



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

**DIFERÈNCIES EN L'ETIOLOGIA, ÚS D'ANTIBIÒTICS I
MORBIMORTALITAT ENTRE PNEUMÒNIA ASSOCIADA A LES
CURES SANITÀRIES I PNEUMÒNIA ADQUIRIDA A LA COMUNITAT**

Núria Angrill Sellés

2019



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**DIFERÈNCIES EN L'ETIOLOGIA, ÚS D'ANTIBIÒTICS I
MORBIMORTALITAT ENTRE PNEUMÒNIA ASSOCIADA A LES
CURES SANITÀRIES I PNEUMÒNIA ADQUIRIDA A LA COMUNITAT**

Tesi doctoral realitzada i presentada per

Núria Angrill Sellés

per optar al títol de doctora

Director: Eduard Monsó Molas

Tutor: Miquel Sabrià Leal

Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Sabadell 2019



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de medicina

Eduard Monsó Molas, professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), de la Unitat Docent de Parc Taulí,

CERTIFICA:

Que la Tesi Doctoral titulada **“Diferències en l’etiologia, ús d’antibiòtics i morbimortalitat entre pneumònia associada a les cures sanitàries i pneumònia adquirida a la comunitat”**,

presentada per Núria Angrill Sellés, inscrita al departament de Medicina de la UAB, dirigida per mi per optar al grau de doctora, representa una gran aportació al tema i reuneix mèrits suficients per a ser presentada i defensada davant del tribunal corresponent.

I perquè així consti a efectes oportuns, signo aquest certificat a Sabadell, 28 d’agost de 2019

Dr Eduard Monsó Molas



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de medicina

Miquel Sabrià Leal, Catedràtic de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) en malalties Infeccioses, de Hospital Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA:

Com a tutor, que la Tesi Doctoral titulada **“Diferències en l’etiologia, ús d’antibiòtics i morbimortalitat entre pneumònia associada a les cures sanitàries i pneumònia adquirida a la comunitat”**

presentada per Núria Angrill Sellés, inscrita al departament de Medicina de la UAB, representa una gran aportació al tema i reuneix mèrits suficients per a ser presentada i defensada davant del tribunal corresponent.

I perquè així consti a efectes oportuns, signo aquest certificat a Sabadell, 28 d’agost de 2019

Dr Miquel Sabrià Leal

“No vagis per on el camí et pot portar, ves per on no hi ha camí i deixa un rastre”

Ralph Waldo Emerson

AGRAÏMENTS

Al Dr. Eduard Monsó, director de la tesi doctoral, per la seva disponibilitat, paciència i orientació en el desenvolupament d'aquest projecte, per la seva proximitat i professionalitat. Gràcies per la confiança que has dipositat en mi, donant-me ànims per continuar caminant, encara que el camí sigui espinós.

Al Dr. Miquel Sabrià, tutor de la tesi, pel seu entusiasme i esperit crític. Gràcies per la paciència que ha tingut amb mi, per les vegades que m'ha il·luminat el camí i per les portes que m'ha obert cada cop que he tingut una dificultat.

Un especial agraïment al Dr. Miguel Gallego per la seva entrega, la seva confiança en tots aquests anys i per contribuir a la meva formació i passió per les Malalties Infeccioses Respiratòries. Per a totes les hores que hem compartit junts en aquest projecte i per la seva meticulositat en l'anàlisi estadístic de les dades. La seva creativitat científica i constància ha fet possible aquesta tesi. Gràcies per estar sempre al meu costat, tant en els bons moments com en els mals moments.

Als meus antics companys del servei de Pneumologia de la Corporació Sanitària Parc Taulí, que em van veure créixer i als meus companys del servei de Pneumologia de l'Hospital General de Catalunya i del servei d' Urgències de la Corporació Sanitària Parc Taulí, pels riures, pels moments de broma, per les llàgrimes compartides, pels moments de ciència dels últims anys...

Al servei de Microbiologia de la Corporació Sanitària Parc Taulí, per la seva ajuda en la recollida de les dades microbiològiques i per la seva col·laboració en la part microbiològica que va fer més complert el treball. Gràcies a Anisio Morón, del servei de Farmàcia de la Corporació Sanitària Parc Taulí, per la seva ajuda en obtenció de les dades del tractament antibiòtic.

Als meus pares, Dolors i Agustí, per tot l'amor, afecte i suport incondicional que m'heu donat durant tots aquests anys. Gràcies per tot el que m'heu ensenyat. Tot el que he aconseguit fins ara, no hauria estat possible sense vosaltres.

ABREVIATURES

ATS	American Toracic Society
AVC	Accident vascular cerebral
BAL	Rentat broncoalveolar
BAS	Broncoaspirat
β -APS	Betalactàmics antipseudomònics
CAP	Pneumònia adquirida a la comunitat
DE	Desviació estàndard
EPIC	Epidemiology of Pneumonia In the Community
FEV ₁	Volum espiratori forçat al primer segon
FVC	Capacitat vital forçada
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IAM	Infart agut de miocardi
IBPs	Inhibidors de la bomba de protons
IC 95%	Interval de confiança
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMC	Índex de massa corporal
HCAP	Pneumònia associada a les cures sanitàries
QMT	Quimioteràpia
MPOC	Malaltia pulmonar obstructiva crònica
MARSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistent a la meticil·lina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticil·lina
MORES	Microorganismes resistents
OCD	Oxigenoteràpia crònica domiciliària

OR	Odds Ratio
PSI	Pneumonia Severity Index
RDT	Radioteràpia
SDRA	Síndrome de distrés respiratori de l'adult
TEP	Tromboembolisme pulmonar
UCI	Unitat de Cures Intensives
VIH	Virus de la immunodeficiència humana

ÍNDEX

Resum	17
Summary.....	18
1. INTRODUCCIÓ.....	21
1.1 Definició i epidemiologia.....	21
1.2 Pneumònia associada a les cures sanitàries (HCAP).....	22
1.3 Valoració de la gravetat de la pneumònia. Escales pronòstiques	24
1.4 Etiologia	27
1.4.1 Principals gèrmens.....	27
1.4.2 Gèrmens no habituals o potencialment resistents	27
1.5 Tractament antimicrobià de la pneumònia adquirida a la comunitat (CAP)	29
1.5.1 Principals guies clíniques	29
1.5.2 Cobertura antibiòtica a <i>P. aeruginosa</i> en la CAP.....	31
1.5.3 Impacte en la mortalitat	32
1.5.4 Escales de detecció de gèrmens resistents.....	33
2. JUSTIFICACIÓ GENÈRICA DEL PROJECTE	35
3. HIPÒTESI.....	37
4. OBJECTIUS	39
5. MATERIAL I MÈTODES.....	41
5.1 Disseny de l'estudi	41
5.2 Criteris d'inclusió.....	41
5.3 Criteris d'exclusió	41
5.4 Definicions	41

5.5 Protocol d'estudi	42
5.5.1 Recollida de dades	42
5.5.2 Avaluació clínica	43
5.5.3 Anàlisi microbiològic	44
5.5.4 Diagnòstic etiològic	44
5.5.5 Tractament antibiòtic.....	44
5.5.6 Emmagatzematge de dades	45
5.5.7 Anàlisi estadística	45
6. RESULTATS	47
6.1 Determinar l'etiologia, morbimortalitat i ús d'antibiòtic empíric d'una població amb CAP i HCAP	47
6.2 Valorar els factors determinants d'ús antibiòtic antipseudomònic empíric dels dos grups de pacients hospitalitzats	63
6.3 Estudiar els factors de risc de gèrmens resistents dels dos grups. Influència del tractament antibiòtic previ	67
7. DISCUSSIÓ	75
7.1 Etiologia, morbimortalitat i ús d'antibiòtic empíric d'una població amb CAP i HCAP	75
7.2 Factors determinants d'ús d'antibiòtic antipseudomònic en els dos grups de pneumònia.....	84
7.3 Factors de risc de gèrmens resistents dels dos grups. Influència del tractament antibiòtic previ	89
8. CONCLUSIONS	95
9. LÍNIES DE FUTUR	97
10. BIBLIOGRAFIA.....	99
11. ANNEXES	113

RESUM

El concepte de pneumònia associada a les cures sanitàries (HCAP) va ser introduït inicialment per la seva associació amb gèrmens resistents no coberts amb el tractament empíric estàndard. Tot i demostrar-se posteriorment que és un pobre predictor de multiresistència i que ha portat a un sobreús d'antibiòtics d'ampli espectre, es desconeix quin és l'ús que se'n fa actualment en la presa de decisions de la prescripció antibiòtica, ni estan ben definits els factors de risc associats a aquests gèrmens en pneumònia adquirida a la comunitat (CAP). Això implica la necessitat d'una redefinició dels criteris terapèutics utilitzats.

Es tracta d'un estudi observacional d'episodis consecutius de CAP en adults, atesos al servei d'urgències entre setembre de 2009 i febrer 2011. Es van incloure també els pacients que complien criteris d'HCAP. Es van recollir dades demogràfiques, antibioticoteràpia inicial, l'estratificació de la gravetat, ingrés en la unitat de cures intensives (UCI), així com, aïllaments microbiològics i mortalitat. També es va avaluar el tractament antibiòtic en els mesos previs a la pneumònia. Es va considerar tractament empíric amb cobertura antipseudomònica, qualsevol pauta que inclogués β -lactàmic antipseudomònic (β -APS): carbapenems, piperacilina-tazobactam o cefepime.

Es van incloure un total de 1100 episodis de pneumònia. 823/1100 (76,3%) van ser classificats com a CAP i 261/1100 (23,7%) com HCAP, precisant ingrés hospitalari 823 episodis. La mortalitat global de la cohort va ser del 8,5%, arribant al 20,3% en l'HCAP. Les HCAP van representar una població més envellida, amb pitjor estat funcional i més comorbiditats. A més a més, van presentar més limitacions terapèutiques. *Streptococcus pneumoniae* va ser el microorganisme més freqüentment aïllat en els dos grups: 192/1100 (17,5%). Únicament, es van identificar microorganismes resistents en 26/1100 (2%), encara que la majoria pertanyien al grup de HCAP, dels quals el més freqüent va ser *Pseudomonas aeruginosa*. L'ús de β -APS va ser d'un 118/823 (14,3%) dels hospitalitzats, predominant en HCAP (CAP: 8,4% vs HCAP: 27,7%). La gravetat de l'episodi avaluada a través de l'ingrés a UCI, l'hospitalització prèvia, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) greu i la immunodepressió, van ser factors independents associats a la utilització de β -APS. Tanmateix, el principal factor de risc independent predictor de gèrmens resistents a la nostra població, van ser l'ús d'antibiòtic en el mes previ endovenós o via oral.

La conclusió global és que les pneumònies amb criteris d'HCAP representen el 23% de les pneumònies ateses a urgències, però suposen una mortalitat de més de la meitat de la mortalitat global de tota la cohort. Encara que reben més cobertura amb β -APS que les CAP, el factor més important en la seva prescripció va ser la severitat de la presentació. No obstant, l'aïllament de gèrmens resistents es va relacionar principalment amb l'ús d'antibiòtic previ recent, fonamentalment en el mes previ de la pneumònia.

SUMMARY

The concept of healthcare-associated pneumonia (HCAP) was initially introduced by its association with drug-resistant pathogens not covered by standard empirical therapy. Although it has subsequently been shown to be a poor predictor of multidrug-resistant pathogens and that has led to an overuse of broad-spectrum antibiotic therapy, it is unknown the current use in the antibiotic prescription decision making, nor are the risk factors associated with these pathogens in community-acquired pneumonia (CAP) well defined. This implies the need for a redefinition of the therapeutic criteria used.

This is an observational study of consecutive episodes of CAP in adults attended in the emergency department between September 2009 and February 2011. Patients meeting the HCAP criteria were also included. Demographic data were collected, initial antibiotic therapy, stratification of severity, intensive care unit admission (ICU), as well as microbiological isolates and mortality. Antibiotic therapy was also evaluated in the months prior to pneumonia. Empirical treatment with antipseudomonal antibiotics was considered, any prescription that included antipseudomonal β -lactam (β -APS): carbapenems, piperacillin-tazobactam or cefepime.

A total of 1100 episodes of pneumonia were included. 823/1100 (76.3%) were classified as CAP and 261/1100 (23.7%) as HCAP requiring hospital admission 823 episodes. The overall mortality of the cohort was 8.5%, reaching to 20.3% in the HCAP group. Episodes meeting HCAP criteria represented a more aging population, with worse functional status and more comorbidities. In addition, they showed more treatment restrictions. *Streptococcus pneumoniae* was the most frequently isolated microorganism in the two groups: 192/1100 (17.5%). Only resistant microorganisms were identified in 26/1100 (2%), although the majority belonged to the HCAP group, of which the most frequent was

Pseudomonas aeruginosa. The use of β -APS was 118/823 (14.3%) of those hospitalized, prevailing in HCAP (CAP: 8.4% vs HCAP: 27.7%). The severity of the episode assessed through ICU admission, prior hospitalization, severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and immunosuppression were independent factors associated with the use of β -APS. However, the main independent risk factor predictor of drug-resistant pathogens to our population was the use of intravenous or oral antibiotic in the previous month.

The overall conclusion is that pneumonias with the HCAP criteria represent 23% of pneumonias attended in the emergency department, but account for more than half of the overall mortality of the entire cohort. Although they receive more coverage with β -APS than CAPs, the most important factor in their prescription was the severity of presentation. Yet, the isolation of drug-resistant pathogens was mainly related to recent prior antibiotic use, predominantly in the previous month of pneumonia.

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Definició i epidemiologia

La pneumònia és una inflamació del parènquima pulmonar deguda a un agent infecciós. Es caracteritza per un conjunt de símptomes, signes del tracte respiratori inferior i afectació de l'estat general que s'acompanyen d'una opacitat alveolar a la radiografia de tòrax de nova aparició. La sospita clínica es basa en la presència de febre (> 38°C), tos, dolor pleurític, dispnea, taquipnea i alteració focal en l'auscultació respiratòria. En ancians, la simptomatologia és més inespecífica, amb menys presència de febre, quadre confusional, disminució del nivell de consciència i elevada incidència de pneumònia aspirativa. Alguns patògens poden presentar una clínica atípica amb símptomes com la tos seca, l'absència de febre i manifestacions extrapulmonars (1, 2).

La pneumònia adquirida a la comunitat (CAP) segueix sent un problema de salut mundial amb elevada morbiditat, elevada taxa d'hospitalització en gent gran i mortalitat significativa, comportant elevats costos sanitaris (3-5) . La seva incidència s'estima que pot oscil·lar entre 1,6 i 13,4 casos per 1000 habitants/any, depenent de l'àrea geogràfica. A Espanya és entre 1,6-10 casos per 1000 habitants/any (6). La incidència augmenta amb l'edat i és el doble en homes comparat amb les dones en majors de 75 anys (7). La mortalitat també és variable (entre el 5,7 i el 14% en els hospitalitzats i del 34 al 50% en el ingressats a la Unitat de Cures Intensives (UCI)), sent l'edat un factor determinant (6). Els factors de risc associats són el consum d'alcohol, tabac, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), malalties cardiovasculars, diabetis mellitus, malnutrició o insuficiència renal) (8)

Les diferents societats mèdiques han elaborat guies basades en publicacions científiques amb la intenció de millorar el seu maneig. El seu objectiu es centra en la valoració inicial de la gravetat que determinarà el tractament antibiòtic empíric i proporcionarà eines per a decidir la necessitat d'ingrés hospitalari i la millor ubicació del pacient. Les principals són: l'americana de la *Infectious Diseases Society of American/American Thoracic Society* (2007) (9), la britànica de la *British Thoracic Society* (2009) (2), l'espanyola de la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (2010) (8) i l'europea de la *European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (2011) (1).

1.2 Pneumònia associada a les cures sanitàries (HCAP)

Les pneumònies s'han classificat tradicionalment com adquirides a la comunitat o intrahospitalàries. Avui en dia, una proporció substancial de pacients, estan en contacte regular amb el sistema sanitari o està vivint en residències. Això ens reflexa una continuïtat de l'atenció de molts serveis d'hospitalització tradicional, al règim ambulatori, fet que ha donat lloc al terme "infeccions associades a les cures sanitàries". Friedman *et al.* (10) introdueix per primer cop aquest terme en el seu estudi l'any 2002, on mostra que les bacterièmies associades a les cures sanitàries eren similars a les intrahospitalàries, en referència a patògens, origen de la infecció, mortalitat, i per tant, requerien un enfocament terapèutic dirigit.

No és fins més tard, quan el concepte de pneumònies associades a les cures sanitàries (HCAP), va ser introduït com una entitat nova de pneumònia l'any 2005 a la guia americana de pneumònia de l'ATS/IDSA (11). Es va definir com a un grup heterogeni de pneumònies que tenien en comú afectar a malalts amb contacte freqüent amb el sistema sanitari (els subgrups inclosos es mostren a la **taula 1**). Es va considerar que la microbiologia d'aquest nou grup era similar a la de la pneumònia nosocomial (HAP), en termes de risc de multiresistència i elevada mortalitat, recomanant per tant, una cobertura antibiòtica inicial d'ampli espectre.

Taula 1

Criteris HCAP (Guia ATS/IDSA 2005)
1. Hospitalització durant ≥ 2 dies en els últims 90 dies
2. Domicili institucional (residència o centres de llarga estada)
3. Tractament antibiòtic endovenós en els últims 30 dies
4. Hemodiàlisi crònica en els últims 30 dies
5. Cura de ferides domiciliària
6. Membre d'una família amb un patogen multiresistent

Els primers estudis americans de Kollef *et al.* (12, 13) i Micek *et al.* (14) i posteriorment al Japó (15), que descriuen una elevada prevalença de gèrmens multiresistents i major mortalitat en HCAP, acaben de consolidar el concepte de les pneumònies associades a les cures sanitàries. Des d'aquell moment, apareixen varis estudis intentant relacionar aquesta entitat amb multiresistència. Carratalà *et al.* (16) publica l'estudi més important a nivell europeu, on mostra una baixa freqüència de gèrmens multiresistents en HCAP, sent el més freqüent *S. pneumoniae* i a on no demostra associació entre utilització d'antibioticoteràpia convencional i una mala evolució. Altres d'estudis de Lim *et al.* (17), Garcia-Vidal *et al.* (18), Polverino *et al.* en el subgrup d'HCAP en residents en domicilis institucionals (19) i en un multicèntric espanyol casos-control en el que es comparen pacients amb CAP-HCAP (20), no observen diferències significatives en la microbiologia dels dos grups.

Així, el concepte ha sigut objecte de controvèrsia, amb aparició de múltiples articles de revisió sobre el tema. Alguns autors proposen que no existeixen suficients evidències científiques per a recomanar la prescripció d'antibioticoteràpia d'ampli espectre automàticament en els pacients amb HCAP, sobretot en els països amb baixa incidència de gèrmens multiresistents (21-23). Per altra banda, les definicions d'HCAP en els diferents estudis i les freqüències relatives dels diferents subgrups descrites són molt variables, incloent en alguns casos nous subgrups com els immunodeprimits, no presents en la definició original. S'ha considerat que és un concepte massa heterogeni i un predictor pobre de multiresistència (24-27).

En el que si hi havia certa unanimitat, és que la mortalitat està augmentada en comparació amb la CAP, tot i que per alguns autors està més relacionada amb l'edat avançada, comorbiditats i pobre estat funcional (20, 28-31). Posteriorment, es va proposar un nou enfocament terapèutic avaluant les diferents teràpies antibiòtiques d'acord amb la severitat de la malaltia i en funció dels factors de risc de multiresistència. Shorr *et al.* (32) i Brito *et al.* (22) introdueixen la idea d'estratificar el risc de patògens multiresistents en subgrups dins HCAP. Estudis precedents proposen de nou la selecció de l'antibiòtic en funció dels factors de risc de multiresistència amb propostes basades en escales de multiresistència (33-38).

