associated with early mortality in a large prospective cohort of hospitalised patients with CAP.

## MATERIALS AND METHODS

### Study subjects and design

The study was carried out in a 900-bed university hospital for adults in Barcelona, Spain. The hospital serves an area with 1,100,000 inhabitants and admits  $\sim 24,000$  patients per year. All nonimmunocompromised patients with CAP who were admitted to the hospital from February 1995 to December 2005 were prospectively recruited and followed up. Patients with neutropenia or HIV infection and those who had undergone transplantation were not included. For the purposes of the present study, patients were divided into two groups: those who died due to any cause  $\leq 48$  h after admission (early

## AFFILIATIONS

\*Infectious Disease, #Microbiology, and <sup>†</sup>Respiratory Medicine Services, Institute of Biomedical Investigation of Bellvitge (IDIBELL) – Hospital University of Bellvitge, University of Barcelona, L'Hospitalet, Barcelona, Spain.

## CORRESPONDENCE

C. Garcia-Vidal  
Infectious Disease Service  
Hospital University of Bellvitge  
Feixa Llarga s/n 08907 L'Hospitalet  
Barcelona  
Spain  
Fax: 34 932607637  
E-mail: carolg75@hotmail.com

Received:

September 28 2007

Accepted after revision:

May 01 2008

## SUPPORT STATEMENT

This study was supported by research grant REPI RD06/0008 from the Ministry of Health and Consumption, Institute of Health Carlos III, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases; and by the Institute of Biomedical Investigation of Bellvitge (C. Garcia-Vidal). The funding sources had no role: in the study design; in the collection, analysis or interpretation of the data; or in the decision to submit the manuscript for publication. Only the authors had full access to the data files for the study.

## STATEMENT OF INTEREST

None declared.

European Respiratory Journal  
Print ISSN 0903-1936  
Online ISSN 1399-3003



deaths), and those who survived the first 48 h after admission. In addition, the latter group was divided into two: patients who died >48 h after admission (late deaths) and survivors. This prospective, longitudinal and observational study was approved by the Hospital University of Bellvitge (Barcelona, Spain) Ethical Committee.

#### Clinical evaluation and follow-up

At the initial visit, and before starting empirical antibiotic therapy, patients underwent a complete clinical history and physical examination. Basic chemistry and haematology tests, arterial blood gas determinations and chest radiography were performed. Two sets of blood samples were obtained and cultured and, when available, a sputum sample was evaluated by use of Gram staining and culture. Invasive procedures and urinary antigen detection for *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* were performed if indicated by the attending physician. Paired serum samples obtained during the acute and convalescent phases of infection (separated by a 3–8 week interval) were also obtained for serological studies.

Patients were seen daily during their hospital stay by one or more of the investigators, who provided medical advice when requested and recorded: demographic characteristics; underlying disease; clinical features; vaccination status; causative agents; therapy; and outcomes in a computer-assisted protocol.

#### Definitions

CAP was defined as the presence of a new infiltrate on chest radiography plus at least one of the following: fever (temperature  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) or hypothermia (temperature  $\leq 35.0^{\circ}\text{C}$ ); new cough, with or without sputum production; pleuritic chest pain; dyspnoea; or altered breath sounds on auscultation. The diagnosis of septic shock was based on a systolic blood pressure of  $<90$  mmHg and peripheral hypoperfusion with clinical or bacteriological evidence of uncontrolled infection. Complications were defined as any untoward circumstance occurring during hospitalisation, with the exception of side-effects from medication. Antibiotic therapy was administered according to the hospital guidelines, which recommended the administration of a  $\beta$ -lactam (ceftriaxone or amoxicillin clavulanate) with or without a macrolide (erythromycin or clarithromycin) or a fluoroquinolone. Combination therapy was recommended for patients with clinical suspicion of *Legionella* or an atypical pathogen, or in the absence of a demonstrative sputum Gram stain. From February 2000 onwards, levofloxacin monotherapy was permitted in selected cases. Concordance of antibiotic therapy was examined for all cases with an aetiological diagnosis according to susceptibility test criteria for classic respiratory pathogens. Early death was defined as death due to any cause  $\leq 48$  h after hospitalisation; late death was defined as a death due to any cause  $>48$  h  $<30$  days after hospitalisation. Overall, mortality was defined as death due to any cause  $<30$  days after hospitalisation. The severity of illness at presentation was quantified using the validated Pneumonia Outcome Research Team prediction rule for 30-day mortality and medical complications in CAP [4].

#### Microbiological studies

The aetiological diagnosis of CAP was established as described elsewhere [11]. Isolation of *Legionella* was attempted in

sputum and other respiratory samples by using selective media (buffered charcoal-yeast extract medium- $\alpha$ ). Detection of *L. pneumophila* serogroup I antigen in urine was performed by an immunoenzymatic commercial method (*Legionella Urinary Antigen*; Binax, Portland, ME, USA). Detection of the *S. pneumoniae* antigen in urine was performed by a rapid immunochromatographic assay (Now<sup>TM</sup>; Binax). Standard serological methods were used to determine antibodies against the following pathogens: *Mycoplasma pneumoniae* (indirect agglutination), *Chlamydia psittaci* (immunofluorescence (IF)), *Chlamydia pneumoniae* (micro-IF), *Coxiella burnetii* (IF), and *L. pneumophila* (serogroups 1–6; enzyme immunoassay (EIA)). The Centers for Disease Control and Prevention criteria [12] were used for *Chlamydia pneumoniae* (micro-IF) serology. Serologies for respiratory syncytial virus (EIA), parainfluenza 3 virus (EIA) and influenza A virus (EIA) were performed as part of a research protocol during the first years of the study.

The antibiotic sensitivity of all isolates was determined at the Laboratory of the Microbiology Service, Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain), by using a commercial microdilution panel (STRHAEI, Sensititre; Trek Diagnostic Systems Ltd, East Grinstead, England) in accordance with the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines [13]. The National Committee for Clinical Laboratory Standards 2001 criteria were used to define susceptibility of pneumococcal isolates [14].

#### Analysis

In order to assess factors associated with early mortality, early deaths were compared with the remaining patients. Early deaths were compared with late deaths in order to more accurately discern risk factors for early mortality and late mortality. To detect significant differences between groups the following were used: Chi-squared test with continuity correction for categorical variables and paired t-test for continuous variables. All the significant variables detected in the univariate analysis and considered clinically relevant were involved in the multivariate analysis. The analysis was performed with a stepwise logistic-regression model. In all analyses,  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant. All reported p-values are two tailed.

#### RESULTS

A total of 2,457 hospitalised patients with CAP were included in the present study. Out of these, 57 (2.3%) were early deaths ( $\leq 48$  h), 131 (5.4%) were late deaths and 2,269 (92.3%) were survivors. Overall mortality ( $<30$  days) was 7.7% (188 patients). Demographic characteristics and the main clinical features of patient groups are compared in table 1. Early deaths were older and more often classified as having a high-risk pneumonia, compared with the remaining patients. Altered mental status, renal failure, tachycardia, increased respiratory rate, high fever, multilobar infiltrates, respiratory failure and shock were more frequently found at baseline in early deaths. Late deaths had greater comorbidity than early deaths, mainly chronic heart disease and chronic renal disease. Conversely, shock at admission and bacteraemic pneumonia was more frequent in early deaths.



**TABLE 1** Main demographic and clinical characteristics of 2,457 patients hospitalised for community-acquired pneumonia