Finalment, l'any 2016 la nova guia americana de pneumònia intrahospitalària i associada al ventilador de l'ATS/IDSA (39), elimina el concepte de HCAP. Un dels motius és l'evidència creixent d'estudis en els quals els pacients definits com a HCAP no presenten elevat risc de gèrmens resistents. A més, s'ha observat que les característiques de base de cada pacient ja són importants determinants de risc de gèrmens resistents als antibiòtics convencionals, més que l'estreta interacció amb el sistema sanitari que el pacient pugui tenir i no. Una altra raó que es documenta, és que no té massa sentit incloure l'HCAP en una guia de pneumònia nosocomial, ja que els pacients procedeixen de la comunitat i seran atesos inicialment als serveis d'urgències, pel que comparteixen d'entrada més característiques i similituds amb la pneumònia adquirida a la comunitat que amb les infeccions nosocomials.

Per altra banda, es manté la proposta basada en la literatura de validació d'escales de risc de multiresistència, enlloc d'avaluar únicament el contacte previ o no amb el sistema sanitari. En els factors de risc per gèrmens resistents proposats per la guia en pneumònia intrahospitalària, es continua mantenint el factors de risc de tractament antibiòtic previ endovenós, que formava el part també dels criteris d'HCAP (39).

1.3 Valoració de la gravetat de la pneumònia. Escales pronòstiques

La majoria de les decisions més importants respecte al maneig de la CAP, inclòs el diagnòstic i tractament, giren al voltant de la valoració inicial de la severitat. La decisió del lloc de tractament (ambulatori o ingressat, planta convencional o UCI) són àrees importants a millorar en el maneig de la CAP. Aquestes decisions s'han de prendre de forma precoç ja que el retard en ingrés a una unitat d'intensius si el pacient inicialment ho requereix, s'associa a un augment de la mortalitat (40).

L'ús únicament del judici clínic per avaluar la gravetat és molt subjectiu i depèn de l'experiència del metge responsable. Aquesta limitació s'ha intentat solucionar mitjançant la utilització de diversos índex de gravetat o escales pronòstiques (41), que permeten categoritzar als pacients en diferents grups de risc en funció de la probabilitat de morir dins els 30 dies i donar suport a la decisió clínic. Els principals són:

- **Escala pronòstica de gravetat PSI (*Pneumonia Severity Index*) (42):** pel seu càlcul s'utilitzen 20 variables de forma ponderada que inclouen l'edat, el sexe, comorbiditats, signes vitals, alteracions analítiques i radiològiques. A cada variable se li assigna una puntuació i segons la suma total es classifica en 5 categories (I-V) en funció del risc de mortalitat als 30 dies. Les classes I-III corresponen a pacients amb CAP lleu i un risc baix de mortalitat (<3%), la classe IV a pacients amb risc intermedi de morir (8-10%) i la classe V la formen els pacients amb risc elevat de morir (27-31%). Es recomana tractament ambulatori a les classes I-II, excepte si hi ha hipoxèmia, ingrés a unitat d'observació a curta estança a la classe III i finalment ingrés hospitalari a les classes IV i V. L'edat i les comorbiditats tenen un pes molt important en l'escala pronòstica de gravetat PSI, pel que pot subestimar la severitat de la pneumònia en pacients joves i sense malalties prèvies.

- **CURB-65 (43):** desenvolupat per la *British Thoracic Society*. Acrònim de *Confusion* (confusió), *Urea* (urea > 7mmol/l), *Respiratory rate* (freqüència respiratòria ≥ 30 respiracions/min), *Blood pressure* (pressió arterial sistòlica de < 90mmHg) i *Age* (edat ≥ 65 anys). Es classifiquen en 3 grups de risc: 0 a 1 (baix risc, mortalitat <2%), 2 (risc intermedi, mortalitat <10%) i 3 a 5 (alt risc, mortalitat ≥ 22%). Es recomana ingrés hospitalari quan la puntuació és > 1, sobretot si existeixen factors com la hipoxèmia o afectació multilobar a la radiografia de tòrax. El CURB-65 és molt pràctic de calcular però té l'inconvenient de no haver sigut validat en majors de 65 anys i no considerar una dada tant important com és la hipoxèmia com a factor de risc. Una variant reduïda d'aquesta escala utilitzada a l'àmbit de l'atenció primària és el **CRB-65**, en la que s'ha eliminat la urea de les variables, ha demostrat uns resultats discriminatoris similars al CURB-65 (44).

Tant el PSI com el CURB-65 són les escales de gravetat més robustes, validades i més utilitzades. Coneixent les limitacions que presenta cada una, poden ser utilitzades com a sistemes de valoració complementària. El PSI està més enfocat a identificar a pacients de baix risc que poden tractar-se com ambulatoris i el CURB-65 a identificar pacients d'alt risc (6, 8). Per altra banda, en la decisió d'hospitalitzar un pacient s'han de tenir en compte també altres circumstàncies com l'estabilitat de les malalties de base, l'estat funcional i la situació social (2).

Aproximadament un 10% dels hospitalitzats amb CAP precisen ingrés a UCI (45), tot i que les indicacions varien segons els pacients, metges, hospitals i diferents sistemes sanitaris. En els pacients més greus, tant el PSI com el CURB-65 no han sigut dissenyats per avaluar la necessitat d'ingrés a una unitat de més alta monitorització. Fins a un 30% dels pacients ingressats a la UCI formen part de les categories de baix risc, el que demostra que el PSI i el CURB-65 tenen una baixa sensibilitat i especificitat per a predir l'ingrés a una unitat d'intensius comparat amb el poder predictiu de mortalitat en pacients hospitalitzats per CAP(41).

S'han desenvolupat unes altres escales apropiades per identificar precoçment als pacients candidats a precisar suport inotròpic i/o ventilatori i/o ingrés a UCI, ja que s'ha demostrat que retards en l'ingrés a UCI de pacients amb CAP que ho precisin s'acompanya d'un augment considerable de la mortalitat (40, 46):

- **Criteris d'ingrés a UCI de l'ATS/IDSA (9):** inclou dos criteris majors (necessitat de ventilació mecànica invasiva, xoc amb necessitat de vasopressors) i 9 criteris menors (freqüència respiratòria > 30 , índex $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, infiltrats multilobars, confusió/desorientació, urèmia, leucopènia, trombocitopènia, hipotèrmia i hipotensió amb necessitat d'administració agressiva de fluids). Es suggereix ingrés a UCI si es compleix un dels dos criteris majors o 3 criteris menors.
- **SMART-COP (47):** la principal utilitat és la capacitat per identificar pacients que precisen vigilància i tractament més agressiu des de la seva primera avaluació a urgències. Classifica els pacients, des de risc baix a molt elevat, en 4 categories segons la puntuació obtinguda a partir de 8 variables clíniques i analítiques.

En definitiva, es considera que el més important és identificar a pacients amb insuficiència respiratòria aguda severa, sèpsia greu, xoc sèptic o descompensació important de les comorbilitats per a considerar ingrés a UCI o a unitats de cures intermèdies (6, 8).

1.4 Etiologia

1.4.1 Principals gèrmens

El patògen causal més freqüentment aïllat a nivell mundial en la CAP és *S. pneumoniae* (5, 48-50). A Europa gairebé un 35% de les pneumònies són causades pel pneumococ (5), mantenint-se com a primera causa en la població de gent gran (51). En l'estudi de Cilloniz *et al.* (51) relacionat amb l'impacte de l'edat sobre la microbiologia de la CAP, el pneumococ va ser l'agent causal més predominant en tots els grups d'edat. Altres causes menys freqüents són *H. influenzae* (12%) (5) i les bacteries atípiques, on s'inclouen *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* i *L. pneumophila* (22%) (52). Els virus com *Influenza virus*, *rhinovirus* i *coronavirus* són la causa aproximada de 1/3 dels casos de pneumònia (53).

En estudi EPIC del 2015 (53) en una població de 2488 pacients hospitalitzats amb CAP, els virus van ser la causa més freqüent detectada en pneumònia. *S. pneumoniae* va ser la tercera causa després de Influenza i rinovirus. Una observació important és que dos o més patògens van ser identificats en més 1/3 dels casos, típicament la combinació de bacterià/virus. Això porta a discussió l'atribució etiològica dels virus respiratoris i dificulta la definició dels virus com agent causal de la pneumònia. Ens fa replantejar si en ocasions els virus són simples colonitzadors de la via aèria, més que patògens (54).

Per altra banda, la introducció de la vacuna antipneumocòccica ha modificat la malaltia pneumocòccica en adults (55). La disminució de la taxa de detecció de pneumococ (53) respecte estudis previs, pot representar l'efecte de l'administració universal de la vacuna antipneumocòccica conjugada pediàtrica, modificant la prevalença dels diferents serotips segons si estan inclosos en la vacuna o no i la disminució de l'hàbit tabàquic (56).

1.4.2 Gèrmens no habituals o potencialment resistents

En pacients amb CAP hi ha una petita part de gèrmens no coberts pel tractament antibiòtic estàndard recomanat. El més freqüent és *P. aeruginosa* seguida d'enterobactèries betalactamases d'espectre ampliat (BLEAS) i *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina (MARSAs). Tot i tractar-se d'un percentatge baix, s'associen a elevada morbiditat i mortalitat, amb elevada proporció de bacterièmia i necessitat d'ingrés a la UCI (57).

Hi ha múltiples factors en els que s'ha documentat una associació amb aparició de patògens resistents en pacients amb pneumònia no nosocomial. Dins els criteris clàssics de l'HCAP n'hi ha dos que s'han descrit més a la literatura. L'hospitalització en els 90 dies previs (32, 34, 36, 58), és probablement el factor de risc més descrit, que tendeix a avaluar l'exposició recent al sistema sanitari per una possible colonització per patògens resistents o la infecció recent que s'hagi pogut adquirir. El domicili institucional (residències o centres de llarga estada) precedeix a l'hospitalització prèvia com a factors de risc citats (32-34, 36, 38, 58). No obstant, ha generat controvèrsia per la dificultat en generalitzar els resultats i l'absència de coneixement del risc real d'aparició dels microorganismes resistents.

El tractament antibiòtic previ és també un factor de risc reconegut en varis estudis (36, 38, 58-60). Torres *et al.* (59) el 2015, va detectar l'ús d'antibiòtic previ com a factor de risc de bacterièmia provocada per gèrmen resistents i en un altre estudi prospectiu, l'ús d'antibiòtic previ en l'últim mes, es va relacionar com a factor de risc independent associat a *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae productores de beta-lactamases d'espectre ampliat i MARSAs (38). Altres factors no inclosos en la definició d'HCAP relacionats com a factors de risc són: les malalties pulmonars cròniques (29) i la insuficiència renal crònica (34).

Varis investigadors s'han centrat en els components individuals dels criteris d'HCAP i han suggerit que són més predictors de *P. aeruginosa* o MARSAs que d'altres patògens. Els principals factors de risc descrits en la literatura relacionats amb aïllament específic de *P. aeruginosa* en CAP són els següents: l'MPOC greu (38, 61-66), la presència de bronquièctasis (61, 63, 66, 67), l'hospitalització recent (61, 68), el domicili institucional (residència o centre de llarga estada) (36, 38), l'aïllament previ/colonització per *P. aeruginosa* (36, 66), la malaltia cerebrovascular (69) i la cobertura antibiòtica prèvia (38, 60, 63, 68).

En un estudi recent multicèntric de 222 hospitals de 54 països (66), es van identificar com a principals factors associats amb aïllament de *P. aeruginosa* en CAP: l'aïllament previ de *P. aeruginosa* (infecció/colonització), la presència de traqueostomia, bronquièctasis, necessitat de suport ventilatori, drogues vasoactives i l'MPOC molt greu.

1.5 Tractament antimicrobià de la pneumònia adquirida a la comunitat

1.5.1 Principals guies clíniques

Les principals guies de pneumònia adquirida a la comunitat han anat evolucionant en les darreres dècades en base a publicacions científiques i opinions d'experts. El principal esforç ha sigut enfocar les directrius terapèutiques a minimitzar la gran variabilitat en la prescripció d'antibiòtics. Han contribuït a una major uniformitat en el tractament i el seu ús en el pacient hospitalitzat, està associat a millors resultats (70).

El tractament antimicrobià en la CAP continua sent empíric d'acord amb el risc individual de mortalitat i els patrons locals de sensibilitat antibiòtica als microorganismes responsables. Un retard en inici de l'antibiòtic està associat a una pitjor evolució dels pacients, pel que s'hauria d'iniciar com més aviat possible després del diagnòstic, preferentment dins de les 3-4 hores (9).

La valoració de la severitat de la pneumònia tindrà implicacions sobre el lloc més adient pel tractament (ambulatori, planta d'hospitalització o UCI). L'elecció del tractament antibiòtic empíric es basa en 3 grans consideracions: avaluació pronòstica (edat, estat basal, pronòstic terminal), avaluació d'un correcte agrupament (descartar possibilitat de pneumònia nosocomial, factors de risc d'immunosupressió severa) i avaluació de factors individuals (severitat, comorbiditats, aspiració presenciada o al·lèrgies) (1).

A la **taula 2** es mostra el tractament antibiòtic empíric proposat per les diferents guies en CAP. Varis països han desenvolupat guies de pneumònia: Estats Units d'Amèrica (9), Gran Bretanya (2), Espanya (8), Suècia (71), Països Baixos (72) .La majoria de guies segueixen les directrius de la guia americana (IDSA/ATS) o les del nord d'Europa. Les diferències que s'observen, reflecteixen l'adaptació local de les recomanacions segons les sensibilitats antibiòtiques i els diferents sistemes de salut de cada país.

Taula 2. Resum del tractament antibiòtic empíric en CAP segons les principals guies

	Americana (IDSA/ATS)	Britànica (NICE/BTS)	Europea	Espanyola (SEPAR)
Ambulatoris sense comorbiditats, baixa severitat	Macròlid Doxiciclina	Amoxicil·lina Tetraciclina o macròlid	Amoxicil·lina o tetraciclina	Fluoroquinolona Amoxicil·lina o amoxiclav + macròlid
Ambulatoris amb comorbiditats	Fluoroquinolona Amoxicil·lina/amoxiclav + macròlid		Fluoroquinolona	
Hospitalització convencional	Fluoroquinolona β -lactàmic + macròlid	Baixa severitat: Amoxicil·lina Tetraciclina o macròlid	Aminopenicil·lina \pm macròlid Fluoroquinolona	Ceftriaxona o amoxiclavulànic + macròlid Fluoroquinolona
		Severitat moderada: Amoxicil·lina + macròlid Fluoroquinolona		
Ingrés a UCI	Ceftriaxona + azitromicina/ levofloxacino	Amoxi-clav + macròlid Benzilpencilina + levofloxacino Ceftriaxona + macròlid	Ceftriaxona + azitromicina Fluoroquinolona \pm ceftriaxona	Ceftriaxona + macròlid Ceftriaxona + fluoroquinolona

IDSA, Infectious Diseases Society of America; *ATS*, American Thoracic Society; *NICE*, National Institut for Health and Care Excellence; *BTS*, British Thoracic Society; *SEPAR*, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

1.5.2 Cobertura antibiòtica a *P. aeruginosa* en la CAP

La cobertura antibiòtica empírica front *P. aeruginosa* és totalment diferent de la teràpia estàndard usada per tractar els patògens comuns de la CAP i és controvertida per les diferents taxes de prevalença que hi ha a la literatura. Al voltant d'un 7% en publicacions inicials (61, 73), en contraposició a 1,1-1,5% en publicacions posteriors. Falguera *et al.* (74) i l'estudi de CAPNETZ (63) van demostrar que la prevalença era més baixa del que realment es creia. Els factors de risc recomanats per les diferents guies no són homogenis (1, 8, 9) o fins i tot ni es contemplen (2). Els principals factors considerats en les guies de CAP són: malalties pulmonars estructurals com bronquièctasis, exacerbacions repetides en MPOC greu ($FEV_1 < 30\%$), enolisme, presa de corticoides orals de forma crònica o repetida (> 4 tandes a l'any) o cobertura antibiòtica recent (1, 8, 9).

La necessitat de redissenyar els factors de risc de *P. aeruginosa* en CAP recomanats per les principals guies, es posa de manifest en la poca capacitat de detecció en el gran estudi retrospectiu de San Antonio (69), en el qual només 1/3 de les CAP per *P. aeruginosa* complia algun factor de risc clàssic, presentant els no detectats altes taxes de demència i malaltia cerebrovascular. Tot i així, és més freqüent el seu aïllament en pacients amb malaltia pulmonar crònica, en pneumònies severes i és un factor de risc individual de mortalitat quan el tractament antibiòtic és inapropiat (60). En un estudi multicèntric de 529 CAP greus ingressades a la UCI, a pesar d'un tractament correcte concordant amb la guia *IDSA*, en 15 (75%) de 20 casos d'infecció per *P. aeruginosa*, el tractament antibiòtic empíric a l'ingrés va ser inadequat i la mortalitat va ser del 33% (75)

Donat que la CAP per *P. aeruginosa* està relacionada amb mala evolució clínica, en gran part pel tractament antibiòtic empíric inapropiat, està recomanat ús empíric d'antibiòtics antipseudomònics en tots els casos amb alta sospita de *P. aeruginosa*. L'estratificació del risc s'ha de valorar tenint en compte la prevalença del patogen a l'àrea i els factors del risc del pacient en especial en els casos de pneumònia greu, associada a elevades taxes de mortalitat (9).

1.5.3 Impacte en la mortalitat

La prescripció antibiòtica en la pneumònia adquirida a la comunitat amb una elecció incorrecta de l'antibiòtic pot portar a fracàs terapèutic i augment de la mortalitat (76, 77). Cal trobar el balanç entre la necessitat de tractar la pneumònia amb un règim antibiòtic apropiat per optimitzar la probabilitat d'una millor evolució i evitar l'exposició antibiòtica innecessària per minimitzar les resistències bacterianes emergents (78).

La prescripció empírica de la cobertura antibiòtica està basada en la majoria de guies internacionals, en la ubicació i el lloc de tractament del pacient, més que en la severitat de les escales de gravetat. Cal tenir en compte que la necessitat o no d'ingrés hospitalari és un pobre predictor de la microbiologia (79). En el cas de *L. pneumophila*, tant freqüent en els pacients que precisen ingrés com en els ambulatoris, un règim antibiòtic inadequat inicial en pacients ambulatoris amb pneumònia lleu, pot evolucionar de forma desfavorable amb una major mortalitat posterior (80).

Per altra banda, en algunes guies, inclosa la britànica, recomanen la prescripció antibiòtica basada en les escales de valoració de gravetat, enlloc de la ubicació i lloc de tractament del pacient. Algunes escales ponderades per edat i comorbiditats poden sobreestimar la gravetat de la malaltia en gent gran, donant lloc a un sobre ús d'antibiòtics de més ampli espectre amb risc de complicacions com la infecció per *Clostridium difficile* o infrautilitzar la cobertura antibiòtica en gent jove (79).

La cobertura antibiòtica òptima en pneumònia greu està limitada per l'absència d'assaigs clínics prospectius. La majoria de guies recomanen l'ús de la combinació de β -lactàmic + macròlid/fluoroquinolona basada en estudis retrospectius. La introducció de la combinació amb macròlid s'ha associat a una disminució important de la mortalitat dels pacients amb CAP greu que ingressen a la UCI (81, 82). S'ha demostrat que el retard en el règim antibiòtic apropiat està associat amb un augment del risc de les complicacions en la pneumònia, incloent insuficiència respiratòria greu, xoc sèptic, insuficiència renal i sd. del distrés respiratori de l'adult (83, 84). L'elevada mortalitat en CAP greu a pesar de tractament precoç i adequada cobertura antibiòtica, pot ser resultat d'un inadequat control/desregulació de la resposta inflamatòria. Els corticoides sistèmics s'haurien de reservar en cas de xoc refractari i elevada inflamació sistèmica (mesurada per proteïna C reactiva) (85). En pacients amb pneumònia greu per grip, els autors recomanen l'ús d'oseltamivir i evitar l'ús d'esteroides al demostrar en un estudi recent observacional que estaven associats a un augment de mortalitat a la UCI (86).

Varis estudis també han demostrat l'augment de la incidència, encara que lleugera, de patògens menys comuns en CAP greu, no coberts per les pautes antibiòtiques estàndards (38, 53, 87). En estudi de Rello *et al.* de pacients intubats amb CAP (87) *P. aeruginosa* va ser el tercer patògen més freqüent, amb elevada mortalitat associada. En un altre estudi, *P. aeruginosa* va ser el tercer agent causal més freqüent en pacients ingressats a la UCI, sent l'agent etiològic associat a mal pronòstic (88).

En estudi retrospectiu de > 150 hospitals de Sant Antonio (69) demostra com la no administració d'antibiòtics actius contra *P. aeruginosa* a les primeres 48h augmenta la mortalitat als 30 dies. Per contra, un estudi retrospectiu recent de Webb *et al.* (89) observa una associació entre ús empíric en la CAP d'antibiòtics d'ampli espectre per cobertura de MARSa i *P. aeruginosa*, amb un augment de la mortalitat, augment de l'estada hospitalària i majors efectes secundaris farmacològics. Aquests resultats ens donen suport a un ús més prudent dels antibiòtics d'ampli espectre i la necessitat de futures investigacions per a identificar millor la petita proporció de pacients amb CAP que necessiten antibiòtics d'ampli espectre.

1.5.4 Escales de detecció de gèrmens resistents

La definició d'HCAP ha demostrat una pobre especificitat en la predicció d'aparició de gèrmens resistents (27, 33, 36). Des de la introducció dels criteris d'HCAP el 2005, l'ús d'antibiòtics d'ampli espectre front a gram negatius i vancomicina s'ha doblat en alguns països, a pesar de l'estabilitat en la incidència d'aquests gèrmens (90, 91). Paradoxalment, l'evolució dels pacients amb HCAP no millora amb l'ús d'antibiòtic d'ampli espectre, en alguns casos es suggereix que és pitjor (89, 92, 93). Chalmers *et al.* (27) va avaluar la capacitat de la classificació de l'HCAP per identificar patògens resistents i va concloure que no identificava acuradament els patògens resistents. A més a més, la mortalitat en HCAP no va semblar associar-se a una major freqüència de patògens resistents.

Vàries publicacions en els últims anys han indagat en com poder individualitzar en factors de risc que permetin identificar aquell grup de pacients amb pneumònia provinents de la comunitat, que es beneficiaran d'un tractament antibiòtic de més ampli espectre. Shorr *et al.* (32) va ser el primer que va desenvolupar al 2008 una escala clínica per avaluar el risc de gèrmens resistents en pacients amb pneumònia atesos a urgències. La puntuació era: 4 punts a hospitalització recent, 3 punts a domicili institucional, 2 punts a hemodiàlisi i un punt ingrés a UCI. El mateix grup va publicar al 2012 la validació de l'escala en un estudi

prospectiu de pacients amb pneumònia (33). La prevalença de patògens resistents en pacients de > 6 punts va ser del 75%.

Posteriorment en un altre estudi (22) van proposar un algoritme suggerint que cada pacient amb HCAP havia de ser identificat i dividit en base de la severitat de presentació de la pneumònia. Els pacients llavors eren dividits en funció de si tenien algun factors de risc de gèrmens resistents que incloïen tractament antibiòtic en els últims 6 mesos, hospitalització prèvia en els últims 3 mesos, la presència d'immunosupressió i un pobre estat funcional.

Aliberti *et al.* (34) va usar un mètode similar al de Shorr *et al.*, que va derivar un a model predictiu en una cohort italiana, assignant més pes a la insuficiència renal crònica, hospitalització recent i domicili institucional, incloent factors menors com malaltia cerebrovascular, diabetis mellitus, malaltia pulmonar obstructiva crònica, cures a domicili, immunosupressió i ús d'antibiòtic. Les dos escales predictives van ser validades en dos cohorts europees en pacients hospitalitzats amb pneumònia (94) demostrant ser més sensibles que la classificació de HCAP en la predicció de l'aparició de gèrmens resistents en pneumònia, especialment a la UCI.

Prina *et al.* (38) en un estudi prospectiu d'una cohort espanyola, va proposar el 2015 una nova escala de detecció dels 3 patògens més comuns que necessiten un tractament diferent del de la CAP: *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae productores de β -lactamases i MARSAs, amb aparició de l'acrònim "PES". Els components de l'escala de PES van incloure: edat > 65 anys, ús d'antibiòtic, sexe masculí, absència de febre, confusió, insuficiència renal crònica i malaltia pulmonar crònica. Es va suggerir que els pacients amb una puntuació ≥ 5 tenien un elevat risc de presentar un patògen PES.

Per últim, Webb *et al.* (95) va proposar el 2016, una nova eina de predicció de gèrmens resistents en pneumònia extrahospitalària anomenada amb l'acrònim "DRIP" en dos cohorts de pneumònia provinent de la comunitat amb aïllament microbiològic i es va comparar amb els criteris d'HCAP, mostrant una major sensibilitat i especificitat. Es va basar en uns factors de risc majors: ús d'antibiòtic en els 60 dies previs, domicili institucional, nutrició enteral, infecció prèvia per un germen resistent i uns factors menors: hospitalització en els últims 60 dies, malaltia pulmonar crònica, pobre estat funcional, inhibidors de la bomba de protons (IBPs), cura de ferides i colonització per MARSAs. Va mostrar una major sensibilitat i especificitat que HCAP (S: 0,82 vs 0,79; E: 0,81 vs 0,65) i que altres models predictius avaluats (95).

2. JUSTIFICACIÓ GENÈRICA DEL PROJECTE

Aquesta tesi pretén donar una visió àmplia dels canvis que s'han produït en la nostra societat que condicionen el diagnòstic etiològic i la presa de decisions terapèutiques en el tractament de la pneumònia. Els últims 20 anys amb l'augment del contacte relacionat amb el sistema sanitari i la creixent complexitat dels pacients, han conduït a l'aparició del concepte d'HCAP, relacionant aquests malalts amb augment del risc de gèrmens resistents. Atès que hi havia resultats dispars i diferents definicions d'HCAP, el terme es va anar abandonant.

Encara que existeixi molta bibliografia sobre el tema i que la tendència dels últims anys ha estat eliminar el concepte d'HCAP com a predictor de gèrmens resistents fins a desaparèixer com a entitat diferenciada en la guia americana de ATS-IDSA del 2016, hi ha algun dels factors que formaven part de d'HCAP que encara continua vigent com a factor de risc, pel que es pretén avaluar en el nostre medi quina és la prevalença de gèrmens resistents en una població amb pneumònia atesa al servei d'urgències, si s'associen a major gravetat i si els resultats són similars als de la literatura.

Els estudis clínics sobre els determinants de l'ús dels antibiòtics d'ampli espectre en pneumònia extrahospitalària, són escassos i s'ha produït sobretot en àmbits de UCI. El concepte d'HCAP pot haver conduït a un sobreús d'aquests antibiòtics. En un escenari real, com el que es proposa en aquesta tesi, s'avaluarà quin és l'ús empíric que es fa dels antibiòtics d'ampli espectre en el nostre medi, especialment els beta-lactàmics antipseudomònics.

A més a més, el paper de l'antibiòtic previ en aparició de resistències no està ben establert, amb la presència de pocs estudis que avaluin l'ús real de les tandes d'antibiòtic en l'any previ i el seu efecte. Conèixer la importància de l'antibiòtic previ ens ajudarà al maneig més acurat dels pacients amb pneumònia, intentant evitar l'ús d'antibiòtic d'ampli espectre en els casos que no sigui necessari, ja que el seu ús pot tenir efectes col·laterals i fins i tot major mortalitat com s'ha demostrat recentment.

3. HIPÒTESI

Les pneumònies associades a les cures sanitàries (HCAP) del nostre medi presenten patrons epidemiològics, clínics, microbiològics i de resistència bacteriana diferents als corresponents a les pneumònies de la comunitat (no HCAP).

4. OBJECTIUS

Objectiu principal:

4.1 Determinar l'etiologia, morbimortalitat i ús d'antibiòtic empíric d'una població amb pneumònia adquirida a la comunitat i pneumònia associada a les cures sanitàries.

- a) Anàlisi de l'epidemiologia i característiques de la població en ambdós grups.
- b) Comparació de la microbiologia i prevalença de gèrmens resistents en ambdós grups.
- c) Avaluar les diferències de règims antibiòtics prescrits en ambdós grups.

Objectius secundaris:

4.2 Valorar els factors determinants d'ús antibiòtic antipseudomònic empíric dels dos grups de pneumònia en els pacients hospitalitzats

4.3 Estudiar els factors de risc de gèrmens resistents dels dos grups. Influència del tractament antibiòtic previ

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1 Disseny de l'estudi

Estudi epidemiològic observacional retrospectiu de pacients consecutius atesos al servei d'urgències de l'Hospital Universitari de la Corporació Parc Taulí de Sabadell, diagnosticats de pneumònia. L'hospital té una àrea de referència de 391.460 habitants amb una equipament estructural de 697 llits (436 llits d'aguts d'hospitalització convencional, 20 llits d'Unitat de Curta Estada d'Urgències i 191 llits de sociosanitari). L'estudi es va desenvolupar en els mesos de setembre de 2009 i febrer 2011, per englobar aproximadament 2 períodes hivernals. El protocol va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'hospital de Sabadell (CEIC: 2014/538).

5.2 Criteris d'inclusió

Pacients adults (≥ 18 anys) que presenten una opacitat alveolar de nova aparició a la radiografia de tòrax i presenten 1 o més dels següents símptomes/signes: febre ($T^{\circ} \geq 38^{\circ}C$) o hipotèrmia ($T^{\circ} < 35^{\circ}C$), tos, expectoració, dolor pleurític i/o alteració de l'auscultació respiratòria.

5.3 Criteris d'exclusió

- Pneumònia nosocomial (diagnosticada $> 48h$ de l'ingrés hospitalari)
- Pneumònia aspirativa objectivada
- Transplantament de medul·la òssia o òrgan sòlid
- Diagnòstics erronis (tuberculosi, insuficiència cardíaca o pneumònia organitzada)

5.4 Definicions

- **Pneumònia associada a les cures sanitàries (HCAP):** es van utilitzar els criteris definits el 2005 per les guies de IDSA/ATS (11):

- Hospitalització durant dos o més dies en els últims 90 dies.
- Domicili institucional (residència o centres de llarga estada).
- Tractament antibiòtic endovenós, cura de ferides o hemodiàlisi en els últims 30 dies.
- Membre d'una família amb un patogen multiresistent

- **Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC):** es va definir com una limitació al flux aeri no totalment reversible (quocient FEV₁/FVC post broncodilatador (< 0,70) d'acord amb la guia GOLD 2007, en un pacient amb un hàbit tabàquic de més de 10 paquet-any (96).

- **Immunodepressió:** pacients amb malalties neoplàsiques diagnosticades en últim any tractades o en tractament quimioteràpic i radioteràpia en els 3 mesos previs, neoplàsies hematològiques, asplènia, virus d'immunodeficiència humana (VIH), immunodeficiències adquirides i tractament immunosupressor (inclòs corticoteràpia > 8mg/dia de metilprednisolona o equivalent durant > 30 dies) i teràpies immunosupressores no esteroïdals (teràpies biològiques).

- **Microorganismes resistents (MORES):** es van considerar resistents els aïllaments de microorganismes amb resistència intrínseca als antibiòtics habituals i aquells que mostraven algun tipus de resistència als antibiòtics recomanats per les guies de la CAP encara que no compleixin criteris de multiresistència (si eren resistents a qualsevol dels següents: amoxicil·lina-clavulànic o fluoroquinolones respiratòries o ceftriaxona + azitromicina).

- **Enterobacteriaceae:** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* i *Proteus mirabilis*.

5.5 Protocol d'estudi

5.5.1 Recollida de dades

Els pacients va ser identificats a través dels codis informatitzats amb el diagnòstic de pneumònia (ICD-9) (480.0-483.99, 485-487). Es va revisar manualment la història clínica informatitzada de cada pacient i la radiografia de tòrax a través del programa hospitalari d'imatges digitals (RAIM Server) per a confirmar el diagnòstic de pneumònia basada en la presentació clínica i la radiografia de tòrax. L'insuficiència respiratòria i la sèpsia havien de complir la definició de pneumònia per ser inclosos a l'estudi. Ingress hospitalari es va considerar quan el pacient passa més de 24h a urgències o s'ingressa a planta d'hospitalització o a la Unitat de Cures Intensives (UCI).

5.5.2 Avaluació clínica

Es van recollir mitjançant qüestionaris predissenyats, múltiples variables de cada pacient incloses en el full de recollida de dades (**annex 1**):

- Demogràfiques: edat, sexe, residència habitual, índex de massa corporal (IMC).
- Hàbits tòxics. tabaquisme (actiu > 10cig/dia o > 10paquet-any; ex-fumador: > 6 mesos amb abstinència tabàquica), consum d'alcohol (> 80g/dia)
- Clíniques: simptomatologia a l'arribada a urgències, constants vitals (pressió arterial, freqüència cardíaca, pulsioximetria, freqüència respiratòria, temperatura corporal), exploració física, nivell de consciència.
- Principals comorbiditats: diabetis mellitus, MPOC (FEV₁%), bronquièctasis, asma bronquial, insuficiència cardíaca, insuficiència renal crònica (creatinina ≥ 1,5mg/dl), hemodiàlisi, hepatopatia crònica, neoplàsia hematològica, neoplàsia sòlida, neutropènia, VIH, esplenectomia.
- Tractament farmacològic: incloent corticoteràpia crònica (> 8mg/dia de metilprednisolona o equivalent durant > 30 dies), quimioteràpia, radioteràpia i fàrmacs biològics.
- Dades analítiques i radiologia: gasometria arterial, hemograma, funció renal i hepàtica, radiologia toràcica a l'arribada a urgències (lòbuls afectats).
- Dades microbiològiques i tractament antibiòtic empíric.
- Estratificació de gravetat: escala pronòstica de gravetat PSI (42), escala CURB-65 (43), necessitat d'ingrés a UCI
- Mortalitat durant l'ingrés, als 30 dies, als 90 dies i a l'any.
- Complicacions durant l'ingrés: sèpsia severa, xoc sèptic, insuficiència renal, SDRA, complicacions respiratòries, infecció nosocomial i complicacions cardíagues.

L'estat funcional previ va ser avaluat mitjançant l'escala de Barthel, que es va obtenir a través de la base de dades de l'hospital i la història clínica compartida de Catalunya. L'índex de comorbiditat de Charlson (97) es va calcular a través de la història clínica i la base de dades hospitalària.

5.5.3 Anàlisi microbiològic

El protocol de l'hospital inclou la realització de dos hemocultius, detecció d'antigen de pneumococ i legionel·la en orina (també en els pacients que no precisen ingrés) i cultiu d'esput. Els malalts amb vessament pleural parapneumònic, es va realitzar cultiu de líquid pleural i en els casos sospitosos de virus *Influenza* en els períodes epidèmics, frotis nasofaríngic per PCR de virus de la grip. Les mostres microbiològiques van ser obtingudes durant la visita a urgències, abans d'iniciar el tractament antibiòtic, excepte que la situació clínica del pacient requerís iniciar-lo de forma urgent. L'antigen de *S. pneumoniae* i *L. pneumophila* en orina es va detectar mitjançant la realització del mètode de immunocromatografia NOW (Alere BinaxNOW *S. pneumoniae* Card; Alere Inc, Waltham, MA). En els pacients intubats es va obtenir mostres broncoscòpiques a través d'aspirat traqueobronquial, catèter telescopat o rentat broncoalveolar (BAL) de les vies aèries inferiors. No es van usar de forma rutinària tests serològics per a detectar microorganismes atípics.

5.5.4 Diagnòstic etiològic

Es va considerar com a definitiu, el diagnòstic etiològic de l'aïllament de patògens obtinguts en mostres habitualment estèrils (hemocultius, líquid pleural), antigenúries de pneumococ i legionel·la, cultiu quantitatiu de catèter telescopat ≥ 1000 UFC/ml i detecció de legionel·la en esput. Es va considerar com a diagnòstic probable, aïllament d'un microorganisme en una mostra purulenta d'esput (> 25 leucòcits i < 10 cel escamoses/camp), mostres de broncoaspirat i rentat broncoalveolar. Els microorganismes obtinguts a partir de cultiu d'esput, quan una altre microorganisme és aïllat per mitjans invasius (hemocultius, BAL), s'han considerat colonitzants.

Els pacients amb resultats microbiològics negatius i sense test diagnòstics realitzats, van ser considerats com a etiologia desconeguda.

5.5.5 Tractament antibiòtic

Es van obtenir les dades del tractament antibiòtic empíric administrat dins de les primeres 24 hores de l'arribada del pacient. El règim antibiòtic pautat pel metge que atenia el pacient

en aquell moment, es va iniciar a urgències d'acord amb la principal guia nacional de referència de pneumònia (98).

Es van revisar els antibiòtics previs en els últims 3 mesos tant administrats via oral com endovenosa. També es van obtenir les dades de la prescripció de les tandes antibiòtiques ambulatories en l'últim any, a través de la farmàcia de Catsalut.

- **Betalactàmics antipseudomònics (β -APS):** es van considerar qualsevol règim que inclou antibiòtics antipseudomònics: carbapenems (meropenem, imipenem), cefalosporines antipseudomòniques (ceftazidima, cefepime) o betalactams/inhibidors de betalactamasa (piperacilina-tazobactam) en monoteràpia o en combinació d'aminoglicosids o fluoroquinolones.

- **Antibiòtic previ:** es va definir com l'ús de qualsevol antibiòtic durant més de 48hores durant els 3 mesos previs l'assistència a urgències, tant administrats per via oral com endovenosa. Així mateix, es van recollir les dades dels antibiòtics ambulatoris orals dels 30 dies, 90 dies, 180 dies i de l'any previs de la pneumònia.

- **Antibiòtic episodi:** antibiòtic administrat la setmana prèvia de l'assistència a urgències i que es considerés relacionat amb l'episodi després d'una revisió manual del cas.

- **Tractament antibiòtic inadequat:** es va considerar quan el patogen identificat va estar fora de la cobertura dels antibiòtics administrats. En cas d'antigenúria positiva enfront a pneumococ, es va considerar sensible a tots els antibiòtics habituals.

5.5.6 Emmagatzematge de dades

Es va dissenyar una base de dades a través del gestor de dades Microsoft Access 2007(Microsoft Office) amb les principals variables per una millor gestió de les dades i facilitar el seu anàlisi estadístic posterior (**annex 2**). Abocament de dades al programa estadístic SPSS versió 21.0.

5.5.7 Anàlisi estadística

Es va utilitzar el programa estadístic SPSS versió 21.0 (SPSS; Chicago, Illinois) per a fer l'anàlisi estadístic. Els resultats categòrics es van expressar amb valors absoluts i freqüències relatives i les variables contínues amb mitjanes i desviació estàndard (DE). Es

van comparar els grups CAP i HCAP per avaluar les diferències en els aïllaments microbiològics, mortalitat i ús d'antibiòtic empíric, mitjançant la prova de khi-quadrat (χ^2) de Pearson i el test exacte de Fisher per les variables categòriques. Les mitjanes es van comparar mitjançant la prova t de Student o amb tests no paramètrics quan la distribució no era normal. La supervivència es va analitzar amb el mètode de Kaplan-Meier comparant les corbes entre CAP-HCAP.