Characteristic	Early deaths ≤48 h	Early survivors >48 h					
		Late deaths	p-value <sup>#</sup>	Survivors at 30 days	p-value <sup>†</sup>	All	p-value <sup>‡</sup>
<b>Subjects n</b>	57	131		2269		2400	
<b>Demographics</b>							
Age yrs	71.74 ± 16.79	73.01 ± 13.19	0.564	64.69 ± 16.95	0.001	65.23 ± 16.86	0.004
≥ 70 yrs	40 (70.2)	92 (46.1)	0.994	1048 (70.2)	<0.001	1140 (47.8)	0.001
Male	45 (78.9)	95 (72.5)	0.352	1579 (69.6)	0.169	1674 (70.2)	0.396
Current smoker	10 (19.6)	22 (16.8)	0.899	636 (28.0)	0.208	658 (27.7)	0.267
Heavy drinking	8 (15.4)	19 (14.5)	0.887	420 (18.5)	0.591	439 (18.5)	0.718
<b>Vaccination status</b>							
Influenza vaccine (season)	24 (42.4)	65 (49.6)	0.342	934 (41.2)	0.886	999 (45.5)	0.861
Pneumococcal vaccination <sup>§</sup>	4 (11.1)	10 (7.6)	0.882	267 (11.8)	1	277 (12.6)	1
<b>Underlying disease</b>							
COPD	43 (78.2)	115 (87.7)	0.033	1721 (75.8)	0.932	1836 (77.0)	1
Diabetes mellitus	12 (22.2)	41 (31.3)	0.112	616 (27.1)	0.382	657 (28.0)	0.361
Cancer	13 (23.6)	32 (24.4)	0.810	391 (17.2)	0.357	423 (18.8)	0.383
Cerebrovascular disease	10 (18.2)	19 (14.5)	0.595	183 (8.0)	0.20	202 (9.0)	0.031
Chronic heart disease	3 (5.5)	9 (6.8)	0.678	95 (4.1)	0.737	104 (4.7)	0.783
Chronic renal disease	11 (20.0)	49 (37.4)	0.014	579 (25.5)	0.283	628 (27.8)	0.225
Chronic liver disease	1 (1.8)	16 (12.2)	0.043	89 (3.9)	0.384	105 (4.5)	0.313
Dementia	4 (7.3)	7 (5.3)	0.653	126 (5.5)	0.570	133 (6.0)	0.686
Others	3 (5.5)	12 (9.1)	0.539	77 (3.4)	0.483	89 (4.0)	0.588
Others	17 (29.8)	40 (30.5)	0.922	625 (27.5)	0.817	665 (27.7)	0.765
<b>High severity risk PSI class (IV–V)</b>							
	52 (91.2)	119 (90.8)	0.848	1174 (51.7)	<0.001	1293 (54.1)	<0.001
<b>Clinical features</b>							
Altered mental status on admission	23 (41.1)	45 (34.4)	0.431	246 (10.8)	<0.001	291 (12.2)	<0.001
Renal failure (Cr >150 mmol·L <sup>-1</sup> )	17 (42.5)	48 (36.6)	0.366	267 (11.7)	<0.001	315 (13.3)	<0.001
Heart rate (beats·min <sup>-1</sup> )	107.82 ± 22.89	104.09 ± 24.01	0.402	98.37 ± 19.49	.003	98.71 ± 19.83	0.005
Respiratory rate	34.88 ± 7.54	33.89 ± 8.123	0.441	28.12 ± 7.53	<0.001	28.51 ± 33.1	<0.001
Temperature	37.64 ± 1.37	37.7 ± 1.06	0.779	38.1 ± 1.01	0.001	38.1 ± 1.02	0.021
Leukocytes	6140 ± 3380.4	6320 ± 3420.4	0.396	12060 ± 5145.5	0.397	12158 ± 5213	0.395
P <sub>O<sub>2</sub></sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> <300 mmHg	44 (88.8)	111 (84.7)	0.211	1210 (53.3)	<0.001	1321 (67.2)	<0.002
Multilobar infiltrates	31 (56.4)	70 (53.4)	0.904	713 (31.4)	<0.001	783 (32.1)	<0.001
Shock at admission	16 (29.1)	19 (14.5)	0.028	66 (2.9)	<0.001	85 (3.5)	<0.001
Pleural effusion	11 (20.0)	27 (20.6)	0.836	402 (17.7)	0.894	429 (18.0)	0.722
<b>Bacteraemia</b>	21 (40.4)	28 (21.4)	0.026	258 (11.4)	<0.001	286 (12.4)	<0.001

Data are presented as n (%) or mean ± SD, unless otherwise stated. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PSI: Pneumonia Severity Index; Cr: creatine; P<sub>O<sub>2</sub></sub>: oxygen tension; F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen. #: comparison of early deaths and late deaths; †: comparison of early deaths and survivors; ‡: comparison of early deaths and all the others; §: pneumococcal vaccination (<5 yrs). 1 mmHg=0.133 kPa.

Causes of early mortality are shown in table 2. Acute respiratory failure secondary to pneumonia and multiorgan failure associated with septic shock were the most frequent.

As shown in table 3, *S. pneumoniae* was the most frequently identified pathogen; there were no differences between groups.

Bacteraemic pneumococcal pneumonia was significantly more frequent in early and late deaths. Out of 324 *S. pneumoniae* strains isolated from the 718 patients with pneumococcal pneumonia, no significant differences were found in the rates of antibiotic resistance between groups (early deaths *versus* late deaths *versus* survivors *versus* all (late deaths and survivors)):

**TABLE 2** Causes of early and late death in patients hospitalised with community-acquired pneumonia

Cause of death	Early deaths	Late deaths
Subjects	57	131
Acute respiratory failure	38 (66.6)	64 (48.8)
Septic shock / multiorgan failure	14 (24.6)	22 (16.8)
Congestive heart failure or cardiac arrhythmia	4 (7.0)	16 (12.2)
Diabetic ketoacidosis	1 (1.7)	0 (0)
Nosocomial infection	0	8 (6.1)
Others	0	21 (16.0)

Data are presented as n or n (%).

penicillin (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)  $\geq 4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 20.0% versus 8.7% ( $p=0.738$ ), versus 8.1% ( $p=0.448$ ), and versus 8.3% ( $p=0.521$ )), cefotaxime/ceftriaxone (MIC  $\geq 2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 0% versus 0% ( $p=1$ ), versus 6.3% ( $p=0.563$ ), and versus 6.4% ( $p=0.586$ ), erythromycin (MIC  $\geq 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 37.5% versus 15.8% ( $p=0.464$ ), versus 13.7% ( $p=0.058$ ), and versus 13.4 ( $p=0.088$ )), and ciprofloxacin (MIC  $\geq 4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 0% versus 0% ( $p=1$ ), versus 1.9% ( $p=1$ ), and versus 1.75% ( $p=1$ )). Pneumonia due to Gram-negative bacilli was significantly more frequent in patients who died (early and late deaths), especially in the case of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. No

significant differences were observed regarding the frequency of *P. aeruginosa* between nursing home residents and the remaining patients (1.9 versus 0.8%;  $p=0.361$ ).

As shown in table 4, most patients were initially treated with a single antimicrobial agent. Concordance of antibiotic therapy could be determined in 38 out of 57 early deaths, 85 out of 131 late deaths, and 1,223 out of 2,269 survivors. Overall, early deaths received discordant antibiotic therapy more frequently than all others. Discordant empirical antibiotic therapy in early deaths was mainly due to lack of coverage against *P. aeruginosa* infection (five out of six patients; 83%). All these five patients were aged  $>70$  yrs and were classified into the Pneumonia Severity Index (PSI) risk class V; three of them had bacteraemia and septic shock and two had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but none had bronchiectasis or were receiving chronic steroid therapy.

Table 5 shows factors associated with early mortality by multivariate analyses. After adjustment, factors associated with early death ( $\leq 48$  h) were increased age, altered mental status, multilobar pneumonia, shock at admission, pneumococcal bacteraemia and discordant empiric antibiotic therapy. No significant differences were found in these factors associated with death when analysing 5-day instead of 2-day mortality, by univariate and multivariate analyses. Among all 188 patients who died, shock at admission was independently associated with early deaths (odds ratio (OR) 2.683, 95% confidence interval (CI) 1.014–7.097), whereas chronic heart disease was associated with late deaths (OR 0.382, 95% CI 0.153–0.956).

**TABLE 3** Aetiology of community-acquired pneumonia of 2,457 patients hospitalised for community-acquired pneumonia

Aetiology	Early deaths $\leq 48$ h		Early survivors $>48$ h				
		Late deaths	p-value <sup>#</sup>	Survivors at 30 days	p-value <sup>†</sup>	All	p-value <sup>‡</sup>
Subjects n	57	131		2269		2400	
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	16 (28.1)	39 (29.7)	0.813	663 (29.2)	0.967	702 (29.3)	1
Bacteraemic pneumococcal pneumonia	13 (22.8)	21 (16)	0.257	210 (9.2)	0.001	231 (7.6)	0.003
<b><i>Legionella pneumophila</i></b>	4 (7.0)	6 (4.5)	0.740	162 (7.1)	0.965	168 (7.0)	1
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	1 (1.8)	11 (8.4)	0.165	140 (6.2)	0.169	151 (6.3)	0.259
Bacteraemic <i>H. influenzae</i> pneumonia		1 (0.8)	1	18 (0.8)	1	19 (0.8)	1
<b>Aspiration pneumonia</b>	5 (8.8)	20 (15.3)	0.331	122 (5.4)	0.228	142 (5.9)	0.387
<b>Atypical agents</b>		3 (2.2)	0.604	122 (5.4)	0.112	125 (5.2)	0.116
<b>Gram negative bacilli</b>	7 (12.3)	11 (8.3)	0.405	20 (0.1)	$<0.001$	31 (5.3)	$<0.001$
Bacteraemic Gram-negative bacilli	5 (8.7)	6 (4.6)	0.736	6 (0.3)	$<0.001$	12 (0.5)	0.003
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	6 (10.5)	5 (3.8)	0.143	11 (0.1)	$<0.001$	16 (0.7)	$<0.001$
Bacteraemic <i>P. aeruginosa</i> pneumonia	4 (7)	3 (2.3)	0.415	2 (0.04)	$<0.001$	5 (0.2)	0.002
<b>Other aetiologies</b>	4 (7.1)	7 (5.3)	0.911	63 (2.8)	0.085	70 (2.9)	0.086
<b>Unknown aetiology</b>	19 (33.3)	43 (32.8)	0.945	1050 (46.3)	0.071	1093 (45.5)	0.080

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. <sup>#</sup>: comparison of early mortality and late deaths; <sup>†</sup>: comparison of early deaths and survivors. <sup>‡</sup>: comparison of early deaths and all the others.



**TABLE 4** Antibiotic therapy of 2,457 patients hospitalised for community-acquired pneumonia

Therapy	Early deaths		Early survivors >48 h				
	≤ 48 h	Late deaths	p-value <sup>#</sup>	Survivors at 30 days	p-value <sup>†</sup>	All	p-value <sup>‡</sup>
<b>Subjects</b>	57	13		2269		2400	
<b>Initial antibiotic therapy</b>							
Monotherapy	36 (63.2)	91 (69.5)	0.402	1755 (77.3)	0.018	1846 (76.9)	0.025
β-Lactams	32	80	0.879	1284	0.027	1364	0.027
Macrolides	2	3	0.987	159	0.766	162	0.379
Quinolones		6	0.233	255	0.007	261	0.004
Other	2	2	0.752	57	0.235	59	0.735
Combination therapy	21 (36.8)	40 (30.5)	0.402	514 (22.7)	0.018	554 (23.1)	0.025
β-lactams + macrolides	12	20	0.331	197	0.093	201	0.003
β-lactams + quinolones	7	19	0.860	278	0.099	297	.146
Other combinations	2	1	0.454	55	0.849	56	0.642
<b>Initial antibiotic therapy in high severity risk population<sup>§</sup></b>	52	119		1174		1293	
Monotherapy	33 (63)	89 (74.8)	0.4.83	862 (73.4)	0.146	951 (73.5)	0.113
β-Lactams	31	76	0.735	735	0.210	811	0.124
Macrolides		3	0.553	41	0.395	44	0.394
Quinolones		9	0.312	60	0.160	69	0.086
Other	2	1	0.177	26	0.276	27	0.583
Combination therapy	19 (36.5)	30 (25.2)	0.483	312 (26.6)	0.146	342 (26.5)	0.113
β-lactams + macrolides	11	14	0.636	110	0.046	124	0.010
β-lactams + quinolones	7	16	0.404	190	0.396	206	0.846
Other combinations	1	0	0.400	12	0.815	12	0.815
<b>Initial antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia</b>	16	39		663		702	
Combination therapy	4 (25)	13 (33.3)	0.749	140 (21.1)	0.757	153 (21.8)	0.763
β-lactams + macrolides	1	3	1	283	0.122	31	0.525
β-lactams + quinolones	3	10	1	112	1	122	1
Other combinations	0	0		3	1	3	1
<b>Discordant initial therapy<sup>§</sup></b>	6/38 (15.8)	5/85 (5.9)	0.092	18/1223 (1.5)	<0.001	23/1308 (1.7)	<0.001

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated. Data for discordant initial therapy are presented as n/n of patients for whom concordance could be determined (%). <sup>#</sup>: comparison of early mortality and late deaths; <sup>†</sup>: comparison of early deaths and survivors; <sup>‡</sup>: comparison of early deaths and all the others; <sup>§</sup>: concordance of antibiotic therapy was examined in 1,346 patients with an aetiological diagnosis, 38 patients in early deaths and 1,308 patients in all the others.

## DISCUSSION

It is widely recognised that the evolution of patients with CAP within the first 48 h is crucial [1, 15, 16]. In fact, once clinical stability is achieved, substantial clinical deterioration owing to pneumonia is rare [17]. In a previous study, the current authors analysed the causes and factors associated with early failure in hospitalised patients with CAP [11]. In the definition of early failure as "lack of response or worsening of clinical or radiological status at 48–72 h requiring changes in antibiotic therapy or invasive procedures," patients who had died within the first 48 h of admission were specifically excluded. The current prospective study offers a comprehensive evaluation of this group of patients in order to establish the causes of, and risk factors for, early mortality in CAP.

In the present series of patients admitted according to predefined criteria [18], in which the severe immunosuppressed population is excluded, the early mortality rate was 2.3%; that is, one third of

the total patients with CAP who died during hospital admission. This figure, though relatively low in the current authors' view, is difficult to compare with others obtained in previous series, owing to differences in definitions and study populations.

Overall, although differences in the frequency and types of underlying diseases were not observed among early deaths compared with all the others, the demographic and clinical characteristics of early deaths define a group with more severe pneumonia, as shown by the fact that 91% of cases were classified in the PSI high severity risk classes.

The most frequent causes of early death were respiratory failure and shock/multiorgan failure. Indeed, a large proportion of them had bacteraemia and presented with septic shock and/or respiratory failure at admission. The vast majority of deaths were pneumonia related, in the setting of an unbalanced inflammatory response.



**TABLE 5** Risk factors associated with early deaths in 2,457 patients hospitalised with community-acquired pneumonia by multivariate analysis

Risk factor	OR	95% CI
Male sex	0.538	0.254–1.140
Age $\geq$ 70 yrs	2.727 <sup>†</sup>	1.394–5.337
Altered mental status at admission	2.481 <sup>†</sup>	1.276–4.822
Shock at admission	7.547 <sup>†</sup>	3.453–16.494
Respiratory failure <sup>#</sup>	2.073	0.848–5.067
Multilobar pneumonia	1.979 <sup>†</sup>	1.042–3.758
Discordant antibiotic therapy	11.281 <sup>†</sup>	3.497–36.387
Bacteraemic pneumococcal pneumonia	2.373 <sup>†</sup>	1.083–5.200

OR: odds ratio; CI: confidence interval. <sup>#</sup>: oxygen tension/inspired oxygen fraction <300 mmHg. <sup>†</sup>: significant values of multivariate analysis. 1 mmHg=0.133 kPa.

Both bacteraemic pneumococcal pneumonia and *P. aeruginosa* pneumonia were significantly more frequent in early deaths. In the case of *S. pneumoniae*, no relationship between mortality (early and late deaths) and drug resistance could be demonstrated. This observation is in agreement with most previous studies of bacteraemic pneumococcal pneumonia which have not shown differences in mortality between those with susceptible and those with nonsusceptible pneumococci when controlling for age, underlying disease, severity of illness on presentation, and appropriate treatment [19, 20]. In fact, all patients who died early and had pneumococcal infection were given concordant antibiotic therapy from admission. This evidence reinforces the classical concept that early deaths are less dependent on antibiotic efficacy than on other factors, including inadequate host response [21]. Recent studies suggest that modulation of the immune system could improve the outcomes of patients with severe pneumonia [22, 23]. However, further studies are warranted to evaluate the relationship among excessive host response and early deaths. Importantly, randomised clinical trials addressing the potential role of steroids as adjunctive therapy in severe CAP are needed.

Conversely, it has been shown previously that polysaccharide pneumococcal vaccination may prevent invasive pneumococcal disease in adults, and improve outcomes [24, 25]. In the present study, <10% of patients who died had received pneumococcal vaccination, despite the fact that >75% had underlying disease. These findings concur with other studies showing that current vaccination rates among target persons remain low [26, 27]. The current authors believe that a wider use of the pneumococcal polysaccharide vaccine may help to prevent bacteraemic pneumococcal pneumonia and, conceivably, lowering the rates of early deaths in CAP.

However, the present data suggest a possible relationship between early deaths and discordant therapy in cases of *P. aeruginosa* pneumonia, since five out of six patients with early deaths while receiving discordant therapy had this diagnosis. None of these patients had a previous diagnosis of bronchiectasis, nor had they received corticosteroid therapy;

thus, they did not present with the major risk factors for *P. aeruginosa* pneumonia indicated in the current guidelines for the management of CAP [1]. Nevertheless, it should be borne in mind that all these patients had severe pneumonia with high risk of death, in spite of appropriate antibiotic therapy.

The clinical risk factors for early mortality identified by multivariate analysis, such as increased age, altered mental status, multilobar pneumonia and shock, have also been recognised in previous studies as factors associated with overall mortality and with mortality occurring within the initial five days after hospital admission [4–7, 28]. Such factors would be expected to influence early evolution if present at admission. In addition, the present study identified chronic heart disease as a factor associated with late mortality. Apart from age (the major driver in the PSI score) the other factors would also be expected to influence early evolution if present at admission. Additionally, the present study identified discordant therapy as an independent risk factor for early mortality. Nevertheless, this finding is supported almost exclusively by the aforementioned cases of patients with *P. aeruginosa* pneumonia, and the issue requires further study. The question of whether the use of appropriate antibiotics has a clear impact on survival in the first hours after admission remains unanswered, and should be addressed by future research.

In conclusion, current early mortality is relatively low, representing around one third of deaths in patients with community-acquired pneumonia who died during hospital admission. It occurs mainly in elderly patients or patients presenting with altered mental status and septic shock. Pneumococcal bacteraemia and discordant antibiotic therapy, mainly due to lack of coverage against *Pseudomonas aeruginosa*, are also significant risk factors. The major causes of early death are pneumonia related, such as respiratory failure and shock in the setting of an inadequate host response.

## REFERENCES

- Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, *et al.* Infectious disease society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: Suppl. 2, S27–S72.
- File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001.
- Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, *et al.* The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 377–386.
- 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: 243–250.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134–141.
- Mortensen E, Coley C, Singer D, *et al.* Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1059–1064.
- Marrie TJ, Wu LL. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. A prospective study



- of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127: 1260–1270.
- 8 Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-years prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 586–599.
  - 9 Davis RB, Iezzoni LI, Phillips RS, Reiley P, Coffman GA, Safran C. Predicting in-hospital mortality: the importance of functional status information. *Med Care* 1995; 33: 906–921.
  - 10 Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. Antibiotic therapy and 48-hour mortality for patients with pneumonia. *Am J Med* 2006; 119: 859–864.
  - 11 Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502–508.
  - 12 Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assay: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the laboratory centre for disease control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001; 33: 492–502.
  - 13 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard. 5<sup>th</sup> Edition. Document M7-A5; supplemental tables M100-S10. Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
  - 14 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eleventh Informational Supplement. NCCLS document no. M100-S11. Wayne, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001.
  - 15 Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383–421.
  - 16 British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56: Suppl. 4, IV1–IV64.
  - 17 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; 279: 1452–1457.
  - 18 Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of patients with community-acquired pneumonia hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158–165.
  - 19 Pallares R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 1995; 333: 474–480.
  - 20 Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with *in vitro* resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230–237.
  - 21 Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60: 759–770.
  - 22 Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242–248.
  - 23 Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30: 951–956.
  - 24 Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093–1101.
  - 25 Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005; 26: 1086–1091.
  - 26 Greci LS, Katz DL, Jekel J. Vaccinations in pneumonia: pneumococcal and influenza vaccination patterns among patients hospitalized for pneumonia. *Prev Med* 2005; 40: 384–388.
  - 27 Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 210–221.
  - 28 Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients, causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 159–169.