Les variables que potencialment podien influir en la decisió del tractament antibiòtic empíric es van seleccionar per l'anàlisi: ús d'antibiòtic previ, hospitalització prèvia, comorbiditats com MPOC, bronquièctasis, malaltia renal crònica, insuficiència cardíaca i criteris d'immunosupressió. Igualment, la severitat de l'episodi mesurat com la necessitat d'ingrés a UCI, l'extensió radiològica i la detecció urinària de l'antigen de pneumococ també es van considerar. Es va realitzar l'anàlisi multivariant mitjançant regressió logística pas a pas (*stepwise logistic regression*), essent la prescripció empírica de β -APS la variable dependent. Les variables que van mostrar una associació a l'anàlisi univariant ($p < 0,1$), es van incloure en el model com a covariables. El mateix anàlisi es va fer amb levofloxacino com a variable dependent. El test de Hosmer-Lemeshow va ser usat com a model de calibració.

En relació als factors associats a multiresistència es van seleccionar aquells descrits a la literatura : hospitalització prèvia, domicili institucional, índex de Barthel inferior a 50 punts, MPOC, immunodepressió, bronquièctasis, IBPs i exposició a antibiòtics. En funció del temps transcorregut entre l'episodi i el moment de la exposició antibiòtica, es van analitzar als 30, 90, 180 dies, tanmateix es va tenir en compte la via d'administració. Aquest anàlisi es va limitar a la cohort amb etiologia positiva exclouent-hi els gèrmens potencialment contaminants com *Staphylococcus coagulasa negatiu*, *Micrococcus ssp.*, *Neisseria spp.* i els episodis d'etiologia vírica i fúngica.

Es va realitzar l'anàlisi multivariant mitjançant regressió logística pas a pas (*stepwise logistic regression*), essent l'aïllament de MORES la variable dependent. Les variables que van mostrar una associació a l'anàlisi univariant ($p < 0,1$), es van incloure en el model com a covariables. El test de Hosmer-Lemeshow va ser usat com a model de calibració

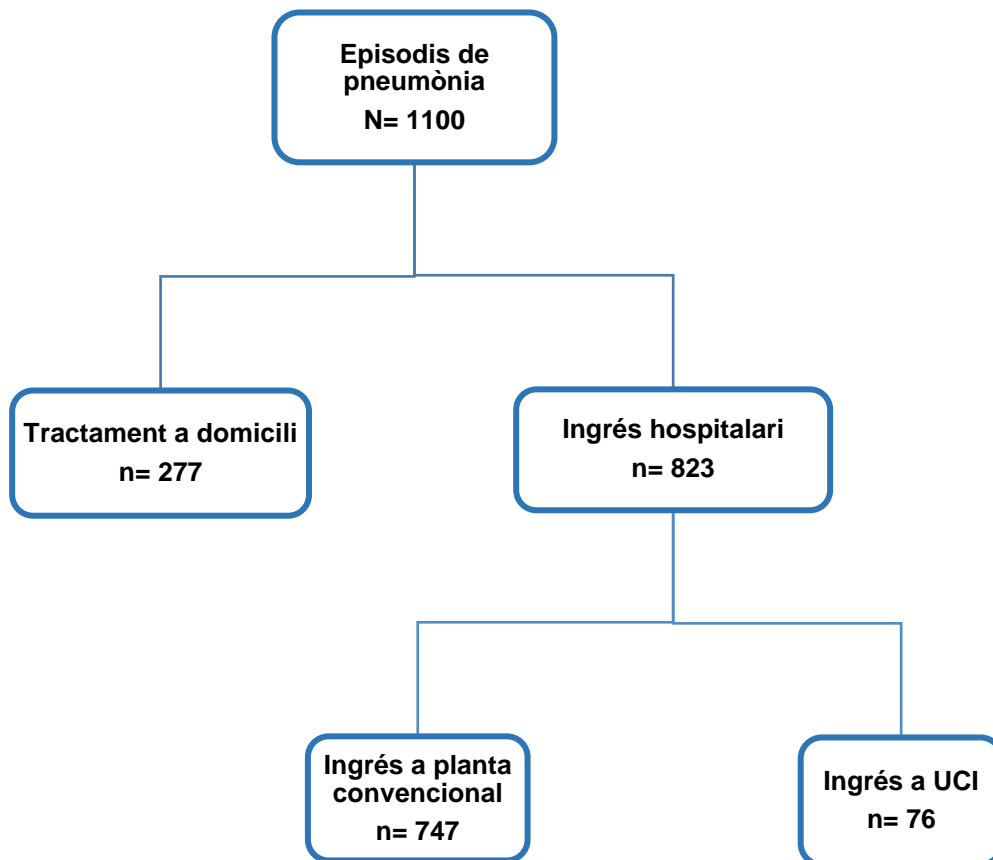
Els resultats es van expressar com a valors crus i raó d'odds (OR) ajustades amb un interval de confiança del 95% (IC 95%). Totes les proves estadístiques van ser bilaterals, establint el nivell de significació estadística quan el valor de la p fos $\leq 0,05$.

6. RESULTATS

6.1 Determinar l'etiologia, morbimortalitat i ús d'antibiòtic empíric d'una població amb CAP i HCAP

Durant el període d'estudi es van documentar 1100 episodis consecutius de pneumònia (1066 pacients) atesos al servei d'urgències entre octubre 2009 i febrer 2011. 823 (74,8%) van ingressar i 277 (25,2%) van tractar-se de forma ambulatoria. (**Fig. 1**). Dels episodis que van precisar ingrés hospitalari, 747 (90,8%) van ingressar a planta convencional i 76 (9,2%) van requerir ingrés a la UCI.

Figura.1 Diagrama de flux dels pacients inclosos a l'estudi



6.1.1 Anàlisi de l'epidemiologia, característiques i mortalitat en ambdós grups

6.1.1.1 Epidemiologia i característiques en els dos grups

Dels 1100 episodis amb pneumònia: 839 (76,3%) van ser classificats com a CAP i 261 (23,7%) complien criteris d'HCAP. **La taula 3** mostra les principals característiques clíniques i demogràfiques dels 2 grups.

L'edat mitjana va ser $65,7 \pm 19,6$ anys amb una població de predomini masculí (62,3%), un índex de Barthel de $87,6 \pm 22,6$ i un índex de comorbiditat de Charlson de $1,9 \pm 2,1$. Més de la meitat de la població eren fumadors actius o ex-fumadors amb un percentatge d'enolisme baix (7,1%). La vacunació antigripal i antipneumocòccica 23 valent (23v) va ser del 46% i 49,4% respectivament. Aproximadament la meitat de les vacunes antipneumocòcciques 23v no es podien considerar vigents al passar > 5 anys de la seva administració en relació a l'episodi de la pneumònia.

El grup d'HCAP va mostrar una població més envellida ($77,4 \pm 13,2$ vs $62 \pm 19,9$; $p < 0,001$), amb un pitjor estat funcional a través de l'índex de Barthel ($71 \pm 29,4$ vs $92,8 \pm 17$; $p < 0,001$). Es va documentar un percentatge de vacunació antigripal més elevat en aquest grup (59,8% vs 41,8%; $p < 0,001$) i vacunació antipneumocòccica 23v vigent (≤ 5 anys de l'episodi de la pneumònia) (34,9% vs 21,6%).

Les comorbiditats també van ser més freqüents en el grup d'HCAP respecte la CAP amb diferències estadísticament significatives: diabetis mellitus (30,7% vs 22,1%; $p = 0,005$), MPOC GOLD I-III (16,9% vs 13,2%); MPOC GOLD IV (7,7% vs 3,2%); $p = 0,002$, insuficiència cardíaca (23,4% vs 10,4%; $p < 0,001$), demència (26,8% vs 8,3%; $p < 0,001$), immunodepressió (31% vs 14,4%; $p < 0,001$), insuficiència renal crònica (17,6% vs 8,1%; $p < 0,001$) i malaltia cerebrovascular (17,6% vs 9,4%; $p < 0,001$) respectivament.

Pràcticament la totalitat dels pacients del grup d'HCAP van precisar ingrés hospitalari amb un predomini respecte la CAP (93,5% vs 69%; $p < 0,001$). Per altra banda, un 22,4% de la població estudiada havia pres antibiòtic en els 3 mesos previs al diagnòstic de la pneumònia amb un clar predomini en el grup d'HCAP (62,5% vs 9,9%; $p < 0,001$).

Taula 3. Característiques epidemiològiques i clíniques de la població

Variables	Total n= 1100	CAP n= 839	HCAP n= 261	p
Edat, mitjana ± DE	65,7 ± 19,6	62 ± 19,9	77,4 ± 13,2	< 0,001
Sexe masculí	685 (62,3)	510 (60,8)	175 (67)	0,068
Tabaquisme actiu/ex-fumador	592 (53,8)	445 (53)	147 (56,3)	0,353
Enolisme	78 (7,1)	69 (8,2)	9 (3,4)	0,009
Vacuna antigripal	506 (46)	350 (41,8)	156 (59,8)	< 0,001
Vacuna antipneumocòccica 23v				< 0,001
≤ 5 anys *	271 (24,7)	182 (21,7)	89 (34)	
> 5 anys	272 (24,7)	181 (21,6)	91 (34,9)	
Escala Barthel, mitjana ± DE	87,6 ± 22,6	92,8 ± 17	71 ± 29,4	< 0,001
Charlson, mitjana ± DE	1,9 ± 2,1	1,6 ± 2	2,9 ± 2,2	0,107
Diabetis mellitus	265 (24,1)	185 (22,1)	80 (30,7)	0,005
MPOC				0,002
GOLD I-III	155 (14,1)	111 (13,2)	44 (16,9)	
GOLD IV	47 (4,3)	27 (3,2)	20 (7,7)	
Bronquièctasis	42 (3,8)	29 (3,5)	13 (5)	0,262
Asma bronquial	107 (9,7)	86 (10,3)	21 (8)	0,294
Insuficiència cardíaca	148 (13,5)	87 (10,4)	61 (23,4)	< 0,001
Demència	140 (12,7)	70 (8,3)	70 (26,8)	< 0,001
Malaltia cerebrovascular	125 (11,4)	79 (9,4)	46 (17,6)	< 0,001
Insuficiència renal crònica	114 (10,4)	68 (8,1)	46 (17,6)	< 0,001
Immunodepressió	201 (18,4)	121 (14,4)	81 (31)	< 0,001
Hepatopatia	69 (6,3)	51 (6,1)	18 (6,9)	0,634
Antibiòtic previ (últims 3mesos)	246 (22,4)	83 (9,9)	163 (62,5)	< 0,001
Ingrés hospitalari	823 (74,8)	579 (69)	244 (93,5)	< 0,001

Dades expressades en valor absolut i percentatge (%) o mitjana ± DE

*Temps transcorregut de administració de la vacuna en relació a l'episodi de pneumònia

La **figura 2** mostra com la gran major part de pacients que complien criteris d'HCAP de la nostra població, van estar hospitalitzats en els últims 90 dies (n= 183; 70,1%). Un percentatge menor provenien de domicilis institucionals (n= 80; 30,7%) i havien rebut antibiòtic endovenós en els últims 30 dies (n= 74; 28,4%). La resta estava formada per una petita part de pacients en tractament amb hemodiàlisi (n= 7; 2,7%) i cures de ferides a domicili (n= 10; 3,8%).

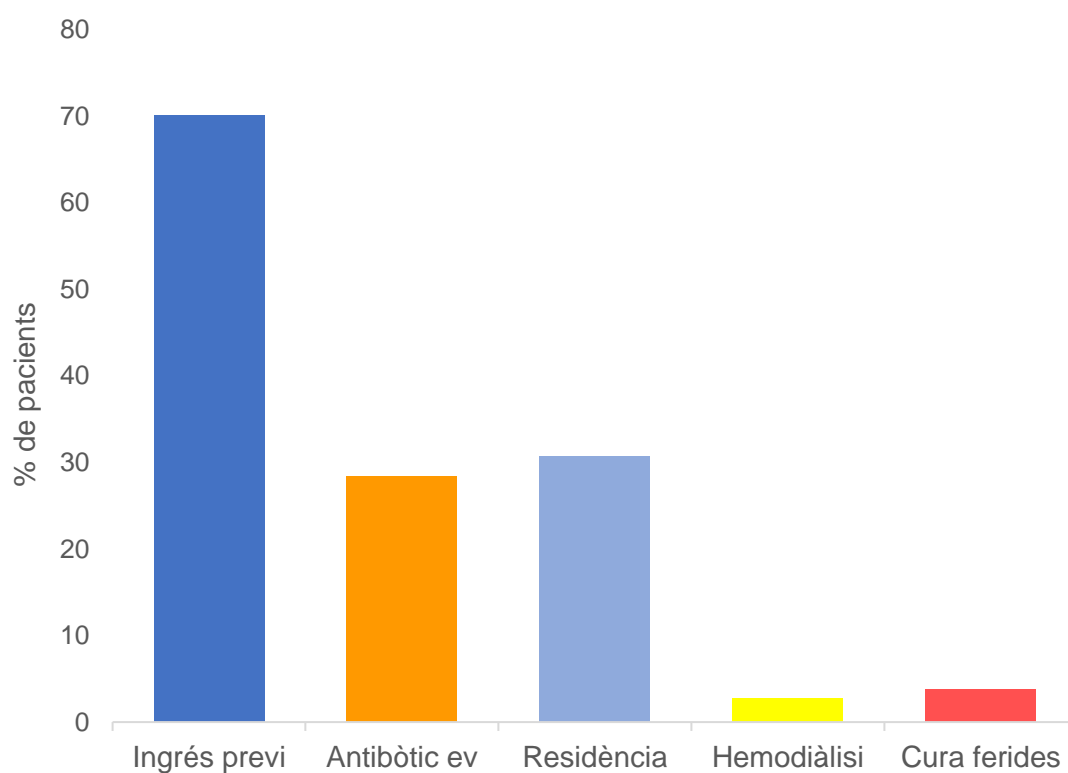


Figura 2. Distribució per subgrups de la població amb HCAP

6.1.1.2 Gravetat de la pneumònia i mortalitat en els dos grups

La **taula 4** ens mostra els paràmetres de severitat de la pneumònia. Els pacients amb HCAP van tenir una gravetat més elevada mesurada a través de l'escala pronòstica de gravetat PSI: PSI IV (HCAP: 39,5% vs CAP: 28,1%), PSI V (HCAP: 45,2% vs CAP: 13,5%) respectivament; $p < 0,001$). En canvi, en el grup de la CAP van ser més freqüents PSI més baixos, I-III (HCAP: 5,3% vs CAP: 58,4%). Referent a l'escala pronòstica de gravetat Curb-65, es van obtenir resultats similars amb un predomini de Curb-65 3-5 en HCAP (HCAP: 30,3% vs CAP: 12,9%). No es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups en relació a la presència de pneumònia multilobar (28,7% vs 23,7%; $p = 0,102$).

Tot i que el grup d'HCAP va presentar major gravetat, un percentatge menor d'aquests pacients va ingressar a la UCI en comparació amb la CAP (3,8% vs 7,9%; $p = 0,025$). Això reflecteix la limitacions terapèutiques i d'ingrés a UCI per un pobre estat funcional i comorbiditats. En un 13% dels pacients es van documentar restriccions terapèutiques com ordres de no ressuscitació, de predomini en el grup d'HCAP (33% vs 7,4%; $p < 0,001$). La mortalitat global durant l'ingrés va ser del 8,5%. La taxa de mortalitat també va ser major en els pacients amb HCAP durant l'ingrés (HCAP, $n = 53$ (20,3%) vs CAP, $n = 40$ (4,8%); $p < 0,001$) (**taula 4**). En aquesta tesi, no s'han estudiat els factors predictors de mortalitat als 30 dies.

En relació a la mortalitat a mitjà termini, dels 1100 episodis de pneumònia de la població, 146 pacients (13,3%) van morir dins els 90 dies següents després de la presentació de la pneumònia i 78 (7,1%) van morir entre el dia 91 i el final del període d'estudi (1 any). La mortalitat global a l'any va ser del 20,4%. La **figura 3** mostra la corba de supervivència de Kaplan-Meier després del diagnòstic de pneumònia als 30 dies, 90 dies i a l'any, on es va objectivar una major mortalitat en el grup d'HCAP que es va mantenir en el temps ($p < 0,001$).

La **figura 4** mostra la corba de supervivència de Kaplan-Meier que compara als 30 dies, 90 dies i a l'any la supervivència de CAP i HCAP tenint en compte la comorbiditat immunodepressió. La mortalitat a mitjà termini va ser més elevada i amb diferències estadísticament significatives en els pacients del grup HCAP que a més presentaven alguna característica d'immunosupressió, el que ens mostra la influència que les comorbiditats tenen en la mortalitat.

Taula 4. Gravetat de la pneumònia en els 2 grups

Variabes	Total n= 1100	CAP n= 839	HCAP n= 261	p
Pneumònia multilobar	274 (24,9)	199 (23,7)	75 (28,7)	0,102
Escala pronòstica PSI				< 0,001
I-III	530 (48,2)	490 (58,4)	40 (5,3)	
IV	339 (30,8)	236 (28,1)	103 (39,5)	
V	231 (21)	113 (13,5)	118 (45,2)	
Curb -65				< 0,001
0-1	552 (50,2)	487 (58)	65 (24,9)	
2	361 (32,8)	244 (29,1)	117 (44,8)	
3-5	187 (17)	108 (12,9)	79 (30,3)	
Ingrés a UCI	76 (6,9)	66 (7,9)	10 (3,8)	0,025
Mortalitat durant l'ingrés	93 (8,5)	40 (4,8)	53 (20,3)	< 0,001
Ordres de no ressuscitació	148 (13,5)	62 (7,4)	86 (33)	< 0,001

Dades expressades en valor absolut i percentatge (%).