## **7.DISCUSIÓN**



## **7.1 ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

### **7.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON UNA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

En nuestro estudio un 46.9% de los pacientes ingresados por NAC presentaron una estancia media prolongada. Se identificó la edad avanzada, el abuso de alcohol, la gravedad de la neumonía, la neumonía aspirativa, la presencia de derrame pleural complicado y el tiempo hasta la estabilidad clínica como factores asociados con una estancia media prolongada.

La relación entre edad avanzada, gravedad de la infección según el índice de gravedad de la neumonía (IGN) (Fine MJ 1997) y una estancia media hospitalaria prolongada ha sido documentada previamente por otros investigadores (Fine MJ 1997; Roson B 2001; Jin Y 2003; Huang JQ 2006). Fine y col. (Fine MJ 1997) describieron una estancia media de 5 días en los pacientes de bajo riesgo (clase I), mientras que en aquellos pacientes con mayor gravedad (clase V) la duración media del ingreso alcanzó los 11 días. En nuestro país, Rosón y col. (Roson B 2001) también hallaron una diferencia de 6 días en la estancia media hospitalaria al comparar los pacientes clasificados en tales categorías de riesgo. De hecho, la edad constituye el factor de mayor peso en el cálculo del IGN (Fine MJ 1997). En esta dirección, en un estudio prospectivo reciente de pacientes muy ancianos hospitalizados por NAC

alrededor del 85% pertenecían a las clases de alto riesgo (IV-V) (Fernández-Sabé N 2003).

Nuestro hallazgo de que la neumonía aspirativa se asocia con una mayor duración de la estancia media está en consonancia con diversos estudios que han documentado una mayor morbilidad y un peor pronóstico en esta infección, que suele ocurrir con mayor frecuencia en personas ancianas con comorbilidades que presentan disminución del nivel de consciencia y alteración del mecanismo de la deglución (Wynne JW 1977, Ware LB 2000; Marik PE 2001, Fernández-Sabé 2003).

El derrame pleural complicado es una de las causas más importantes de fracaso precoz en el tratamiento de la NAC (Roson B 2004) y en el presente estudio se ha identificado como un factor asociado con una mayor duración del ingreso. En caso de existencia de derrame pleural es importante practicar una toracocentesis diagnóstica para descartar lo antes posible la existencia de un empiema que requiera la colocación de un tubo de drenaje, hecho que obviamente condiciona una estancia media más prolongada.

En nuestro estudio, el alcoholismo se ha relacionado con una mayor duración de la estancia media hospitalaria. Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por Saitz y col. (Saitz R 1997) que relacionaron el abuso de alcohol con un aumento significativo en el coste hospitalario de la NAC. El alcoholismo es un problema muy prevalente en nuestro medio (Moss M 2006). La NAC en pacientes alcohólicos se asocia a mayor riesgo de bacteriemia, empiema y a un retraso en la estabilidad clínica (Örqvist A 1990; Carpenter JL 1991; Fernández-Solé J 1995; Fine MJ 1996). El desarrollo de *delirium tremens* es una complicación importante que debe prevenirse en todo paciente

alcohólico hospitalizado por NAC, dado que compromete la evolución clínica de la infección.

El tiempo hasta la estabilidad clínica es uno de los factores relacionado con una estancia media prolongada sobre el cual hipotéticamente podríamos ejercer una mayor influencia. En este sentido es importante la administración precoz del tratamiento antibiótico en urgencias (Houck PM 2004). A su vez, el uso de quinolonas se ha asociado recientemente a una estabilidad clínica más temprana en los pacientes con neumonía por *Legionella* (Mykietiuk A 2005). Algunas maniobras como la movilización precoz de los pacientes con NAC también se han relacionado con un curso clínico más favorable y una menor duración del ingreso (Mundy LM 2003). Finalmente, se ha demostrado que la administración previa de la vacuna antineumocócica 23-valente ejerce un efecto beneficioso en la evolución de la NAC en adultos, disminuyendo la morbilidad y la mortalidad (Mykietiuk A 2006; Johnstone J 2007).

En resumen, los factores identificados en este estudio deberían ser considerados al evaluar la idoneidad de la duración del ingreso hospitalario en la NAC en una institución determinada, así como en el diseño de estudios que propongan estrategias para reducir la estancia media de los pacientes.

### **7.1.2 EFICACIA DE UNA GUÍA CLÍNICA DE 3 PASOS PARA REDUCIR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO Y LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

El hallazgo más importante de este estudio aleatorizado es que el uso de una guía clínica de 3 pasos reduce los días de antibiótico endovenoso y la duración de la estancia media en más de dos días comparado con el manejo habitual. Esta guía de 3 pasos (movilización precoz, cambio precoz de tratamiento endovenoso a la vía oral y alta en el momento de la estabilidad clínica) es de fácil aplicación en la práctica clínica habitual.

Como ya se había observado en un estudio previo (Mundy LM 2003), la movilización precoz se ha mostrado una acción de fácil realización y terapéuticamente efectiva en pacientes con NAC. Mundy y col realizaron un estudio prospectivo aleatorizado con 458 pacientes ingresados en 3 hospitales. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir un manejo convencional o a ser movilizados un mínimo de 20 minutos al día desde las primeras 24 horas de hospitalización. Las características de los pacientes, así como el tratamiento recibido, fue similar en ambos grupos. La movilización precoz redujo un día (5,8 vs. 6,9) la estancia media hospitalaria sin aumentar el riesgo de efectos adversos o el consumo de recursos económicos posterior. Los autores de esta investigación postulan como mecanismos beneficiosos de la movilización precoz una mejor fisiología respiratoria con mayor redistribución aérea y sanguínea que favorece la llegada del tratamiento al pulmón, la reducción del

riesgo de aspiración y un mejor mantenimiento funcional, sobre todo en personas ancianas.

En el pasado, la mayoría de pacientes con NAC eran tratados 7 días con tratamiento endovenoso con el objetivo de obtener una óptima respuesta. Como consecuencia, los pacientes debían permanecer ingresados. Nuestros resultados están en consonancia con los descritos previamente por otros investigadores (Ramírez JA 1999, Ramírez JA 2001, Oosterheert JJ 2006, Mertz D 2009) demostrando que un cambio de tratamiento precoz de vía endovenosa a vía oral es seguro y puede ayudar a disminuir la estancia media hospitalaria. En un estudio prospectivo observacional (Ramírez JA 1999) se evaluó la seguridad del cambio precoz de tratamiento de vía endovenosa a vía oral en 200 pacientes con NAC. El cambio precoz se realizó en el 67% de los pacientes. Sólo en un caso se observó un fallo clínico. En un 44% de los pacientes se realizó un cambio precoz de antibiótico seguido de un alta hospitalaria precoz. En ninguno de ellos se documentó ningún efecto adverso.

En un estudio multicéntrico realizado en Holanda (Oosterheert JJ 2006), se aleatorizaron los pacientes con NAC a recibir un tratamiento estándar de antibiótico de 7 días de duración o a recibir un tratamiento antibiótico endovenoso de 3 días de duración con la posibilidad de cambiar a vía oral en el momento que el paciente estuviera estable hemodinámicamente. Tanto la duración del tratamiento antibiótico endovenoso (3,4 días) como la estancia media hospitalaria (1,9 días) se redujeron en el grupo de cambio precoz sin afectar el pronóstico de los pacientes. De hecho, un estudio demuestra que la conversión precoz de tratamiento antibiótico endovenoso a vía oral es segura incluso en aquellos pacientes que presentan neumonía neumocócica

bacteriémica (Ramírez JA 2001). Finalmente, otro estudio reciente (Mertz D 2009) demuestra que la aplicación de una guía de criterios objetivos de conversión precoz del tratamiento antibiótico endovenoso a vía oral disminuye la duración del antibiótico endovenoso de pacientes ingresados en salas de hospitalización por diferentes causas. Por el contrario, hace unos años Rhew y col (Rhew DC 2001), en un meta-análisis, no hallaron diferencias en la estancia media hospitalaria de pacientes en los que efectuaba un cambio precoz de antibiótico endovenoso a vía oral. Sin embargo estos resultados se modificaban al excluir los 2 estudios en los cuales los pacientes con cambio precoz del tratamiento presentaban una estancia media más prolongada que el resto. Al excluir estos estudios, se observó una disminución de 3 días de la estancia media hospitalaria sin observar diferencias en el pronóstico de los pacientes.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio fue demostrar que el uso de una guía de 3 pasos podía reducir la estancia media hospitalaria de los pacientes con NAC en más de 2 días. La gran diferencia descrita por diversos autores en la estancia media de hospitalización de los pacientes con NAC refleja que esta infección podría ser manejada más eficientemente. A pesar de que existen varios factores relacionados con una estancia media prolongada (García-Vidal C 2009, Garau J 2009), nuestra guía de 3 pasos es capaz de reducir la estancia media. Nuestros resultados contrastan con los obtenidos en dos estudios previos (Fine MJ 2003, Stone RA 2005) que intentaban disminuir la estancia media hospitalaria de pacientes con NAC con la aplicación de guías clínicas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen sustanciales diferencias entre los estudios que justifican estos resultados dispares. Primero, nuestro estudio incluye algunos criterios novedosos como por ejemplo la



movilización precoz. Segundo, en los otros estudios el porcentaje de pacientes potencialmente elegibles que finalmente siguieron la guía clínica fue bajo (en el estudio de Fine y col menor del 50%), motivo por el cual los hallazgos de estos estudios pueden estar sesgados. Tercero, para minimizar el impacto de la subjetividad en la decisión del momento del alta de los médicos del grupo control, en nuestro trabajo los grupos de facultativos encargados de seguir la guía clínica o realizar un manejo convencional fueron realizados en base a la estancia media de los pacientes con NAC en los dos años previos. Cuarto, en el estudio de Stone y col se excluyeron los pacientes con NAC grave. Además, en este estudio la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y de la estancia media hospitalaria no se evaluaron de manera separada.