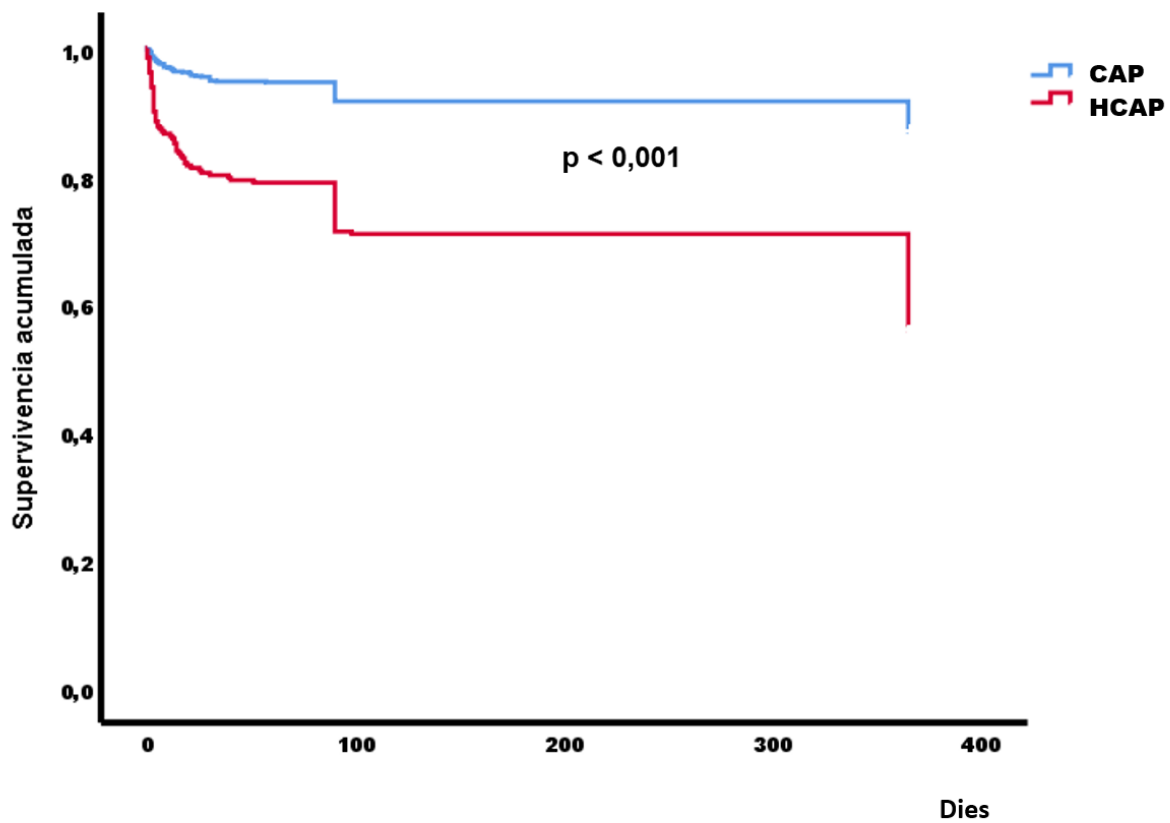


Figura 3. Corba de supervivència de Kaplan-Meier del total de la població dividida en CAP i HCAP, després del diagnòstic de pneumònia (censurat als 30 dies, 90 dies i a l'any)

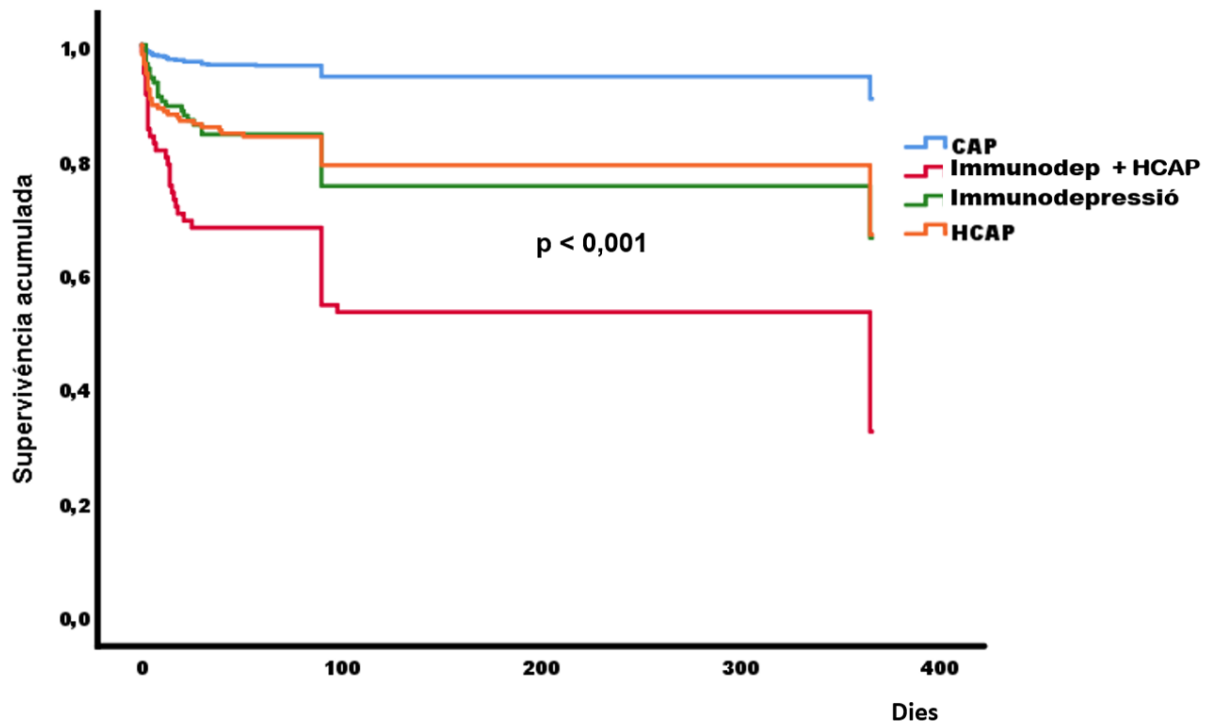


Figura 4. Corba de supervivència de Kaplan-Meier de CAP i HCAP tenint en compte la comorbiditat immunodepressió (censurat als 30 dies, 90 dies i a l'any)

Les principals complicacions que va presentar la població de CAP i HCAP es mostren a la **figura 5**. La insuficiència renal aguda va ser la complicació més freqüent de forma global (n= 173; 15,7%), seguida de complicacions cardíaques, com la insuficiència cardíaca descompensada, cardiopatia isquèmica aguda i les arrítmies (n= 110; 10%). Les complicacions respiratòries com la progressió de la pneumònia, l'empiema o l'embòlia pulmonar, va suposar un 8,5% dels casos (n= 93; 8,5%) i la sèpsia un 8,6% (n= 95; 8,6%). En percentatges menors s'ha objectivat xoc sèptic (n= 56; 5,1%), infeccions nosocomials (n= 52; 4,7%) i SDRA (n= 33; 3%).

La insuficiència renal va predominar en HCAP (51/261 (19,5%) vs 122/839 (14,5%); p= 0,053). El grup d'HCAP va desenvolupar més freqüentment sèpsia severa que la CAP (33/261 (12,6%) vs 62/839 (7,4%); p= 0,008). També va presentar major infecció nosocomial (22/261 (8,4%) vs 30/839 (3,6%); p= 0,001) i majors complicacions respiratòries (32/261 (12,3%) vs 61/839 (7,3%); p= 0,001). No es van arribar a les diferències estadísticament significatives en les complicacions cardíaques entre HCAP i CAP, encara que hi havia una tendència a la significació (34/261 (13%) vs 76/839 (9,1%); p= 0,062).

Els pacient ingressats a UCI van presentar una proporció similar de xoc sèptic (10/261 (3,8%) vs 46/839 (5,5%); p= 0,289) i síndrome de distrés respiratori de l'adult (SDRA) (5/261 (1,9%) vs (28/839 (3,3%); p= 0,240).

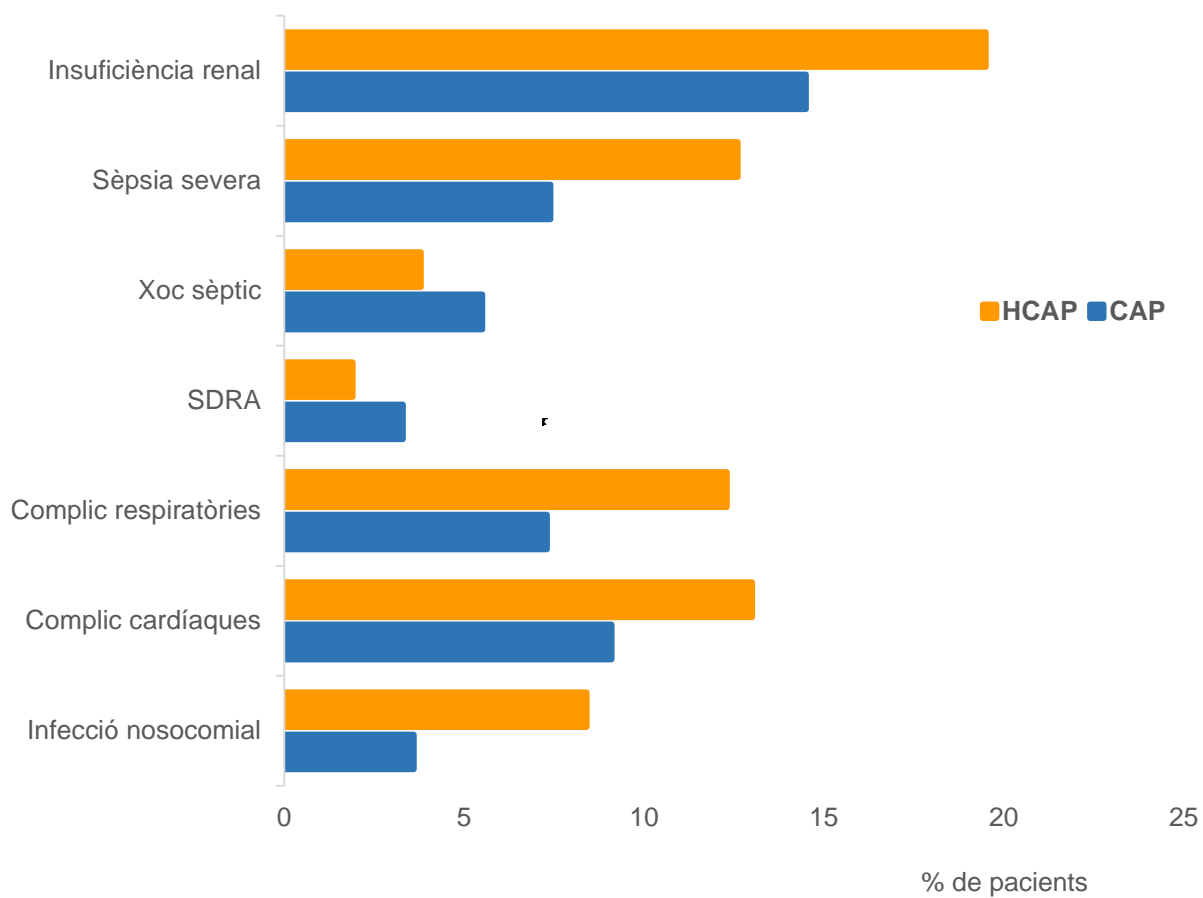


Figura 5. Principals complicacions en els dos grups de pneumònia (CAP-HCAP)

6.1.2 Comparació de la microbiologia i prevalença de gèrmens resistents en ambdós grups

En els 1100 pacients avaluats, es va recollir alguna mostra biològica en 1003 (91,2%) : 625 hemocultius (62,3%), 949 antigenúria de pneumococ (94,6%), 789 antigenúria de Legionella (78,6%) i 287 cultius d'esput (28,6%). El diagnòstic etiològic es va obtenir en 298 (27%) dels episodis de pneumònia: 53/298 hemocultius (17,7%), 181/298 antigenúries (60,7%), 74/298 cultius d'esput (24,8%) i un petit percentatge d'altres mostres com cultiu líquid pleural, broncoaspirat, catèter telescopat i rentat broncoalveolar.

La **taula 5** mostra la distribució dels microorganismes patògens en cada grup. *S. pneumoniae* va ser el germen més freqüentment aïllat en els dos grups: 192 dels 1100 episodis de pneumònia (17,5%). L'antigen urinari de pneumococ va ser positiu en 168/949 pacient avaluats (17,7%). La bacterièmia per *S. pneumoniae* va suposar un 17% (33/192) de les pneumònies amb etiologia pneumocòccica. En un 9,8% (19/192) de les pneumònies pneumocòcciques, l'antigen urinari de pneumococ va ser negatiu.

Altres microorganismes van tenir una menor freqüència: *H. influenzae* 24/1100 (2,2%), Influenza virus 22/1100 (2%), *M. catharralis* 15/1100 (1,4%), *L. pneumophila* 13/1100 (1,2%), MSSA 6/1100 (0,5%) i la família de les Enterobactèries, formades per *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis* 12/1100 (1,1%).

En un 2% dels pacients es van identificar microorganismes resistents (MORES), dels quals el més freqüent aïllat va ser *P. aeruginosa*: 13/1100 (1,2%). La distribució dels microorganismes va ser similar entre els dos grups, excepte en les enterobactèries (HCAP: 2,7% vs CAP: 0,6%); $p=0,005$) i els MORES (HCAP: 6,5% vs CAP: 1,1%); $p < 0,001$), en els que es van objectivar diferències estadísticament significatives, amb un predomini d'aquests gèrmens en HCAP, tot i que en percentatges baixos (**taula 5**).

Taula 5. Comparació dels resultats microbiològics per grups

Microorganismes N (%)	Total n= 1100	CAP n= 839	HCAP n= 261	p
No patogen*	802 (72,9)	617 (73,5)	185 (70,9)	0,399
<i>S. pneumoniae</i>	192 (17,5)	146 (17,4)	46 (17,6)	0,934
<i>L. pneumophila</i>	13 (1,2)	12 (1,4)	1 (0,4)	0,172
<i>H. influenzae</i>	24 (2,2)	22 (2,6)	2 (0,8)	0,073
<i>Influenza virus</i>	22 (2)	20 (2,4)	2 (0,8)	0,103
<i>M. catharralis</i>	15 (1,4)	11 (1,3)	4 (1,5)	0,788
Enterobacteriaceae	12 (1,1)	5 (0,6)	7 (2,7)	0,005
MSSA	6 (0,5)	5 (0,6)	1 (0,4)	0,684
MORES	26 (2,4)	9 (1,1)	17 (6,5)	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i>	13 (1,2)	3 (0,4)	10 (3,8)	< 0,001

Dades expressades en valor absolut i percentatge (%).

* Microbiologia negativa o tècniques microbiològiques no realitzades; MSSA, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticil·lina; MORES, microorganismes resistents.

Enterobacteriaceae: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Proteus mirabilis*

6.1.2.1 Microorganismes resistents (MOREs) en CAP- HCAP

Els MOREs aïllats a la nostra població van mostrar les següents característiques. El més freqüentment aïllat va ser *P. aeruginosa* (1,2%), amb un predomini en HCAP. La comorbiditat més freqüent associada a *P. aeruginosa* va ser la malaltia respiratòria crònica (61,5%), 6 d'ells eren portadors d'oxigenoteràpia crònica domiciliària (OCD): 6 MPOC GOLD III-IV, un asma bronquial i una fibrosi pulmonar evolucionada. Dos d'ells tenien antecedents d'aïllaments previs per *P. aeruginosa* (un pacient complia criteris de colonització bronquial crònica). Dels 13 aïllaments de *P. aeruginosa*, 4 complien criteris d'immunodepressió.

La resta de MOREs aïllats van ser: 2 *E. coli* multiresistents, 2 *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), 1 MARSA, 1 *Acinetobacter* spp, 3 *Staphylococcus* spp i 4 *S. pneumoniae* multiresistents (pneumococs resistents als règims antibiòtics recomanats per les guies de la CAP). Les comorbiditats més freqüents associades van ser l'MPOC i pacients amb característiques d'immunosupressió (neoplàsies). En 8 dels episodis amb aïllament de MOREs van presentar bacterièmia (un d'ells en tractament amb hemodiàlisi).

En relació a la gravetat de la pneumònia, en anàlisi univariant comparant 3 grups: etiologia negativa/desconeguda, etiologia positiva i MOREs, aquests últims, van presentar una major mortalitat durant l'ingrés (etiologia negativa: 8,4% vs etiologia positiva: 11,5% vs MOREs: 26,9%; $p < 0,001$). També van presentar major percentatge de pneumònia multilobar (etiologia negativa: 25% vs etiologia positiva: 40,1% vs MOREs: 53,8%; $p < 0,001$). No obstant, només un d'ells va ingressar a la UCI.

6.1.3 Avaluar les diferències de règims antibiòtics prescrits en ambdós grups

En els pacients no hospitalitzats (277), el tractament antibiòtic ambulatori més pautat a urgències va ser levofloxacino 180 (65%), seguit d'amoxicil·lina-clavulànic 85 (30,7%). Es van documentar 2 pacients amb combinacions antibiòtiques: amoxicil·lina-clavulànic + azitromicina.

En els pacients que van precisar ingrés hospitalari (823), en 465 (56,5%) es va prescriure un antibiòtic i en 358 (43,5%) combinacions. Els règims antibiòtics administrats en els pacients que van ser hospitalitzats estan resumits a la **taula 6**. L'antibiòtic utilitzat més freqüentment en monoteràpia va ser levofloxacino en 199/465 (42,8%), seguit d'amoxicil·lina-clavulànic en 161/465 (34,6%). La prescripció de levofloxacino va ser major en CAP respecte HCAP (152 (49%) vs 47 (30,3%); $p < 0,001$). La combinació més freqüent va ser ceftriaxona més azitromicina 276 (77,1%).

En 118/823 pacients (14,3%) es va prescriure beta-lactàmics antipseudomònic (β -APS) en monoteràpia o en combinació. L'ús empíric de β -APS va diferir entre els dos grups i va ser més freqüent de forma significativa en HCAP, tant en monoteràpia (CAP: 8,4% vs HCAP: 27,7%; $p < 0,001$), com en combinació (CAP: 8,6% vs HCAP: 29,2%; $p < 0,001$). El β -APS en monoteràpia més prescrit va ser piperacil·lina-tazobactam (9,5%), predominantment en el grup de HCAP (32 (20,6%) vs 12 (3,9%); $p < 0,001$).

El tractament antibiòtic va ser inadequat en 22 pacients (2,7%). Es va considerar un tractament inadequat tal i com s'ha comentat a l'apartat de material i mètodes, quan el patogen identificat va estar fora de la cobertura dels antibiòtics administrats, sent la gran majoria *P. aeruginosa* i alguns gèrmens infreqüents. Tot i que en percentatges baixos, el tractament antibiòtic inadequat va ser més elevat en el grup d'HCAP (CAP: 1,4% vs HCAP: 5,7%; $p < 0,001$) (**Taula 6**).

Taula 6. Descripció de l'antibiòtic empíric inicial en els 823 pacients hospitalitzats

	Total n= 823	CAP n= 579	HCAP n= 244	p
Monoteràpia	465 (56,5)	310 (53,5)	155 (63,5)	
Amoxicil·lina-clavulànic	161 (34,6)	106 (34,2)	55 (35,5)	0,783
Levofloxacino	199 (42,8)	152 (49)	47 (30,3)	< 0,001
Ceftriaxona	33 (7,1)	23 (7,4)	10 (6,5)	0,702
β -APS	69 (14,8)	26 (8,4)	43 (27,7)	< 0,001
Piperacilina-tazobactam	44 (9,5)	12 (3,9)	32 (20,6)	< 0,001
Cefepime	3 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,6)	1,000
Meropenem	21 (4,5)	12 (3,9)	9 (5,8)	0,343
Ceftazidima	1 (0,2)	----	----	
Altres	3 (0,6)			
Combinacions	358 (43,5)	269 (46,5)	89 (36,5)	
Ceftriaxona + macròlid	276 (77,1)	224 (83,3)	52 (58,4)	< 0,001
β -APS + quinolona o aminoglicòsid o macròlid	49 (13,7)	23 (8,6)	26 (29,2)	< 0,001
Altres	33 (9,2)	22 (8,2)	11 (12,4)	0,237
Tractament antibiòtic inadequat	22 (2,7)	8 (1,4)	14 (5,7)	< 0,001

Dades expressades en valor absolut i percentatge (%).

β -APS, β -lactàmic antipseudomònic

6.2 Valorar els factors determinants d'ús antibiòtic antipseudomònic empíric dels dos grups de pacients hospitalitzats

Els principals factors determinants de la selecció d'antibiòtics empírics antipseudomònics dels pacients hospitalitzats de la nostra població, estan resumits a la **taula 7**.

6.2.1 Factors determinants d'ús de levofloxacino en monoteràpia

En relació a l'ús de levofloxacino en monoteràpia, no va ser administrat amb intenció antipseudomònica sinó que es va restringir als pacients menys greus. L'ús de levofloxacino és un factor protector en ingrés a UCI, escala de gravetat PSI IV/V i en afectació multilobar. Només 3 dels pacients que van ingressar a la UCI, van rebre quinolones (OR: 0,116 (IC 95%: 0,036 – 0,371); $p < 0,001$). Fins i tot en els pacients ingressats a planta d'hospitalització, principalment es va prescriure en PSI I-III (OR: 0,683 (IC 95%: 0,492 – 0,948); $p = 0,023$) i amb extensió radiològica limitada (OR: 0,474 (IC 95%: 0,322 – 0,698); $p < 0,001$).