En la actualidad, vivimos un momento de restricción económica que implica la reducción del presupuesto en la mayoría de sistemas de salud (Vergis EN 1999). Las guías clínicas son estrategias de manejo de los pacientes que definen los principales pasos a seguir en diferentes enfermedades (Marrie TJ 2000). Estas estrategias están dirigidas a mejorar la calidad del servicio asistencial y/o a reducir el coste sanitario. Sin embargo, la eficacia y seguridad de estas estrategias sanitarias deben ser evaluada en estudios. Nuestro trabajo demuestra la eficacia y seguridad de esta guía de 3 pasos para el manejo de la NAC. La estancia media hospitalaria es, de lejos, el factor más importante relacionado con el coste de la NAC (Fine MJ 2000, Bartolomé M 2004). La media del coste diario de un paciente hospitalizado por NAC en Estados Unidos es de 836 dólares, incluyendo 491 dólares (el 59% del coste) por la habitación y 345 dólares (el 41%) por los servicios no relacionados con el hospedaje. Según los resultados de estudios previos, cada día menos de hospitalización

significaría un descenso de 680 dólares en el coste del manejo de la NAC. En este aspecto, la reducción de la estancia media de 2 días que se obtiene con la aplicación de nuestra guía de 3 pasos tiene importantes connotaciones económicas.

A pesar de que clásicamente se asume que una hospitalización más prolongada puede favorecer una mejor evolución de la enfermedad, nuestro estudio demuestra que la aplicación de la guía de 3 pasos puede ser efectiva para prevenir algunas complicaciones relacionadas con la hospitalización como por ejemplo la flebitis. Este resultado es fácil de entender ya que con la aplicación de la guía los pacientes reciben menos días de tratamiento antibiótico endovenoso. En nuestro estudio no detectamos diferencias en la mortalidad entre los dos grupos. Los criterios para proceder al alta hospitalaria descritos en la guía clínica de 3 pasos son objetivos y reflejan la estabilidad clínica del paciente. Estudios previos (Halm EA 1998) en pacientes con NAC describen que una vez se ha alcanzado la estabilidad clínica, menos del 1% de los pacientes sufren complicaciones. Los mismos autores describen en un estudio observacional prospectivo (Halm EA 2002) que incluye 680 pacientes que la inestabilidad clínica al alta se relaciona con un peor pronóstico de la NAC. De hecho, ellos recomiendan que cualquier guía clínica debe incluir unos criterios que juzgen la estabilidad clínica del paciente para evitar que los esfuerzos por reducir la estancia media no afecten la seguridad de los pacientes. En nuestro estudio, el 9% de los pacientes que siguieron la guía clínica precisaron de reingreso hospitalario. Este porcentaje es menor que el descrito por otros autores que analizaron la frecuencia y las causas de reingreso en los pacientes con NAC (Jasti H 2008). Al igual que en dicho estudio, la causa más

frecuente de rehospitalización de nuestros pacientes fue la exacerbación de las comorbilidades del paciente. Cabe destacar que no encontramos diferencias en el grado de satisfacción de los pacientes entre los grupos. El porcentaje de pacientes manejados según la guía clínica que quedaron ampliamente satisfechos fue alto y similar al descrito en estudios previos (Carratalà J 2005).

Nuestro estudio tiene importantes puntos fuertes. Se trata de un estudio bien diseñado, aleatorizado, con un número considerable de pacientes con NAC y que no restringe pacientes según su etiología. Los métodos utilizados disminuyen sesgos potenciales derivados de la subjetividad clínica de los médicos. Sin embargo nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Primero, la naturaleza del estudio impide que los médicos responsables de los pacientes sean ciegos a las estrategias de manejo utilizadas. Segundo, es posible que la práctica médica del grupo control se vea influenciada por la interacción con el grupo de los médicos del grupo de la intervención o por el hecho de saber que su estancia media iba a ser evaluada. Sin embargo, en ambas situaciones esta influencia quedaría reflejada por la tendencia a disminuir la estancia media del grupo control. Tercero, la mortalidad en nuestro estudio fue baja, sobre todo debido a los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes. Por este motivo, la potencia para detectar diferencias en la mortalidad entre ambas estrategias es baja.

Como conclusión, el uso de la guía clínica de 3 pasos para el manejo de los pacientes con NAC no altera el pronóstico de los pacientes al compararlo con el manejo habitual. Sin embargo, el uso de la guía reduce de manera importante la duración del tratamiento antibiótico endovenoso y la estancia

media. Esta estrategia de manejo de pacientes se debe considerar de elección para el tratamiento de los pacientes con NAC.

## 7.2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD RECURRENTE. AGENTES ETIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Este estudio prospectivo muestra que la NAC recurrente es un problema común en la práctica clínica, incluso en pacientes inmunocompetentes sin patología estructural pulmonar. Nuestra prevalencia de NAC recurrente fue de 9,4%. La alta prevalencia reportada por otros autores, que oscila entre 13.6% y 22%, se debe a las diferencias en la población analizada y los métodos del estudio (Winterbauer RH 1969; Ekdahlk K 1992; Hedlund J 1997). En concreto, los estudios previos incluyen pacientes inmunodeprimidos y pacientes con patología estructural pulmonar (Gilks CF 1996).

La etiología de la NAC recurrente y no recurrente no se había comparado en los estudios previos (Winterbauer RH 1969; Ekdahlk K 1992; Hedlund J 1997). Como era de esperar, *S. pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuente en ambos grupos. En nuestro estudio, la NAC causada por *H. influenzae* o por bacilos gramnegativos y la neumonía aspirativa fueron más frecuentes en los pacientes con NAC recurrente. Estas etiologías se correlacionan con los factores que se han hallado en relación con las recurrencias. En especial, *H. influenzae* es especialmente frecuente en los pacientes con EPOC (Torres A 1996; Restrepo MI 2006). La neumonía por bacilos gramnegativos es un problema que suele afectar a pacientes añosos con múltiples comorbilidades y aquellos pacientes con EPOC que reciben tratamiento con múltiples antibióticos previos y corticoesteroides (Fernández-Sabé N 2003; Pifarre R 2007). La neumonía aspirativa ocurre principalmente en pacientes ancianos, frágiles, con enfermedad cerebrovascular y alteraciones en

el nivel de consciencia. Estos pacientes frecuentemente presentan alteraciones en la deglución y consecuentemente repiten episodios de aspiración e infección pulmonar (Marik PE 2001).

Por otro lado, la NAC causada por *Legionella* es una causa poco frecuente de NAC recurrente. De hecho, la legionelosis está estrechamente ligada a la exposición esporádica de una fuente exógena contaminada (Pedro-Botet ML 2009; Pedro-Botet 2007; Mykietiuk A 2005).

En nuestro estudio los factores independientes asociados con NAC recurrente fueron la edad avanzada (>65 años), la ausencia de vacunación antineumocócica, la EPOC y el tratamiento con corticoesteroides. Alguno de estos factores ya se había relacionado previamente con las recurrencias (Winterbauer RH 1969; Ekdahlk K 1992; Hedlund J 1997). La edad avanzada y la EPOC se asociaron a NAC recurrente en un estudio previo de 171 episodios de NAC en 115 pacientes de edades comprendidas entre los 50 y 80 años (Hedlund J 1997). En otro estudio que incluyó 158 adultos que fueron seguidos durante 11 años, Winterbauer y col. (Winterbauer RH 1969) identificaron el alcoholismo, la EPOC, la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus como factores predisponentes de NAC recurrente.

Nuestro estudio permite identificar la ausencia de vacunación antineumocócica como un factor de riesgo independiente asociado a NAC recurrente, tanto en pacientes con NAC como en el subgrupo de pacientes con neumonía neumocócica. A pesar de que diferentes sociedades recomiendan el uso de la vacuna polisacárida 23-valente (Centers for Disease Control and Prevention [ CDC] 1997; Ament A 2000), las tasas de vacunación en los adultos permanecen bajas (Musher DM 2000; Greci LS 2005). En un estudio realizado

por el CDC americano, la oportunidad de administrar la vacuna polisacárida 23-valente se pierde en un 80% de los pacientes ingresados en centros hospitalarios por cualquier motivo que tienen una indicación clara de vacunarse (CDC 1997). Probablemente no todos los facultativos creen en la eficacia de la vacuna a pesar de los datos que demuestran su seguridad, bajo coste, y eficacia en prevenir la enfermedad neumocócica invasora (Plets MW 2008). Sin embargo, diferentes estudios muy recientes apoyan los beneficios de esta vacuna e incluso demuestran que la vacunación antineumocócica mejora el pronóstico de los pacientes hospitalizados con NAC (Mykietiuk A 2006; Fisman DN 2006; Johnstone J 2007). Nuestros resultados deberían reforzar el convencimiento médico de administrar la vacuna polisacárida 23-valente a los pacientes adultos, incluyendo en el grupo de pacientes de riesgo, aquéllos que presentan un primer episodio de NAC.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Primero, el estudio se centra en las NAC recurrentes ingresadas en nuestro hospital. Sin embargo, no se puede descartar que algunos pacientes con más de un episodio de NAC puedan haber ingresado en otros centros o haber sido manejados ambulatoriamente. Segundo, nosotros no tenemos información sobre los posibles episodios de NAC acontecidos antes de iniciar nuestro estudio. Tercero, el posible rol de diferentes polimorfismos de la inmunidad innata en la recurrencia no ha sido evaluado. Aunque por el momento existen pocos datos que sugieran la relación entre diferentes polimorfismos genéticos y la susceptibilidad para sufrir diferentes infecciones, una hipótesis podría ser que algún polimorfismo fuera importante en explicar ciertas recurrencias (Roy S

2002). En el futuro se deberá explorar la relación entre la genética del sistema inmune y el riesgo de recurrencia.

Como conclusión, la NAC recurrente es un problema común del día a día, incluso en pacientes inmunocompetentes y/o que no presentan patología estructural pulmonar. Los pacientes ancianos, aquéllos con EPOC o que reciben corticoesteroides son aquéllos con mayor riesgo de recurrencia. La vacunación antineumocócica podría constituir un arma para disminuir los episodios de recurrencia.



### **7.3 NEUMONÍA NEUMOCÓCICA QUE SE PRESENTA CON SHOCK SÉPTICO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL MICROORGANISMO Y AL HUÉSPED**

Este estudio prospectivo describe los factores de riesgo dependientes del huésped y del microorganismo asociados con la presencia de neumonía neumocócica que se presenta con shock séptico. Más del 10% de los pacientes con neumonía neumocócica tienen shock séptico al ingreso. Esta cifra es similar a la descrita por otros autores en pacientes con NAC, entre los cuales la incidencia de shock séptico oscila entre el 7.4% y el 10% (Fine MJ 1997, Mortensen E 2002).

En nuestro estudio, los factores asociados de manera independiente con la presencia de shock séptico al ingreso fueron el tabaquismo, el uso de corticoterapia crónica y la infección causada por cepas de *S. pneumoniae* serotipo 3. Por el contrario, la presencia de cepas resistentes al tratamiento antibiótico o el genotipo de las cepas de *S. pneumoniae* no se relacionó con la presencia de shock séptico.

En estudios previos, el tabaquismo se ha relacionado con un aumento del riesgo de padecer infecciones (Kark JD 1982, Hirschtick RE 1995, Straus WL 1996, Bates MN 2007) y, en especial, enfermedad neumocócica invasiva (Shariatzadeh MR 2005, Nuorti JP 2000). Fumar afecta negativamente al sistema inmune, comprometiendo la habilidad del huésped para crear una respuesta inmune e inflamatoria óptima (McCrea KA 1994, Sopori M 2002, Chen H 2007). Nuestro estudio es el primero que de una manera directa relaciona el tabaquismo con la presencia de shock séptico en pacientes con

neumonía neumocócica. Este hallazgo fortalece las razones que puede ofrecer el clínico para recomendar a los pacientes con neumonía el cese del hábito tabáquico.

Los corticoides influyen de manera directa sobre el sistema inmunológico, alterando la función de macrófagos y granulocitos, así como la expresión de citoquinas. Además, el uso crónico de corticoides suprime la producción de hormona liberadora de corticotropina y de la hormona corticotropa y puede inducir atrofia adrenal (Cooper M 2003). Como consecuencia, la respuesta de las glándulas suprarrenales frente a la infección puede ser insuficiente. Aunque no existe evidencia de estudios aleatorizados, el tratamiento suplementario con corticoesteroides podría ser beneficioso en los pacientes con hipofunción suprarrenal que presenten neumonía neumocócica con shock séptico asociado.

El serotipo 3 se asocia habitualmente a infecciones neumocócicas del adulto y es menos frecuente en niños y adultos jóvenes. En nuestro estudio, este serotipo causa cerca del 25% de las infecciones. Cabe destacar que nosotros encontramos una asociación independiente entre el serotipo 3 y la presencia de shock séptico. Estudios previos han relacionado el serotipo 3 con un bajo poder invasivo pero una elevada virulencia, con una tasa elevada de mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica (Austrian R 1964, Finland M 1977, Gransden WR 1985, Henriques B 2000, Matens P 2004, Alanee S 2007, Jansen A 2009). En nuestro estudio el serotipo 3 se asoció a dos genotipos (ST260 y ST180), sin poder relacionar ninguno de ellos con mayor presencia de shock séptico.

La vacunación polisacárida antineumocócica 23-valente incluye el serotipo 3. Su uso en los pacientes adultos se recomienda en muchos países.

Sin embargo, la tasa de vacunación en la población adulta con criterios de vacunación permanece baja. La vacuna antineumocócica conjugada 7-valente no incluye el serotipo 3. Se ha demostrado previamente que la introducción de esta vacuna ha cambiado la distribución habitual de los serotipos que causan infección neumocócica invasora en el adulto (Ardanuy C 2009). Próximamente se comercializará la vacuna neumocócica conjugada 13-valente que sí incluye el serotipo 3. Quizá esta vacuna pueda ayudar a disminuir la tasa de infección por dicho serotipo y, consecuentemente, la presencia de shock séptico asociado a la neumonía neumocócica. Además, en el futuro, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente se podrá administrar a la población adulta.

El virus de la influenza altera el epitelio pulmonar predisponiendo la adherencia e invasión de *S. pneumoniae*. Se ha publicado recientemente que la vacunación frente a la gripe previene hospitalizaciones por neumonía y disminuye las tasas de mortalidad (McCullers JA 2006). En nuestro estudio la vacunación previa frente al virus de la influenza se asoció a un menor riesgo de padecer shock séptico, aunque estos resultados perdieron significación estadística en el análisis multivariado.

Los pacientes con shock séptico precisaron con mayor frecuencia ventilación mecánica y tuvieron una estancia media más prolongada que los pacientes sin shock. Como era de esperar, estos pacientes tuvieron también una mortalidad precoz y tardía más elevada que el resto. Estos hallazgos se corresponden con datos descritos en estudios previos (Fine MJ 1996, Fine MJ 1997, Garcia-Vidal C 2008).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas. Primero, el rol de los polimorfismos genéticos no se ha estudiado. Futuros

estudios deben establecer la relación entre diferentes polimorfismos genéticos del sistema inmune y la gravedad de la infección. Segundo, el pequeño porcentaje de neumonías causadas por ciertos serotipos y genotipos dificulta la interpretación de su potencial relación con el shock séptico. Tercero, el estudio ha sido realizado en un solo centro y los resultados pueden no ser extrapolables a otras áreas geográficas.

En resumen, el shock séptico al ingreso es una complicación frecuente de la neumonía neumocócica y causa una elevada mortalidad y morbilidad. El tabaquismo, el tratamiento crónico con corticoesteroides y la infección causada por el serotipo 3 son factores independientes de padecer esta seria complicación.

#### **7.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. AGENTES ETIOLÓGICOS, CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS**

La evolución de la NAC en las primeras 48 horas es crucial (Mandell L 2007; Mandell LA 2000; British Thoracic Society Standards of Care Committee 2001). De hecho, una vez establecida la estabilidad clínica, el empeoramiento brusco en la NAC es poco frecuente (Halm EA 1998). En un estudio previo, nuestro grupo analizó las causas y factores asociados a fallo precoz en los pacientes hospitalizados por NAC (Roson B 2004). Nuestra definición de fallo precoz fue “falta de respuesta o empeoramiento clínico o radiológico en las primeras 48-72 horas de ingreso que precisen de cambios en la antibioticoterapia o en los procedimientos invasivos”. En ese momento excluimos los pacientes fallecidos en las primeras 48 horas tras el ingreso. El presente estudio pretende evaluar específicamente esta población.

La frecuencia de mortalidad precoz fue de 2,3%, representando un tercio de todos los pacientes fallecidos. Desde nuestro punto de vista, esta cifra no es demasiado elevada. Sin embargo es muy difícil compararla con otras series debido a la diferencia en la definición de mortalidad precoz y a las diferentes poblaciones estudiadas por otros investigadores.

En general, a pesar de no hallar diferencias en la frecuencia y tipo de comorbilidades entre los pacientes con mortalidad precoz y el resto, las características demográficas y clínicas de los pacientes definen un subgrupo más grave de NAC, como demuestra el hecho que el 91% de los pacientes que fallecen precozmente estén clasificados en las categorías de alto riesgo del IPG.

Las causas más frecuentes de mortalidad precoz fueron la insuficiencia respiratoria y el shock/fallo multiorgánico. De hecho, muchos de estos pacientes tuvieron bacteriemia y presentaron shock séptico y/o insuficiencia respiratoria al ingreso. La gran mayoría de muertes estuvieron directamente relacionadas con el episodio de NAC, en el contexto de una marcada respuesta inflamatoria.

La bacteriemia neumocócica y la neumonía por *P. aeruginosa* fueron más frecuentes en aquellos pacientes con mortalidad precoz. En el caso de neumonía neumocócica no se halló relación entre la presencia de resistencia antimicrobiana y la mortalidad (ni precoz ni tardía). Este resultado concuerda con estudios previos en los cuales tras ajustar por edad, comorbilidad, gravedad de la infección y tratamiento apropiado, la mortalidad de pacientes con neumonía bacteriémica por neumococos resistentes o por neumococos sensibles es similar (Pallares R 1995; Yu VL 2003).

De hecho, en nuestro estudio, todos los pacientes con infección neumocócica recibieron un tratamiento empírico adecuado. Esta evidencia refuerza el concepto clásico defendido por Austrian y Gold (Austrian R 1964) según el cual la mortalidad precoz depende menos de la eficacia antibiótica que de otros factores, como por ejemplo una respuesta inadecuada del huésped. Existen algunos estudios recientes que sugieren que la modulación de la respuesta inmune podría mejorar el pronóstico de los pacientes con NAC grave (Confalonieri M 2005; Garcia-Vidal 2007). Sin embargo, se precisan más estudios para evaluar la relación entre una excesiva respuesta del huésped y la mortalidad precoz, así como para documentar la eficacia de potenciales tratamientos inmunomoduladores.