Per altra banda, l'antigen de pneumococ negatiu va ser un factor clau en la prescripció de levofloxacino (OR: 4,717 (IC 95%: 2,557 – 8,704); $p < 0,001$). Aquestes diferències es van mantenir estadísticament significatives en l'anàlisi multivariant.

6.2.2 Factors determinants d'ús de β -APS

Els determinants de la prescripció de β -APS en monoteràpia o en combinació amb altres antibiòtics, usat com a cobertura antipseudomònica son els següents (**taula 7**):

La gravetat de la presentació avaluada a través de l'escala pronòstica PSI i la necessitat d'ingrés a UCI, van ser els determinants més importants de la prescripció de β -APS. Els pacients que van rebre β -APS van mostrar valors més elevats en l'escala pronòstica de PSI (OR: 2,748 (IC 95%: 1,674- 4,512); $p < 0,001$). A més, els β -APS van ser utilitzats com a tractament de primera línia en 28/76 (38,8%) de pacients que van ingressar a UCI vs 90/747 (12%) dels pacients ingressats a planta d'hospitalització ($p < 0,001$). Aquesta associació es va confirmar en anàlisi multivariant (OR: 6,890 (IC 95%: 3,572-13,290); $p < 0,001$).

L'hospitalització prèvia en els últims 90 dies, sent el subgrup més freqüent d'HCAP de la nostra població, va ser un altre determinant significatiu d'ús de β -APS (OR: 6,634 (IC 95%: 4,377 – 10,05); $p < 0,001$). No obstant, és interessant observar com el subgrup de domicili institucional de l'HCAP, es va mostrar com a factor protector contra l'ús de β -APS, sense diferències estadísticament significatives, encara que hi havia una tendència a la significació (OR: 0,421 (IC 95%: 0,166 – 1,068); $p = 0,069$).

Per altra banda, es va objectivar associació entre la prescripció de β -APS, MPOC greu (GOLD IV) (OR: 3,144 (IC 95%: 1,632 – 6,057); $p = 0,001$) i la presència de condicions d'immunodepressió (OR: 3,755 (IC 95%: 2,497 – 5,646) ; $p < 0,001$), factors de risc clàssics d'infecció per *P. aeruginosa*. No es va trobar diferències estadísticament significatives en la presència de bronquièctasis (OR: 1,899 (IC 95%: 0,839 – 4,302) ; $p = 0,124$).

Taula 7. Anàlisi de regressió logística dels factors associats a l'ús empíric antipseudomònic en dos grups de pacients hospitalitzats

	Quinolones				Beta-APS			
	Univariant		Multivariant		Univariant		Multivariant	
	OR IC 95%	p	OR IC 95%	p	OR IC 95%	p	OR IC 95%	p
Sexe masculí	0,927 (0,665- 1,294)	0,656			1,969 (1,248- 3,107)	0,004	1,288 (0,739- 2,246)	0,371
Ingrés a UCI	0,116 (0,036- 0,371)	< 0,001	0,191 (0,058- 0,627)	0,006	4,258 (2,543- 7,131)	< 0,001	6,890 (3,572- 13,290)	< 0,001
Escala PSI I-III vs IV/V	0,683 (0,492- 0,948)	0,023	0,715 (0,509- 1,006)	0,054	2,748 (1,674- 4,512)	< 0,001	1,554 (0,884- 2,731)	0,125
Afectació multilobar	0,474 (0,322- 0,698)	< 0,001	0,545 (0,364- 0,814)	0,003	1,768 (1,184- 2,640)	0,005	0,706 (0,433- 1,153)	0,164
Comorbiditats								
Hepatopatia	0,510 (0,247- 1,054)	0,069	0,727 (0,340- 1,556)	0,412	2,039 (1,100- 3,780)	0,024	1,116 (0,531- 2,346)	0,772
Bronquièctasis	0,662 (0,270 – 1,622)	0,367			1,899 (0,839- 4,302)	0,124		
Insuficiència renal crònica	1,261 (0,799 -1,989)	0,319			0,805 (0,435 -1,490)	0,489		
Insuficiència cardíaca	1,167 (0,773 -1,760)	0,462			1,035 (0,621 -1,724)	0,896		
MPOC								
No MPOC	Categoria referència				Categoria referència			
GOLD I-III	0,976 (0,638-1,494)	0,911			1,145 (0,682-1,922)	0,608	0,817 (0,446-1,497)	0,514
GOLD IV	1,207 (0,621-2,347)	0,578			3,144 (1,632- 6,057)	0,001	2,357 (1,076- 5,163)	0,032
Hospitalització prèvia	0,771 (0,513 -1,158)	0,210			6,634 (4,377- 10,05)	< 0,001	6,402 (3,457- 11,854)	< 0,001
Domicili institucional	0,669 (0,359-1,248)	0,206			0,421 (0,166-1,068)	0,069		
Antibiòtic previ	0,787 (0,543 -1,140)	0,206			3,299 (2,209- 4,926)	< 0,001	1,253 (0,680- 2,309)	0,470
Immunodepressió	0,746 (0,501- 1,111)	0,149			3,755 (2,497- 5,646)	< 0,001	2,534 (1,573- 4,081)	< 0,001
Antigen pneumococ negatiu	4,717 (2,557- 8,704)	< 0,001	4,168 (2,238- 7,760)	<0,001	0,808 (0,502- 1,298)	0,378		

6.3 Estudiar els factors de risc de gèrmens resistents dels dos grups. Influència del tractament antibiòtic previ

6.3.1 Ús d'antibiòtic previ a la nostra població

Un 22,4% (246/1100) dels pacients de la nostra població, van rebre tractament antibiòtic de forma ambulatoria o en règim hospitalari en els tres mesos previs a la pneumònia. Un 6,7% (74/1100) va rebre antibiòtic endovenós en els últims 30 dies.

Dels pacients que van precisar ingrés hospitalari, un 22,2% (182/823), van rebre tractament antibiòtic ambulatori els dies abans de l'assistència a urgències (antibiòtic episodi). No es van observar diferències estadísticament significatives en relació a administració d'antibiòtic episodi entre CAP i HCAP (CAP: 122/579 (14,8%) vs 61/244 (7,4%); $p=0,216$). Tampoc es va observar major administració d'antibiòtic episodi en el grup d'aïllaments de MOREs (microbiologia negativa: 120/545 (22%) vs microbiologia positiva: 53/252 (21%) vs MOREs: 10/26 (38,5%); $p=0,123$)

D'un total de 658/823 pacients hospitalitzats dels que es disposaven dades sobre del tractament antibiòtic ambulatori en últim any previ a la pneumònia, la mitja total d'antibiòtics previs/any/persona, va ser de $2,93 \pm 3,34$. La **figura 6** mostra la comparació gràfica de la mitja total d'antibiòtics previs/últim any/persona en els pacients sense aïllament microbiològic, amb microbiologia positiva i els pacients amb aïllament de MOREs, observant un clar augment de la mitja total d'antibiòtics previs/últim any/persona en el grup dels MOREs (microbiologia negativa: $2,95 \pm 3,52$ (IC 95%: 2,62-3,28) vs microbiologia positiva: $2,57 \pm 2,61$ (IC 95%: 2,21-2,94) vs MOREs: $5,7 \pm 4,4$ (IC 95%: 3,79- 7,60); $p < 0,001$).

Referent a la comparació segons els grups d'antibiòtics previs en l'últim any/persona, es va observar una associació amb un major consum antibiòtics/últim any/persona en el grup dels MOREs amb diferències entre les vàries famílies antibiòtiques administrades.

La **figura 7**, mostra la comparació entre les mitges de les principals tandes antibiòtiques prèvies en últim any, en funció del grup terapèutic. En el grup de les quinolones (ciprofloxacino, levofloxacino i moxifloxacino), la mitja de les prescripcions va ser major en els MOREs, respecte els pacients sense aïllament o amb microbiologia positiva (microbiologia negativa: $1,06 \pm 1,7$ vs microbiologia positiva: $0,87 \pm 1,47$ vs MOREs: $2 \pm$

1,83; $p=0,007$). En relació a les tandes d'amoxicil·lina-clavulànic revisades prèvies a la pneumònia, també es va observar un augment en el grup dels MOREs (microbiologia negativa: $1 \pm 1,47$ vs microbiologia positiva: $0,81, \pm 1,12$ vs MOREs: $2 \pm 2,14$; $p < 0,001$).

A més a més, en els casos de la presa de macròlids (azitromicina, claritromicina i telitromicina) en els mesos previs, es va observar un augment de l'ús en els pacient amb aïllaments de MOREs, respecte la resta (microbiologia negativa: $0,34 \pm 1,27$ vs microbiologia positiva: $0,26, \pm 0,82$ vs MOREs: $1,2 \pm 2,57$; $p= 0,002$).

No obstant, a diferència de les tandes prèvies d'amoxicil·lina-clavulànic, l'administració d'amoxicil·lina en els mesos previs no es va associar a aïllament de MOREs (microbiologia negativa: $0,26 \pm 0,75$ vs microbiologia positiva: $0,31, \pm 0,64$ vs MOREs: $0,13 \pm 0,46$; $p= 0,465$).

Tampoc es va observar associació amb aïllament de MOREs i ús de cefalosporines orals (cefalexina, cefditoreno, cefixima, cefonicida, cefuroxima) amb l'aïllament de MOREs (microbiologia negativa: $0,09 \pm 0,32$ vs microbiologia positiva: $0,13, \pm 0,43$ vs MOREs: $0,22 \pm 0,67$; $p= 0,172$). La resta d'antibiòtics prescrits en una freqüència molt més baixa, es van agrupar en el grup Altres (àcid fusídic, amikacina, cloxacil·lina, doxiciclina, clindamicina, espiramicina, fosfomicina, gentamicina, josamicina, minociclina, nitrofurantoïna i sulfametoxazol-trimetoprim), sense observar tampoc diferències estadísticament significatives (microbiologia negativa: $0,19 \pm 0,64$ vs microbiologia positiva: $0,21, \pm 0,65$ vs MOREs: $0,09 \pm 0,42$; $p= 0,172$).

En la **figura 8**, es representa la comparació de la mitja d'amoxicil·lina-clavulànic i amoxicil·lina en últim any/persona, demostrant-se que la prescripció prèvia mitja d'amoxicil·lina era baixa i menor en el grup de MOREs (amoxicil·lina-MOREs : $0,13 \pm 0,46$ vs amoxicil·lina-clavulànic-MOREs: $2,04 \pm 2,14$). La mitja global de prescripció d'amoxicil·lina /últim any/persona també va ser molt inferior a amoxicil·lina-clavulànic (amoxicil·lina: $0,27 \pm 0,71$ vs amoxicil·lina-clavulànic: $0,98 \pm 1,42$), el que demostra una menor administració d'amoxicil·lina en l'any previ en els pacients amb pneumònia extrahospitalària amb aïllaments posterior de MOREs.

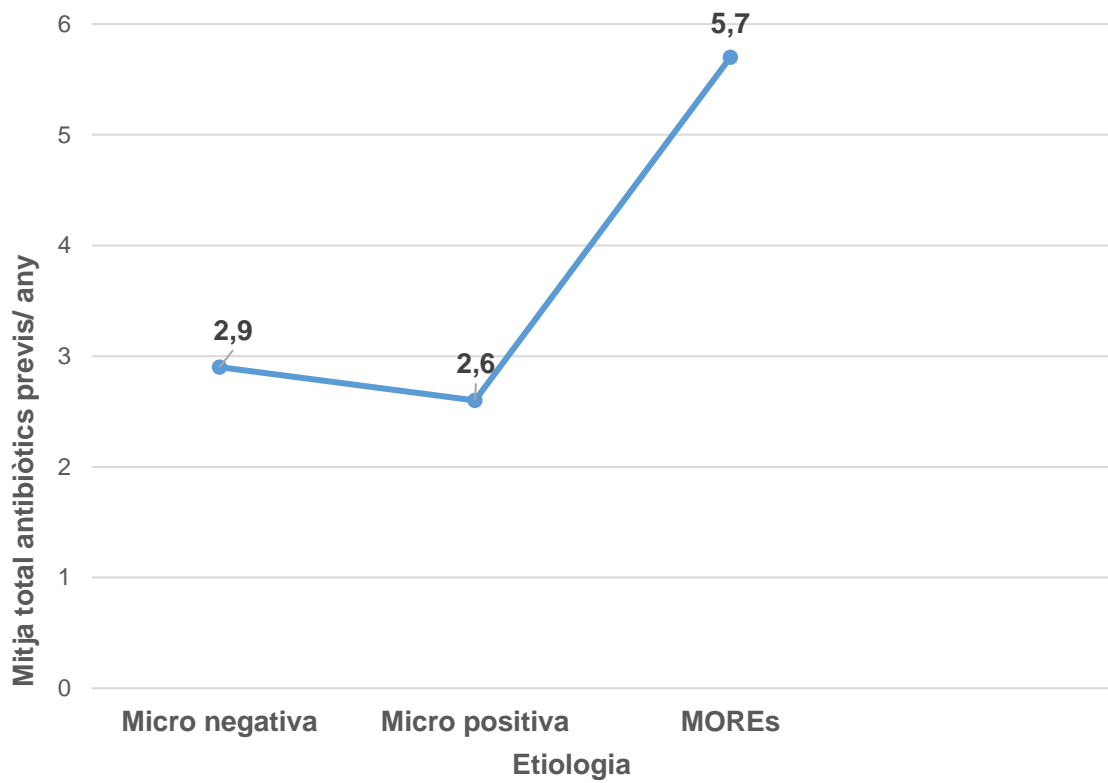


Figura 6. Comparació de la mitja d'antibiòtics previs en últim any/persona en 658 pneumònies hospitalitzades, segons aïllament microbiològic negatiu, positiu i MOREs.

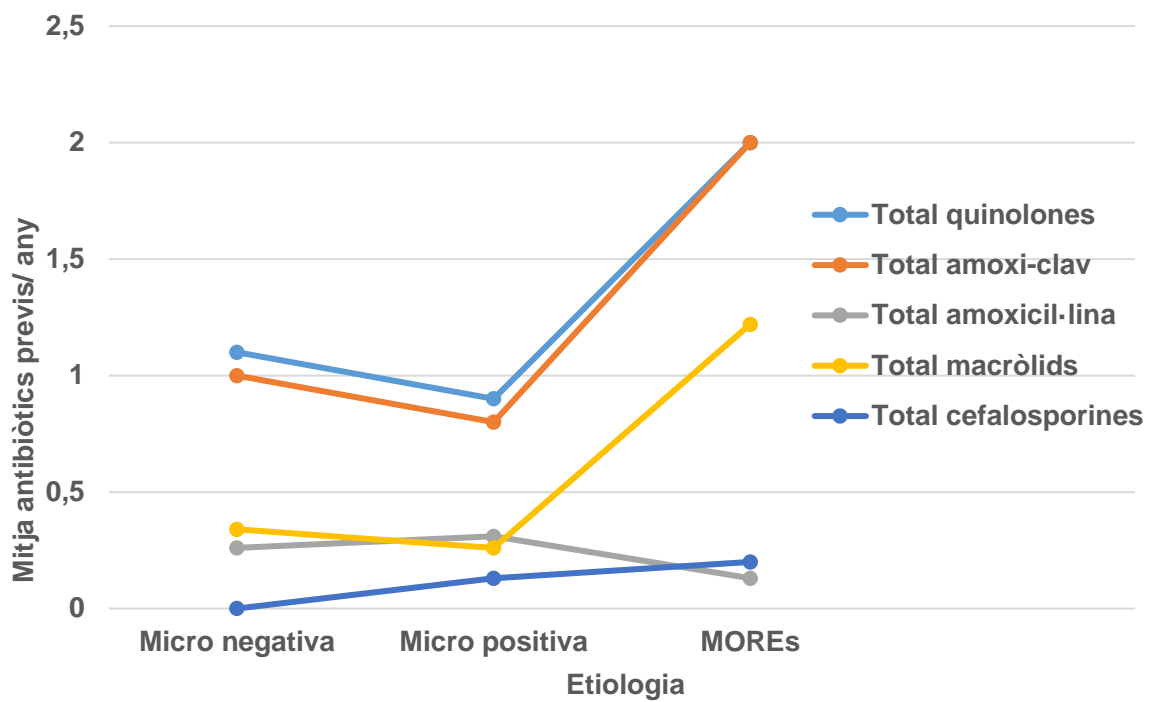


Figura 7. Comparació de la mitja d'antibiòtics previs en últim any/persona en 658 pneumònies hospitalitzades, en funció del grup d'antibiòtics prescrits i segons aïllament microbiològic negatiu, positiu i MOREs.

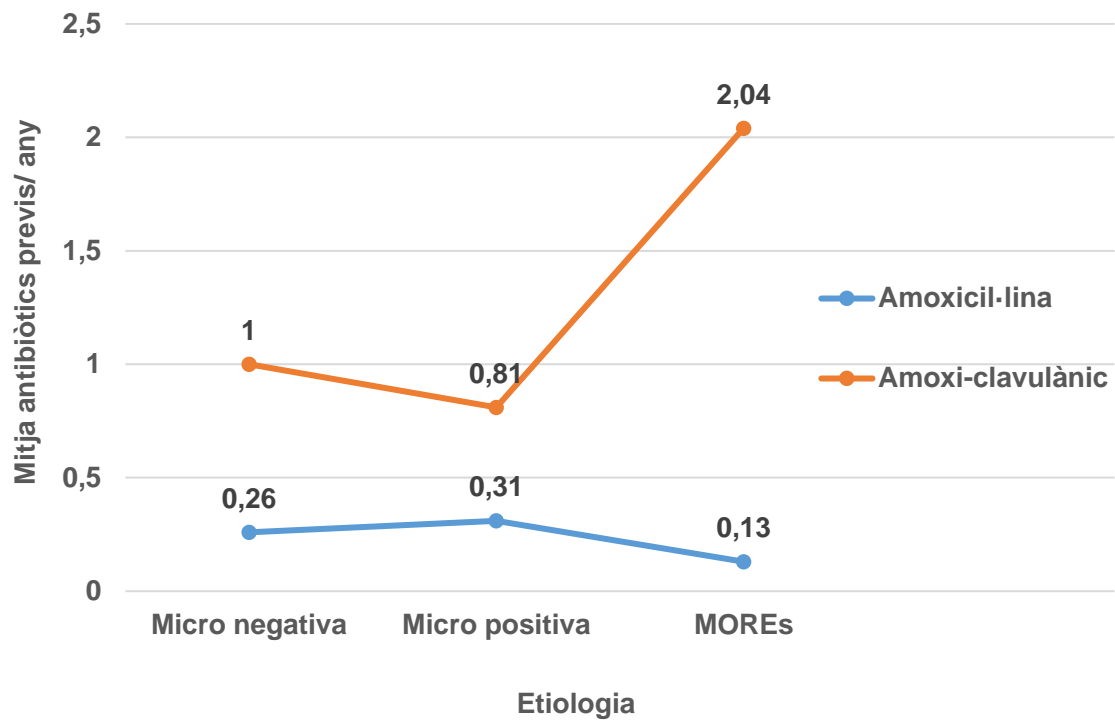


Figura 8. Comparació de la mitja d'amoxicil·lina-clavulànic i amoxicil·lina previs en últim any/persona en 658 pneumònies hospitalitzades, segons aïllament microbiològic negatiu, positiu i MOREs.