Por otra parte, y como ya se ha comentado previamente en esta tesis, se ha demostrado que la vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente puede prevenir la infección neumocócica invasiva y mejorar el pronóstico de los pacientes con NAC (Fisman DN 2006; Vila-Córcoles A 2005). En este estudio, menos del 10% de los pacientes que fallecieron habían recibido la vacuna, a pesar de que más del 75% tenían criterios para ello. Nuestro estudio confirma los resultados de otros estudios previos que demuestran que las tasas de vacunación antineumocócica en pacientes adultos permanece baja (Greci LS 2005; Musher DM 2000). En nuestra opinión, un mayor uso de la vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente podría ayudar a disminuir el porcentaje de pacientes con infección invasiva y como consecuencia reducir la tasa de mortalidad precoz.

Nuestros datos sugieren una posible relación entre la mortalidad precoz y el tratamiento discordante en pacientes que padecen una neumonía por *P. aeruginosa*. En concreto, 5 de los 6 pacientes que reciben tratamiento discordante tienen este diagnóstico. Destaca que ninguno de estos pacientes tiene el diagnóstico previo de bronquiectasias ni ha recibido corticoides previos. Por tanto, no presentan los factores que, según las actuales guías para el manejo de la NAC (Mandell L 2007), recomiendan tratar empíricamente *P. aeruginosa*. Quizá los criterios definidos en este estudio para identificar los pacientes con mortalidad precoz deberían ser tenidos en consideración al diseñar el tratamiento empírico de la NAC y plantearse la cobertura frente *P. aeruginosa*.

La edad avanzada, la confusión, la neumonía multilobar y el shock han sido identificados en nuestro estudio como aquellos factores clínicos

independientes que se relacionan con la mortalidad precoz. Estudios previos demostraban la asociación de estos factores con la mortalidad global (Fine MJ 1997; Fine MJ 1996; Mortensen E 2002; Fernández-Sabé 2003; Marrie TJ 2005). Nuestro análisis demuestra la importancia que tienen estos factores en la evolución en las primeras horas del ingreso. Además, nuestro estudio también identifica la insuficiencia cardíaca como un factor relacionado con la mortalidad tardía.

En resumen, la mortalidad precoz en la NAC es relativamente baja, representando un tercio de la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes. Ésta ocurre principalmente en pacientes ancianos o que presentan confusión o shock al ingreso. La neumonía neumocócica bacteriémica y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado de la neumonía por *P. aeruginosa* se asocian también con la mortalidad precoz. Las principales causas de mortalidad precoz están directamente relacionadas con la neumonía y son la insuficiencia respiratoria y el shock, remarcando la importancia del huésped en la mortalidad precoz.



## **8. CONCLUSIONES**



## **8.1 ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

### **8.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON UNA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

- La mediana de la duración del ingreso fue de 8,0 días (6,0-11,0).
- Un 46.9% de los pacientes ingresados por NAC presentó una estancia media prolongada.
- Los factores independientes asociados con una estancia media prolongada fueron la edad avanzada, el abuso de alcohol, la gravedad de la NAC, la neumonía aspirativa, la presencia de derrame pleural complicado y el tiempo hasta la estabilidad clínica.
- Los factores identificados deberían ser considerados al evaluar la idoneidad de la duración del ingreso hospitalario en la NAC en una institución determinada, así como en el diseño de estudios que propongan nuevas estrategias para reducir la estancia media.

### **8.1.2 EFICACIA DE UNA GUÍA CLÍNICA DE 3 PASOS PARA REDUCIR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ENDOVENOSO Y LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**

- La aplicación de una guía clínica de 3 pasos es eficaz para disminuir el tiempo de tratamiento antibiótico endovenoso en los pacientes con NAC.
- La aplicación de una guía clínica de 3 pasos es eficaz para reducir la estancia media hospitalaria en los pacientes con NAC.
- El uso de la guía clínica de 3 pasos para el manejo de los pacientes con NAC es segura. Los efectos secundarios, las complicaciones, los reingresos y la mortalidad no aumentó en los pacientes asignados a la aplicación de la guía clínica.
- La reducción de la estancia media de 2 días que se obtiene con la aplicación de nuestra guía de 3 pasos tiene importantes connotaciones económicas.
- Esta estrategia de manejo se debe considerar de elección para el tratamiento de los pacientes con NAC.

## 8.2 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD RECURRENTE. AGENTES ETIOLÓGICOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

- En nuestro estudio la incidencia de NAC recurrente fue del 9.4%.
- Tanto en los pacientes con recurrencias como en el resto de pacientes, el agente etiológico más frecuente fue el neumococo. La neumonía causada por *Haemophilus influenzae*, la neumonía aspirativa y la neumonía por gramnegativos fueron más frecuentes en pacientes con NAC recurrente. Por el contrario, *Legionella pneumophila* fue raramente identificada como causa de NAC recurrente.
- La edad avanzada, la ausencia de vacunación antineumocócica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el uso de corticoesteroides se asociaron de manera independiente con mayor riesgo de NAC recurrente.
- Nuestros hallazgos proporcionan argumentos adicionales a las recomendaciones actuales de vacunación y deberían estimular a los profesionales sanitarios a incrementar la implementación de la vacuna en los grupos de riesgo.

### **8.3 NEUMONÍA NEUMOCÓCICA QUE SE PRESENTA CON SHOCK SÉPTICO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL MICROORGANISMO Y AL HUÉSPED**

- En nuestro estudio la neumonía neumocócica con shock séptico al ingreso fue frecuente (10.9%).
- Los pacientes con shock séptico precisaron más frecuentemente ventilación mecánica y tuvieron ingresos más prolongados. Asimismo, la mortalidad, tanto precoz como tardía, fue mayor.
- El tabaquismo, el uso crónico de corticoesteroides y la infección causada por el serotipo 3 fueron factores independientes asociados a la presencia de shock séptico.

#### **8.4 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PRECOZ DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. AGENTES ETIOLÓGICOS, CAUSAS Y FACTORES ASOCIADOS**

- La frecuencia de la mortalidad precoz en los pacientes con NAC es relativamente baja (2.3%), pero representa un tercio de la mortalidad global de los pacientes con NAC.
- Las causas principales de mortalidad precoz fueron la insuficiencia respiratoria y el shock/fallo multiorgánico.
- *Streptococcus pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuente en todos los grupos de estudio. Se documentó una mayor incidencia de neumonía bacteriémica neumocócica en los pacientes con mortalidad precoz y tardía comparados con los que sobrevivieron. La resistencia del neumococo a la penicilina fue similar en todos los grupos de estudio. La neumonía por bacilos gramnegativos fue más frecuente en los pacientes que fallecieron (precoz y tardíamente).
- Los pacientes con mortalidad precoz recibieron con mayor frecuencia un tratamiento antibiótico empírico inadecuado a expensas de tratamiento discordante en pacientes que padecieron una neumonía por *P. aeruginosa*.
- La mortalidad precoz en la NAC acontece mayoritariamente en pacientes ancianos, que presentan alteración del nivel de consciencia, afectación multilobar y shock séptico al ingreso. La neumonía bacteriémica neumocócica y el tratamiento empírico inadecuado, a expensas de la neumonía por *P. aeruginosa* son también factores independientes asociados a mortalidad precoz.

- Son necesarios estudios aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de estrategias dirigidas a modular de forma beneficiosa la respuesta inflamatoria en la NAC. Se debe mejorar la implementación de la vacuna antineumocócica en los pacientes de riesgo para prevenir la enfermedad invasiva. Finalmente, deberíamos mejorar el conocimiento de los factores de riesgo de NAC por *P. aeruginosa*.



**9.**

## **BIBLIOGRAFIA**



Alanee SRJ, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, Ortqvist A, Rello J, Luna CM, Baddour LM, IP M, Yu VL, Klugman KP; International Pneumococcal Study Group. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. Clin Infect Dis 2007;45:46-51.

Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. Eur Respir J 1999; 13: 349-355.

Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolomé M, Balanzó X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Resp J 2000; 15: 757-763.

Ament A, Baltussen R, Duru G, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. Clin Infect Dis 2000; 31: 444-450.

Anderson RN. Deaths: the leading causes for 2000. Natl Vital Stat Rep 2002; 50: 1-86.

Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, Torres A. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis. Arch Intern Med 2002; 162: 1849-58.

Ardanuy C, Tubau F, Pallarés R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009;48:57-64.

Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964; 60: 759-70.

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-421.

Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortún V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2004;23:610-6.

Bates Mn, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42.

British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001; 56 :IV1-IV64.

Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationship between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. J Infect Dis 2003; 187:1424-32.

Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Rodríguez-Carballeira M, Ferrer C, Garau J. Ingresos, estancia y mortalidad de las neumonías adquiridas en la comunidad en un hospital de agudos. Correlación entre el índice pronóstico de severidad y los criterios clínicos tradicionales de valoración de la gravedad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:64-9.

Carpenter JL, Huang DY. Community-acquired pulmonary infections in a public municipal hospital in the 1980s. South Med J 1991;84:299–306.

Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia. A randomized trial in low-risk patients. Ann Intern Med 2005; 142: 165-172.

Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. Arch Intern Med 2007; 167:1393-9.

Carriere KC, Jin Y, Marrie TJ, Predy G, Johnson DH. Outcomes and costs among seniors requiring hospitalization for community-acquired pneumonia in Alberta. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:31-8.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-8): 1-24.

Centers for Disease Control and Prevention. Missed opportunities for pneumococcal and influenza vaccination of Medicare pneumonia inpatients-12 western states, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 919-923.

Chen H, Cowan M, Hasday J, Vogel S, Medvedev A. Tobacco smoking inhibits expression of proinflammatory cytokines and activation of IL-1R-Associated kinase, p38, and NF- $\kappa$ B in alveolar macrophages stimulated with TLR2 and TLR4 agonists. *J Immunol* 2007;179:6097-106.

Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008-11.

Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, Della Porta R, Giorgio C, Blasi F, Umberger R, Meduri GU. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 242-8.

Cooper M, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.

Dominguez A, Salleras LI, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case –control study. *Clin Infect Dis* 2004; 40: 1250-7.

Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin infect Dis* 2008; 47: 510-6.

Ekdahl K, Braconier JH, Roloff J. Recurrent pneumonia: a review of 90 adult patients. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 71-76.

Enright MC, Spratt BG. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology* 1998;144:3049-60.

Enright MC, Spratt BG. Multilocus sequence typing. *Trends Microbiol* 1999;7:482-7.

Everey NR, Hochman J, Becker R, Kopecky S, Cannon CP. Critical pathways. A review. *Circulation* 2000; 101: 461-465.

Falguera M, Carratalà J, Ruiz-Gonzalez A, Garcia-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Community-Acquired Pneumonia due to Gram-Negative Bacilli: A New Look at Criteria Suggesting Diagnosis and Outcome. *Respirology* 2009; 14: 105-111.

Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-9.

Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F. Community-acquired pneumonia in very elderly patients causative organisms, clinical characteristics and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 159-169.

Fernández-Solá J, Junqué A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1649-54.

Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-141.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250.



Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS, et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000; 109:378-85.

Fine MJ, Stone RA, Lave JR, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003;115:343-351.

Finland M, Barnes MW. Changes in occurrence of capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. *J Clin Microbiol* 1977;5:154-66.

Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093-1101.

Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2007; 30: 951-6.

Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, *et al.* Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008;32:733-9.

Garcia-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, *et al.* Factors associated with prolonged hospital stay in community-acquired pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 160-164.

Garau J, Calbo E. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2008; 371: 455-458.

Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, *et al.* Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 322-329.

Gilks CF, Ojoo SA, Ojoo JC, *et al.* Invasive pneumococcal disease in a cohort of predominantly HIV-1 infected female sex-workers in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996; 347: 718-723.

Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. Pneumococcal bacteraemia: 325 episodes diagnosed at St. Thomas's Hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:505-8.

Greci LS, Katz DL, Jekel J. Vaccinations in pneumonia: pneumococcal and influenza vaccination patterns among patients hospitalized for pneumonia. *Prev Med* 2005; 40: 384-388.

Gutiérrez F, Masià M, Rodríguez C, Ayelo A, Soldán B, Cebrián L, Mirete C, Royo G, Hidalgo AM. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003; 36 : 286-292.

Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.

Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1278-84.

Hedlund J, Kalin M, Örtqvist A. Recurrence of pneumonia in middle-aged and elderly adults after hospital-treated pneumonia: aetiology and predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 387-392.

Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Örtqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003; 21: 3906-3911.

Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2759-62.

Henriques B, Kalin M, Ortqvist A, *et al.* Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in five countries. J Infect Dis 2000;182:833-9.

Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Uegami S, Matsuura Y. Surgical treatment of infected intralobar pulmonary sequestration: a collective review of patients older than 50 years reported in the literature. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2007; 13: 331-334.

Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, *et al.* Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995;333:845-51.

Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164:637-44.

Huang JQ, Hooper PM, Marrie TJ. Factors associated with length of stay in hospital for suspected community-acquired pneumonia. Can Resp J 2006;13:317-24.

Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, *et al.* The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population based study. Clin Infect Dis 2004; 39: 1642-1650.

Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-1755.

Jansen A, Rodenburg G, Van der Ende A, *et al.* Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009;49:e23-29.

Jasti H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:550-556.

Jin Y, Marrie TJ, Carriere KC, Predy G, Houston C, Ness K, et al. Variation in management of community-acquired pneumonia requiring admission to Alberta, Canada hospitals. *Epidemiol Infect* 2003;130:41-51.

Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1938-1943.

Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 329-34.

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-88.

Kamerling JP. Pneumococcal polysaccharides: a chemical view. In: Tomasz A, ed. *Streptococcus pneumoniae*, molecular biology and mechanisms of disease. New York: Mary Ann Liebert, 2000:81-114.

Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *N Engl J Med* 1982;307:1042-6.

Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. National Hospital discharges Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 2005; 158: 1-199.

Lave JR, Lin CC, Hughes-Cromick P, Fine M. The cost of treating patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 1999; 20: 189-98

Lexau CA, Lynfield R, Danila R et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-51.

Llull D, Lopez R, Garcia E. Clonal origin of the type 37 *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2000;6:269-75.

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.

Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344:665-71.

Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283:749-755.

Marrie TJ, Wu LL. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. A prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest*. 2005; 127: 1260-70.

Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004;4:21.

Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland; Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2000;31 :383-421.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.

Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1709-1718.

McCrea KA, Ensor JE, Nall K, Bleecker ER, Hasday JD. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:696-703.

McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.

Mertz D, Koller M, Haller P, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *JAC* 2009; 64 (1): 188-199.

Monge V, San Martín M, Gonzalez A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Pub Health* 2001; 11: 362-364.

Mortensen E, Coley C, Singer D, Marrie T, Obrosky S, Kappor W, Fine MJ. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from



the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. Arch Intern Med. 2002; 162 : 1059-1064.

Moss M, Burnham EL. Alcohol abuse in the critically ill patient. Lancet 2006;368:2231-42.

Muller-Graf CDM, Whatmore AM, King SJ, *et al.* Population biology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharyngeal carriage and invasive disease. Microbiology 1999;145: 3283-93.

Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Chest 2003;124:883-9.

Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbeiy N, Eid A, Inderias LA, *et al.* Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 210-221.

Mykietiuk A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, *et al.* Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella* pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. Clin Infect Dis 2005;40:794-9.

Mykietiuik A, Carratalà J, Domínguez A, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 457-462.

Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20: 820-37.

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1730-1754.

Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.

Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333: 1193.

Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leiononen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization, *Eur Respir J* 1990;3:1105–13.

Örtqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.

Osler W. *The principles and practice of medicine*, revised by McRae TD. Appleton and Co., New York, 1926, p.81.

Pachón J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142: 369-373.

Pachón J, Alcántara-Bellón JD, Cordero E, Lama C, Rivero A, por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 350-7.

Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, Martín R, Gudiol F. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 1995; 333: 474-80.

Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med* 1995; 123: 941-948.

Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1109-21.

Pedro-Botet ML, Sanchez I, Sabria M, Sopena N, Mateu L, García-Nuñez M, Rey-Joly C. Impact of copper and silver ionization on fungal colonization of the water supply in health care centers: implications for immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45:84-6.

Pérez-Trallero E, Baquero F, García-Rey C, Martín-Herrero JE, Martín-Sánchez AM, Garau J. Factors influencing length of hospital stay in a large single-year series of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (S4):38.

Peters K, Kochanek D, Murphy S. Deaths: final data for 1996. *Natl Vital Stat Rep* 1998; 47:1-100.

Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 2139-2144.

Plets MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 199-206.

Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, Newman D, Burke J, Mushtag M, Huang A. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge. A prospective observational study of 200

consecutive patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159: 2449-2454.

Ramírez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 848-850.

Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006; 28: 346-351.

Rhew D, Tu G, Ofman J, Henning J, Richards M, Weingarten S. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia A meta-analysis. Arch Intern Med 2001; 161: 722-727.

Robbins J, Gensler G, Hind J, et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence. A randomized trial. Ann Intern Med 2008;148: 509-518.

Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. Clin Infect Dis 2001;33:158-65.

Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-8.

Roy S, Knox K, Segal S, et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case–control study. *Lancet* 2002; 359: 1569-1573.

Saitz R, Ghali WA, Moskowitz MA. The impact of alcohol-related diagnoses on pneumonia outcomes. *Arch Intern Med* 1997;157:1446-52.

Shariatzadeh MR, Huang JQ, Tyrrell GJ, Johnson MM, Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study in Edmonton and neighboring municipalities. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:147-61.

Sjöström K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, Sandgren A, Kühlmann-Berenzon S et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 451-9.

Sopena N, Pedro-Botet L, Mateu L, Tolschinsky G, Rey-Joly C, Sabrià M. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:114-9.

Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-7.

Stone RA, Mor MK, Lave JR, Hough LJ, Fine MJ. Implementation of an inpatient management and discharge strategy for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Manag Care* 2005;11:491-499.

Straus WL, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1685-92.

Torres A, Dorca J, Zalacaín R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456-1461.

Vallejo M, Molina A, Mosquera JD, Bergua J, Echevarria L, Zabala M. Mortalidad hospitalaria precoz por enfermedades infecciosas. *Anales de Medicina Interna* 2003; 20: 347-350.

Van Der Poll T, Opal S. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:32-43.

Vergis EN, Yu VL. New directions for future studies of community-acquired pneumonia: optimizing impact on patient care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 847-851.

Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J.* 2005 ;26: 1086-91.

Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.

Winterbauer RH, Bedon GA, Ball WC. Recurrent pneumonia. Predisposing illness and clinical patterns in 158 patients. *Ann Intern Med* 1969; 70: 689-700.

Wynne JW, Modell JH. Respiratory aspiration of stomach contents. *Ann Intern Med* 1977;87:466-74.

Yu VL, Chiou CC, Feldman C et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 230-7.