6.3.2 Factors de risc associats a gèrmens resistents de la nostra població

Els factors de risc associats a l'aïllament de gèrmens resistents en pneumònia extrahospitalària es mostren en l'anàlisi univariant de la **taula 8**.

Dels 823 hospitalitzats, el model es va aplicar sobre 260 pacients amb aïllament microbiològic positiu, després d'excloure *Staphylococcus coagulasa negatiu*, *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp, les infeccions d'etiologia vírica i fúngica.

Un dels factors determinants d'aïllament de gèrmens resistents, és l'hospitalització prèvia en els últims 3 mesos, subgrup que formava part de la classificació de l'HCAP, sent el majoritari dins l'HCAP del nostre estudi (microbiologia positiva: 17,9% vs MOREs: 50%; $p < 0,001$). No es van observar diferències estadísticament significatives en relació al subgrup de domicili institucional (microbiologia positiva: 6,8% vs MOREs: 15,4%; $p = 0,121$).

Un altre factor de risc amb els resultats estadísticament més significatius és l'ús l'antibiòtic previ a la pneumònia, tant endovenós com via oral. L'antibiòtic endovenós administrat en els 30 dies previs, es va mostrar com a factor de risc de gèrmens resistents (microbiologia positiva: 6% vs MOREs: 38,5%; $p < 0,001$). De la mateixa manera es van obtenir resultats significatius en els antibiòtics administrats ambulatoriament via oral en els 30 dies previs, englobant l'exposició en el mes i els antibiòtics episodi, previs a l'assistència a urgències (microbiologia positiva: 23,1% vs MOREs: 53,8%; $p = 0,001$), en els 30-90 dies (microbiologia positiva: 29,1% vs MOREs: 69,2%; $p < 0,001$) i en els 90-180 dies (microbiologia positiva: 34,6% vs MOREs: 69,6%; $p = 0,001$).

Per altra banda, un pobre estat funcional, representat a través de l'escala de Barthel ≤ 50 és un altre factor associat, sent junt amb l'antibiòtic previ un marcador de fragilitat (microbiologia positiva: 6,4% vs MOREs: 26,9%; $p < 0,001$). També l'ús d'omeprazol es va associar amb la pneumònia per gèrmens resistents (microbiologia positiva: 49,6% vs MOREs: 80,0%; $p = 0,003$).

La immunodepressió en el nostre estudi, present en un 28% de la població i factor clàssic de risc de microbiologia resistent, no es va associar amb aïllament de MOREs (microbiologia positiva: 26,9% vs MOREs: 34,6%); $p = 0,406$).

Per últim, l'MPOC greu, va ser un altre predictor de MOREs, podent-se relacionar amb la colonització prèvia a la pneumònia de gèrmens resistents i alguns d'aquests microorganismes tractar-se de colonitzadors de les vies respiratòries, enlloc de ser la causa aguda de la pneumònia; MPOC GOLD IV (microbiologia positiva: 4,3% vs MOREs: 3,8%).

No obstant, no es van observar diferències estadísticament significatives en relació amb la presència de bronquièctasis i aïllaments de MOREs (microbiologia positiva: 4,3% vs MOREs: 3,8%); $p= 0,918$.

En el model multivariant de regressió logística (**taula 9**), un cop ajustats els factors per les comorbiditats, el clar determinant d'aïllament de microorganisme resistents és l'antibiòtic previ recent, tant endovenós en els 30 dies previs (OR: 9,956 (IC 95%: 3,071 – 32,278) ; $p < 0,001$), com les tandes ambulatories via oral en els mes previ (OR: 5,912 (IC 95%: 2,058 – 16,981) ; $p= 0,001$) i entre 30-90 dies (OR: 3,514 (IC 95%: 1,212 – 10,192) ; $p= 0,021$). S'observa una associació més forta, com més proximitat de l'antibiòtic previ a l'episodi de la pneumònia, més relació amb aparició de resistències, perdent-se l'associació amb la presa de tandes d'antibiòtics més llunyans (90-180 dies).

En relació amb les comorbiditats, l'MPOC, la presa d'omeprazol, el Barthel ≤ 50 i l'ingrés previ, en el model multivariant de regressió logística no es relacionen directament com a factors de risc amb aïllament de gèrmens resistents.

Taula 8. Factors de risc associats a microorganismes resistents (MOREs) en la nostra població (CAP-HCAP)

	Total n= 260	Microbiologia positiva n= 234	MOREs n= 26	p
Antibiòtic previ ev (30d*)	24 (9,2)	14 (6)	10 (38,5)	< 0,001
Antibiòtic previ (30d)	68 (26,2)	54 (23,1)	14 (53,8)	0,001
Antibiòtic previ (30-90d)	86 (33,1)	68 (29,1)	18 (69,2)	< 0,001
Antibiòtic previ (90-180d)	80 (38,5)	64 (34,6)	16 (69,6)	0,001
Hospitalització prèvia**	55 (21,2)	42 (17,9)	13 (50)	< 0,001
Domicili institucional	20 (7,7)	16 (6,8)	4 (15,4)	0,121
MPOC				0,044
GOLD I-III	41 (15,8)	34 (14,5)	7 (26,9)	
GOLD IV	19 (7,3)	15 (6,4)	4 (15,4)	
Bronquièctasis	11 (4,2)	10 (4,3)	1 (3,8)	0,918
Immunodepressió	72 (27,7)	63 (26,9)	9 (34,6)	0,406
Omeprazol	137 (52,7)	116 (49,6)	21 (80,8)	0,003
Barthel ≤ 50	22 (8,5)	15 (6,4)	7 (26,9)	< 0,001

**Ingrés previ en els últims 3 mesos; * dies

Dades expressades en valor absolut i percentatge (%).

Taula 9. Anàlisi multivariant: factors independents associats a aïllament de MOREs

	OR	IC 95%	p
Antibiòtic ev (30 dies)	9,956	(3,071 - 32,278)	< 0,001
Antibiòtic previ (30d)	5,912	(2,058 - 16,981)	0,001
Antibiòtic previ (30-90d)	3,514	(1,212 - 10,192)	0,021

OR, Odds Ratio; IC, Interval de Confiança

7. DISCUSSIÓ

7.1 Etiologia, morbimortalitat i ús d'antibiòtic empíric d'una població amb pneumònia adquirida a la comunitat i associada a les cures sanitàries

Les principals troballes de la primera part de l'estudi són que els episodis que compleixen criteris d'HCAP atesos a urgències, van representar prop de la quarta part del total, caracteritzant-se per ser més grans, amb més comorbiditats i amb un pitjor estat funcional. Malgrat presentar un patró microbiològic similar a la CAP i una baixa incidència de microorganismes resistents (MOREs), van rebre més freqüentment cobertura amb beta-lactàmics antipseudomònics, però sense mostrar un impacte en la mortalitat. Per altra banda, l'HCAP va representar el 60% de la mortalitat del total de la cohort ingressada, amb un 33% de limitacions terapèutiques.

7.1.1 Característiques de la població CAP-HCAP

L'estudi de la nostra població va mostrar com els pacients amb pneumònia atesos a urgències que complien criteris d'HCAP, eren bastants freqüents, un 23,7% dels pacients avaluats, la major part hospitalitzats en els últims 90 dies (70%). Això ens posa de manifest la gran complexitat de la població i el creixent nombre d'individus no hospitalitzats amb un contacte regular amb el sistema sanitari.

La freqüència d'HCAP en aquest estudi va ser similar a la reportada per l'estudi espanyol de Carratalà *et al.* (16) (17,3%) i la de Kollef *et al.* (12) (21.9%) d'Estats Units, però menor que altres com el de Micek *et al.* (14). Aquestes diferències s'expliquen perquè Micek *et al.* utilitza una definició més heterogènia d'HCAP i més àmplia, incloent pacients immunodeprimits, com trasplantats, VIH, QMT o RDT en els últims 6 mesos i hospitalitzats en últim any, obtenint una elevada freqüència d'HCAP (67%). En l'estudi de 2007 de Carratalà *et al.* (16) també es van considerar com HCAP els pacients que havien rebut QMT els 30 dies previs de la pneumònia i els pacients amb neoplàsies van suposar un 15% en HCAP i un 4,7% en CAP.

En la nostra població només s'han exclòs els pacients amb criteris d'immunosupressió severa (trasplantament de medul·la òssia o òrgan sòlid). El motiu de no excloure els pacients amb immunodepressió lleu/moderada va ser el de poder mantenir una visió real dels pacients amb pneumònia atesos al departament d'urgències, sent un percentatge de pacients no despreciable.

Tot i així, es va seguir la definició d'HCAP de ATS-IDSA 2005 (11), no considerant-se l'administració de QMT en els últims 30 dies com un criteri d'HCAP, sinó que els pacients amb immunodepressió lleu/moderada van quedar dividits tant en CAP com a HCAP, segons si complien o no els criteris de la definició clàssica. Això pot haver influït en alguns dels resultats de l'estudi, en relació a aïllaments microbiològics o mortalitat en comparació d'altres estudis en que aquests pacients eren exclosos (17, 19, 20, 29), ja que els pacients amb immunodepressió del nostre estudi, van ser més freqüents en el grup de HCAP (31% vs 14%).

Els pacients amb HCAP de la nostra població, van mostrar unes característiques diferencials respecte la CAP. Van ser més grans (edat mitjana: $77,4 \pm 13,2$), van mostrar un pitjor estat funcional reflectit per índex de Barthel ($71 \pm 29,4$) i van tenir un nombre més elevat de comorbiditats ($2,9 \pm 2,2$). Una proporció dels pacients estaven afectats per trastorns neurològics, com la demència (13%) i les malalties cerebrovasculars (11%), amb alteració freqüent dels reflexes de la deglució o de la tos que implica una major probabilitat d'incidència de broncoaspiració. Aquest fet ens implica el risc d'aspiració d'un inòcul de patògens d'una orofaringe ja prèviament colonitzada, en pacients amb una alteració del drenatge de secrecions.

Múltiples estudis previs han caracteritzat la població d'HCAP, mostrant uns resultats similars (12, 15, 16, 20, 29). En l'estudi prospectiu multicèntric casos-control de Poverino *et al.* (20) va mostrar un augment significatiu de les comorbiditats en HCAP (inclòs la disfàgia). El percentatge de malalties neurològiques en aquest estudi era elevat en HCAP (54%) i un 39% dels pacients d'HCAP presentaven disfàgia respecte un 14% en la CAP. En aquesta tesi, s'han exclòs els pacients amb pneumònia aspirativa (broncoaspiració objectivada), al considerar-se una pneumònia que té com a component principal un mecanisme químic i no exclusivament infeccios. En resum, els pacients amb HCAP del nostre estudi, van mostrar unes característiques similars als estudis prèviament realitzats. Es tractava de pacients més envellits, amb més factors predisponents a aspiració, presentaven major severitat de la pneumònia i amb una evolució més desfavorable.

7.1.2 Morbimortalitat CAP-HCAP

En el nostre estudi, els pacients amb HCAP van tenir una severitat més elevada mesurada a través de l'escala pronòstica de gravetat PSI i Curb-65, reflectint el pes de les comorbilitats i l'edat en la severitat inicial de la pneumònia. No obstant, tot i presentar una major gravetat, l'ingrés a UCI va ser menor en la població d'HCAP (HCAP: 3,8% vs CAP: 7,9%), al tractar-se de pacients amb majors restriccions terapèutiques (un 33% dels pacients d'HCAP tenien ordres de no ressuscitació). A més a més, també es va documentar una mortalitat durant l'ingrés més elevada en el grup d'HCAP respecte la CAP amb diferències estadísticament significatives. Un 4,8% dels pacients del grup de CAP del nostre estudi van morir durant l'ingrés, en comparació amb un 20,3% de mortalitat durant l'ingrés en HCAP. Els pacient amb HCAP suposen al voltant d'un 60% de la mortalitat global als 30 dies de tota la cohort.

En estudis previs publicats també es va reportar una major mortalitat en aquest grup (12, 14-16). En el primer estudi americà de Kollef *et al.* (12), la taxa de mortalitat associada a HCAP (19,8%) va ser comparable a la de la pneumònia nosocomial (18,8%). Es van associar a mortalitat: edat, neoplàsies, subtipus de pneumònia i la infecció per *S. aureus*. En un altre estudi japonès de Shindo *et al.* (15), també es van observar resultats similars, obtenint en les classes moderades de l'escala de gravetat de pneumònia, una mortalitat durant l'ingrés molt més elevada en HCAP (11,1% vs 1,9%).

Carratalà *et al.* (16) també van observar una taxa de mortalitat als 30 dies major en HCAP (10,3% vs 4,3%), suggerint com en estudi de Kollef *et al.* (12), que el fracàs de tractar infeccions amb els règims terapèutics apropiats, es podia associar amb un augment de la morbiditat i mortalitat. A més, a diferència del nostre estudi on l'ingrés a UCI en HCAP estava més restringit per limitacions terapèutiques, va obtenir uns resultats similars en els pacients que van ingressar a la UCI (6,3% vs 8,7%) i van precisar tractament amb ventilació mecànica (3,2 vs 4,7%).

En contraposició, altres estudis més recents difereixen d'aquests resultats i no observen diferències en la mortalitat als 30 dies de l'ingrés (19, 20, 23). Poverino *et al.* (19) en estudi del subgrup d'HCAP de domicilis institucionals, va observar una taxa de mortalitat del 8%, molt similar a la descrita en la CAP en població general (99), a diferència dels estudis americans amb mortalitats de fins als 40% (12, 14). Aquestes diferències tant remarcables en la mortalitat es podrien explicar per la variació geogràfica de patògens, virulència de gèrmens i diferències en els característiques de les poblacions estudiades. A més a més,

la definició del subgrups d'HCAP de domicilis institucionals, podria variar en els diferents països amb diferents sistemes de salut i en els centres de llarga estada de cada país.

En un altre estudi multicèntric espanyol d'HCAP (20), tot i que d'entrada si que es mostra una mortalitat elevada en HCAP, l'anàlisi multivariant va mostrar com l'augment de mortalitat en HCAP està més associat a la mortalitat a mitjà termini (1 any), que als 30 dies, el que demostra la importància de l'estat funcional en evolució de la pneumònia.

El factor diferencial podria relacionar-se amb el fet d'excloure o no els pacients amb immunodepressió. Tant a l'estudi de Shindo *et al* (15) com el de Carratalà *et al*. (16) contempnen l'administració de QMT en els últims 30 dies, com un criteri més d'HCAP. En estudi espanyol multicèntric d'HCAP en pacients crítics (23) considerant-se la immunodepressió com a un factor determinant, es van classificar com a grup separat de l'HCAP. En aquest estudi de Vallès *et al*. (23), una 1/5 part de les pneumònies greus ingressades a la UCI van formar part del grup de l'HCAP, sense observar major mortalitat en relació amb la CAP després d'excloure els pacients immunodeprimits que formaven part de l'HCAP. En l'anàlisi multivariant d'aquest estudi, només la immunodepressió es va associar a un pitjor pronòstic (OR: 1,8 (IC 95%: 1,01 – 3,3); p= 0,003) a diferència de l'HCAP.

Tot i que en aquesta tesi no s'han avaluat els factors d'HCAP associats a la mortalitat, hi ha múltiples publicacions sobre el tema. L'augment de la mortalitat associada a HCAP comparada amb la CAP, està relacionada tal i com han demostrat molts autors amb l'estat funcional del pacient abans d'ingressar, sent un dels factors pronòstics més importants de mortalitat (22). L'edat avançada i un pobre estat funcional pot condicionar el lloc d'atenció del pacient (limitació d'ingrés a UCI) i aspectes de maneig clínic (realització d'exploracions complementàries i limitacions terapèutiques). Una pobre autonomia per les activitats de la via diària, influeix de forma negativa en la decisió d'ingrés a UCI. En l'estudi prospectiu de Lim *et al*. (17) amb pacients HCAP procedents de domicilis institucionals, l'estat funcional va ser un important predictor independent de mortalitat (OR: 4,6 (IC: 95%: 1,3 -16,8); p= 0,02)

El deteriorament cognitiu, un pobre estat funcional i l'augment de la mortalitat de la pneumònia, són factors interrelacionats. Molts autors han mostrat com l'estat funcional abans de l'ingrés és un dels factors pronòstics més importants de mortalitat, enlloc del tractament antibiòtic empíric inadequat per patògens resistents (17, 29, 31).

Chalmers *et al.* (29) en un estudi d'una cohort anglesa de pacients hospitalitzats amb HCAP i CAP, va documentar un augment de les ordres de no ressuscitació en HCAP (29,3%, valors similars als obtinguts en el nostre estudi), sense poder demostrar una augment directe de la mortalitat als 30 dies en HCAP, un cop es van tenir en compte altres predictors importants (comorbiditats, estat funcional i risc d'aspiració).

De la mateixa manera, Rello *et al.* (30) va avaluar una cohort de pacients HCAP i CAP amb pneumònia pneumocòccia bacterièmica i va demostrar a pesar de taxes baixes de tractament antibiòtic inadequat, una mortalitat elevada en els pacients amb HCAP. Amb valors de mortalitat durant l'ingrés similars als obtinguts al nostre estudi (20,3%), es va concloure que l'augment de mortalitat en HCAP es podia atribuir en gran part a les comorbiditats i a les limitacions terapèutiques.

Referent a la mortalitat a mitjà termini, el nostre estudi mostra una mortalitat als 90 dies i a l'any del diagnòstic de la pneumònia a través de corbes de supervivència de Kaplan-Meier, major en el grup d'HCAP respecte la CAP. A l'any de la pneumònia el 13% de la població de CAP va morir en comparació amb un 44% de defuncions a l'any en el grup d'HCAP.

Aquests resultats són similars als descrits a la literatura tant en estudis de poblacions amb CAP com HCAP. Mortensen *et al.* (100) valora la mortalitat a llarg termini durant 6 anys en un estudi multicèntric de 1555 pacients amb CAP tant ambulatoris com els que va precisar ingrés hospitalari. Va concloure que existeix una mortalitat significativa a llarg termini (aproximadament 1/3 dels pacients) i que els factors sociodemogràfics, les comorbiditats i l'edat van ser potents predictors independents de mortalitat a llarg termini. Els resultats d'aquest estudi va suggerir encara que l'impacte de la pneumònia en la mortalitat predominava el primer any després de l'episodi, aquesta associació amb la mortalitat continuava fins a 5 anys després de l'episodi. Es va demostrar que l'edat i les comorbiditats van ser els factors associats amb mortalitat > 90 dies i també la pneumònia.

En un altre estudi de Waterer *et al.* (101) on es va valorar la mortalitat a mitjà termini en una població de 404 pacients amb CAP durant 3 anys, va demostrar que l'edat avançada, les comorbiditats (especialment les malalties cardiovasculars i cerebrovasculars) i la presència d'alteració del nivell de consciència a l'admissió a urgències, van ser predictors independents de mortalitat en els següents 2-3 anys del diagnòstic de la pneumònia.

En aquesta tesi, al tenir en compte la comorbiditat immunodepressió com a grup individual en la valoració de la mortalitat a mitjà termini, s'observa que els pacients amb immunodepressió tenen una mortalitat similar al grup d'HCAP (supervivència acumulada a l'any: 0,7 aproximadament) i són els pacients amb HCAP que a més presentaven alguna característica d'immunodepressió, els que tenen una mortalitat molt més elevada (supervivència acumulada a l'any < 0,4).

En un estudi de mortalitat a llarg termini en una població de CAP i HCAP (102) en que la majoria de la cohort (73%) tenia < 65 anys, van reportar que HCAP va ser un predictor independent de mortalitat a llarga termini. Les característiques que es van associar de forma independent a la mortalitat de llarg termini van ser: edat ≥ 65 anys, HCAP, PSI IV-V, fàrmacs immunosupressors, infecció per VIH i les malalties cardiovasculars. El nostre estudi també ha mostrat la influència de les comorbiditats en la mortalitat, entre elles la immunodepressió, al coexistir en pacients amb característiques d'HCAP, la mortalitat augmenta de forma significativa.

En l'estudi de Polverino *et al.* (20) en un estudi multicèntric espanyol casos-control d'HCAP, va mostrar una major associació de HCAP amb la mortalitat a mitjà termini (un any) en comparació de la mortalitat a curt termini (1mes), suggerint un rol predominant amb un pobre estat funcional. A l'anàlisi multivariant, l'escala de Barthel va ser la més relacionada amb la mortalitat (20).

7.1.3 Microbiologia CAP- HCAP

Els anàlisis microbiològics de la nostra població han confirmat com la majoria d'estudis de la literatura europeus (16-18, 20, 23, 27), que els patògens causants de l'HCAP són similars als de la CAP, sent *S. pneumoniae* el microorganisme més freqüentment aïllat en els dos grups (CAP: 17,4%; HCAP: 17,6%). S'ha detectat una baixa prevalença de microorganismes resistents (MOREs) (2,4%), tot i que predominen en el grup d'HCAP amb diferències estadísticament significatives, (6,5% vs 1,1%; $p < 0,001$). Dins els MOREs, el més freqüent aïllat ha sigut *P. aeruginosa*.

El fet d'obtenir diferències estadísticament significatives en aïllament de MOREs en el grup d'HCAP, no ens demostra que la definició de l'HCAP sigui un bon predictor de multiresistència pels percentatges tant baixos aïllats. Si que ens exposa que dins el grup tant heterogeni de l'HCAP, es concentren alguns malalts amb unes determinades característiques/factors que afavoreixen l'aparició d'aquests gèrmens resistents al tractament habitual de la CAP, principalment *P. aeruginosa*. Per tant, els resultats obtinguts van en contra dels principis en que es va basar inicialment aquesta entitat a la guia de ATS-IDSA del 2005: l'etiologia en HCAP es va atribuir diferent a la de la CAP i més sovint causada per patògens potencialment resistents, com els que es solen veure en les infeccions intrahospitàries (12).

En contraposició, les publicacions inicials americanes de Kollef *et al.* (12) i Micek *et al.* (14) van mostrar una elevada freqüència de gèrmens resistents en HCAP, sobretot de *P. aeruginosa* i *S. aureus*, amb elevat percentatge de MARSAs, per davant de *S. pneumoniae*, més similars a les poblacions de pneumònia nosocomial. Això es pot explicar perquè són estudis de caràcter retrospectiu i estan realitzats a partir de cohorts amb aïllament microbiològic positiu, per la qual cosa hi ha un biaix important de selecció perquè els investigadors podrien tenir més probabilitats de realitzar estudis de diagnòstic en pacients amb un risc més elevat de patògens no estàndards (24).

Publicacions més actuals americanes sobre la base de dades dels Veterans d'Estat Units, han demostrat una baixa prevalença de gèrmens resistents a HCAP (68, 103), similars a la prevalença dels estudis europeus. Metersky *et al.* (68) en 61.000 pacients amb factors de risc de HCAP, únicament en un 1,9% es va aïllar *P. aeruginosa* i en un 1% MARSAs.

A tenir en compte també, que en un elevat percentatge de casos no s'identifica el germen responsable de la pneumònia en CAP o HCAP. En el nostre estudi, en un 72,9% de les pneumònies no hi ha aïllament microbiològic. Els pacients amb microbiologia positiva, podrien diferir dels altres sense germen. La identificació del patògen és més probable en pacients més greus, en els que es realitzen majors exploracions complementàries per a poder obtenir una mostra respiratòria. És important remarcar que en la pneumònia amb microbiologia negativa del nostre estudi, l'evolució és similar a la CAP amb microbiologia positiva, el que reforça que no es consideri el grup de microbiologia negativa com a grup independent.

En un estudi sobre una cohort d'HCAP es va comparar els pacients amb microbiologia positiva i negativa (104), trobant diferències demogràfiques i de factors de risc d'HCAP. Els pacients amb microbiologia positiva van presentar una major severitat de la pneumònia, una estada hospitalària més prolongada i major mortalitat durant l'ingrés (104).

En definitiva, hi ha una gran variació en la freqüència de patògens resistents als antibiòtics convencionals detectats en els estudis d'HCAP. Els factors relacionats són la gran heterogeneïtat dels pacients classificats d'HCAP per les diferències en la seva definició, factors de risc individuals, inclusió de pacients amb major severitat o patrons locals de microbiologia.

Per altra banda, en els d'estudis etiològics d'HCAP, la majoria dels patògens identificats provenen de cultius d'esput. Històricament, un patògen aïllat en un cultiu d'esput es consideraria etiologia possible. El diagnòstic definitiu es reservaria per l'aïllament en líquids habitualment estèrils (líquid pleural i hemocultius). En el nostre estudi, la tècnica més freqüent a través de la qual es va obtenir el diagnòstic etiològic, va ser l'antigenúria en un 60,7%, seguida del cultiu d'esput en un 28,4%, sent la majoritària en el grup dels microorganismes resistents (MOREs). Diversos estudis han suggerit que els gèrmens resistents que poden créixer al cultiu l'esput no són els actuals patògens causants de la pneumònia (105, 106). Tenir un cultiu previ de *P. aeruginosa* i *MARSA* és un dels principals factors de risc per aïllament d'aquests gèrmens resistents a l'HCAP, motiu pel qual va a favor que es tractin de colonitzadors de les vies respiratòries, enlloc de ser agents infecciosos aguts (69, 107, 108).

7.1.4 Ús d'antibiòtic empíric CAP-HCAP

En el nostre estudi, en un 14,3% dels pacients atesos a urgències amb pneumònia, es va prescriure beta-lactàmics antipseudomònics malgrat no ser un concepte reconegut en la guia de pneumònia espanyol ni en la de l'hospital on es va du a terme l'estudi. En monoteràpia l'antibiòtic més prescrit va ser el levofloxacino (43%).

La major preocupació en relació amb la introducció del concepte de l'HCAP el 2005 és el sobre ús d'antibiòtics d'ampli espectre, particularment antipseudomònics i linezolid /vancomicina. En l'estudi de Jones *et al.* (91) d'Estats Units de 95.511 hospitalitzacions per pneumònia, l'ús inicial de vancomicina va augmentar de 16% el 2006 al 31% el 2010, el tractament amb piperacil·lina-tazobactam va augmentar del 16% al 27% i va descendir l'ús de ceftriaxona (de 39% a 33%) i azitromicina, del 39% al 36%, a pesar de no augmentar els patògens nosocomials. En el cas del nostre estudi, la prescripció de vancomicina/linezolid de forma empírica va ser pràcticament inexistent, el tractament beta-lactàmic antipseudomònic més pautat va ser piperacil·lina-tazobactam en monoteràpia (9,5%) i la combinació de beta-lactàmic + quinolona o aminoglicòsid o macròlid en un 13,7%.

El nostre estudi en relació als aïllaments microbiològics, ha obtingut uns resultats similars als estudis europeus, amb baixa prevalença de microorganismes (2,4%) el que porta a la recomanació de no tractar de forma automàtica amb antibiòtics d'ampli espectre a tots els pacients amb criteris d'HCAP, sinó a l'avaluació a través de factors de risc específics com a predictors de gèrmens resistents, especialment per *P.aeruginosa*, sent els determinants principals d'hospitalització prèvia i antibioticoteràpia prèvia.

A més a més, el grup d'HCAP al tractar-se d'una població més fràgil, envellida i amb majors comorbiditats, tenen més risc de presentar complicacions relacionades amb l'ús d'antibiòtic d'ampli espectre com la infecció per *Clostridium difficile* (79). En aquesta tesi no es van recollir les complicacions relacionades amb el tractament antibiòtic, com la infecció per *Clostridium difficile* o al·lèrgies medicamentoses. Si que es va documentar una elevada incidència de fracàs renal. La insuficiència renal va ser la complicació més freqüent, predominantment en HCAP (19,5%) Aquest risc ha portat a les recomanacions per decidir el tractament antibiòtic empíric, a basar-se en l'índex de severitat, enfocant més el tractament d'ampli espectre a malalts amb pneumònia molt greu i reduint l'excessiu tractament a pacients amb pneumònia menys greu (79).

7.2 Factors determinants d'ús d'antibiòtic antipseudomònic en els dos grups de pneumònia

Aquest és un dels primers estudis que avalua els determinants de prescripció antibiòtica en la pneumònia extrahospitalària al servei d'urgències. La troballa principal ha sigut que al voltant d'un 37% dels pacients hospitalitzats, ha rebut cobertura antibiòtica amb activitat potencial antipseudomònica. Tot i que un 14,3% de les prescripcions van tenir com a finalitat una cobertura en front *P. aeruginosa*, aquest patògen només es va documentar en un 1,2% dels episodis. La severitat de l'episodi, mesurada com la necessitat d'ingrés a UCI i l'hospitalització prèvia, van ser un dels principals factors en la decisió de prescripció de β -APS. En canvi, la prescripció de levofloxacino en monoteràpia (antibiòtic que presenta també activitat antipseudomònica) es va associar principalment a la presència d'antigenúria negativa de *S. pneumoniae* i malaltia menys greu.

Encara que ús de levofloxacino en el nostre estudi va seguir les guies nacionals (8) i internacionals (9), els determinants de la seva elecció no han sigut estudiats en profunditat. En el nostre estudi, la troballa més curiosa va ser l'associació de levofloxacino amb pneumònia unilobar, suggerint que l'afectació radiològica s'interpreta com a un signe de severitat, com van proposar Liapikou *et al.* en una cohort de pneumònia bacterièmica (109). En l'estudi de Liapikou, s'analitza una població de 4644 pneumònies, de les quals el 13% presentaven infiltrats bilaterals i un 23% multilobars. El grup de pneumònia bilateral van ser més joves, més consumidors d'enol, havien rebut més antibiòtic previ abans de la pneumònia i tenien menys comorbiditats. També la fracció de FIO₂ (PaO₂/FIO₂) era més baixa, van precisar més ingrés a UCI i ventilació mecànica invasiva. Els autors van concloure que l'afectació bilateral de la pneumònia era un factor predictiu independent de mortalitat als 30 dies en pacients amb CAP, mentre que l'afectació unilateral multilobar no ho era, suggerint incloure l'afectació bilateral enlloc de la multilobar en les escales pronòstiques de gravetat i d'ingrés a UCI de pneumònia.

Una altra troballa interessant del present estudi, va ser l'associació de l'ús de levofloxacino amb antígen urinari de pneumococ negatiu, una tema que ha sigut àmpliament estudiat amb resultats controvertits (110, 111) en relació amb evolució. En un dels estudis (111), en una població de 474 pacients amb CAP amb un 36% de pneumònia pneumocòccica, es va avaluar la utilitat de l'antigenúria per pneumococ, obtenint una especificitat del 96% i un valor predictiu positiu entre 89%-96,5%, aconseguint uns resultats favorables en optimització de la cobertura antibiòtica. Per contra, en estudi de Falguera *et al.* (110), la informació microbiològica que es va obtenir de l'antigenúria no va aportar beneficis en

termes d'evolució de la pneumònia ni cost-efectivitat. En un 12% dels pacients, l'antigenúria per pneumococ en les que es va desescalar el tractament, va presentar una recaiguda clínica en comparació amb només un 2% dels tractament de forma empírica. S'atribueix a infeccions polimicrobianes i a un resultats falsos positius de l'antigenúria.

La presència d'un antigen urinari positiu per pneumococ és indicatiu d'etiologia pneumocòccica, però el tractament dirigit s'ha documentat al voltant d'un 15% dels casos (112). Tot i així, es considera un test barat, no invasiu que influeix favorablement la prescripció antibiòtica. Donada la preocupació creixent en relació a la gestió d'antibiòtics, la capacitat de dirigir a menor espectre la cobertura antibiòtica de forma segura i ràpida, és cada cop més important.

Tot i que els resultats amb fluoroquinolones i β -lactams sembla ser que són similars (8), és menys clar si la combinació β -lactam/macròlid és superior a les fluoroquinolones en monoteràpia; les troballes són contradictòries i les dades en pacients amb pneumònia greu són insuficients (113-117). En el nostre estudi, en els pacients ingressats predomina el tractament combinat amb ceftriaxona + macròlid (77%) dins de les combinacions, seguit d'un 43% de levofloxacino amb monoteràpia. Només 3 dels pacients que va ingressar a la UCI van rebre quinolones, restringint el levofloxacino als pacients menys greus.

La primera línia de tractament de la CAP pels pacient hospitalitzats varia segons les regions però generalment és β -lactàmic + macròlid vs fluoroquinolones respiratòries recolzat per un benefici en la supervivència (118-120). Altres justificacions de la combinació amb macròlid és la dificultat en la detecció de bacteries atípiques i efecte antiinflamatori sobre la resposta immune de l'hoste i antitoxina (121). Amb aquesta hipòtesi s'ha realitzat un estudi que evidencia un benefici d'administrar el macròlid abans que el β -lactàmic observant una disminució del temps per arribar a estabilitat clínica i una reducció de l'estada hospitalària (122).

A diferència, les guies del nord d'Europa (2) són defensores del beta-lactàmic en monoteràpia basant-se amb un predomini del pneumococ i que la cobertura de gèrmens atípics es reserva pels pacients amb factors de risc específic o fracàs de la teràpia prèvia amb beta-lactàmic, no considerant justificada de rutina la teràpia amb combinació de macròlid als pacient ingressats fora de la UCI, basat en el risc de toxicitat i el potencial desenvolupament de resistències.

Dos grans assaigs clínics prospectius han intentat resoldre el debat. L'estudi suís de Garin *et al.* (113) tenint com a principal punt clau el temps d'estabilitat clínica, no va poder demostrar la no inferioritat de la monoteràpia amb β -lactam vs combinació en termes d'estabilitat clínica. Els pacients tractats amb beta-lactams en monoteràpia van presentar major possibilitat d'evolució desfavorablement i van presentar una hospitalització potencialment més llarga. El segon gran assaig clínic randomitzat de Postma *et al.* (114) no objectiva diferències significatives en la mortalitat als 90 dies entre els pacients tractats amb β -lactàmic o fluoroquinolona en monoteràpia vs la combinació de β -lactàmic + macròlid. Tot i així el disseny de l'estudi té diversos defectes importants: al voltant del 25% dels pacients no tenen confirmació radiològica de pneumònia, la relació de la mortalitat als 90 dies amb la pneumònia no es pot determinar de forma clara i existeix una falta de homogeneïtat entre grups (un 35% del grup de β -lactàmic en monoteràpia en realitat van rebre també cobertura per gèrmens atípics i un 12% del grup de teràpia combinada no van rebre macròlids, sent la penicil·lina l'antibiòtic més freqüent en el grup de teràpia combinada).

En els estudis més recents sobre la necessitat de teràpia combinada en CAP moderada severa, el debat segueix obert, amb resultats a favor de l'efectivitat en β -lactàmic en monoteràpia amb adults hospitalitzats en CAP no severa (116), com en d'altres que suggereixen associació amb menor mortalitat amb combinació β -lactàmic + macròlid o fluoroquinolona en pneumònia pneumocòccica bacterièmica (117).

Un dels canvis que es poden produir en les futures guies clíniques de pneumònia basades en l'evidència, és la intenció de minimitzar l'ús de les fluoroquinolones respiratòries quan es disposi d'altres alternatives adequades (123). Aquesta idea es basa en el fet que són un dels pocs agents orals que disposem contra les infeccions per gram negatius i l'aparició d'alertes relacionades amb augment de patologia cardíaca (associació amb complicacions cardíques de baix risc) (124) i augment del risc de dissecció d'aneurisma d'aorta en gent gran (125), per això el que fa es que tractaments més segurs com els β -lactams són recomanats.

Per altra banda, refent a l'ús empíric de β -lactams antipseudomònics, en el cas de la cobertura antibiòtica d'organismes infreqüents però potencialment greus com *P. aeruginosa*, les guies varien considerablement, des de l'absència de recomanacions específiques (2), a recomanacions a pacients greus amb factors de risc específics (8, 9). Igualment, en pacients greus, el fracàs en el tractament empíric pot augmentar el risc de mort, especialment en els pacients amb sèpsia. En un estudi multicèntric de 529 pacients amb pneumònia greu ingressats a la UCI, a pesar del tractament correcte d'acord amb les

guies IDSA en 15 (75%) dels 20 casos d'infecció per *P. aeruginosa*, el tractament antibiòtic a l'ingrés va ser inadequat i la mortalitat va assolir el 33,2% (75). El autors van demostrar una associació entre l'MPOC, les neoplàsies, l'exposició prèvia a antibiòtic i les troballes a la radiografia de tòrax mostrant una ràpida evolució de la malaltia i la presència de pneumònia per *P. aeruginosa* (75).

En el nostre estudi, la cobertura amb tractament antipseudomònic empíric, es va proporcionar a 28/76 (36,8%) dels ingressats a UCI, confirmant la prevenció a la cobertura inadequada en front a *P. aeruginosa* en els pacients greus, però tant sols un pacient dels ingressats a la UCI estava infectat per *P. aeruginosa*.

Varis estudis han avaluat l'etiologia d'acord amb la severitat de la presentació de la pneumònia. Cilloniz *et al.* (126), van identificar les bacteries gram negatives i *P. aeruginosa* com a més freqüents en grups d'alt risc en comparació amb grups de baix risc, enfortint l'argument que la cobertura empírica per grams negatius era necessària en aquests pacients. No obstant a l'estudi de Cilloniz *et al.* en els pacients ingressats a la UCI, només es va aïllar *P. aeruginosa* en un 5%.

En el nostre estudi, el lloc de tractament va ser un factor més decisiu que l'escala pronòstica de gravetat PSI IV-V. Un 36,8% dels pacients ingressats a la UCI va rebre B-APS comparats amb un 12% dels ingressats a planta convencional ($p < 0,001$). En un altre estudi multicèntric realitzat en pacients amb pneumònia nosocomial en pacients ingressats a UCI, la severitat de l'episodi es correlacionava de forma significativa amb la prescripció de carbapenems ($p < 0,01$), suggerint un intent d'evitar l'infractament en aquests malalts molt greus (127).

Un altre determinant clau en la prescripció d'antipseudomònics en el nostre estudi va ser l'hospitalització prèvia. Aquest factor està inclòs dins el concepte d'HCAP (11) intentant identificar pacients amb risc d'infecció per gèrmens resistents, però de fet va comportar un augment de l'ús del tractament antipseudomònic en pacients amb pneumònia a pesar de l'absència en major percentatge de patògens nosocomials (91). No obstant, múltiples escales pronòstiques que estan intentant perfeccionar els factors de risc de gèrmens resistents en pneumònia de la comunitat, inclouen aquest factor de forma sistemàtica. (33, 34, 38). En un estudi italià d'Aliberti *et al.* (34) realitzat amb 935 hospitalitzats amb pneumònia que incloïen pacients immunodeprimits, l'hospitalització en els 90 dies previs va ser el principal factor predictor independent de risc de gèrmens resistents (OR: 4,87 (IC 95%: 1,90- 12,40); $p = 0,01$).

Altres factors relacionats en el nostre estudi amb l'ús de β -APS van ser la immunodepressió i la severitat de l'MPOC, factors de risc ja coneguts de *P. aeruginosa*. En el nostre estudi els pacients amb MPOC sever representaven el 60% del pacients infectats per *P. aeruginosa*.

En un estudi recent multicèntric a nivell mundial (66), l'MPOC va ser la principal comorbiditat, mentre que només en dos pacients estava present la immunosupressió. En aquest estudi de Restrepo *et al.* (66), la prevalença de *P. aeruginosa* en CAP va ser del 4,2%. La prevalença de pneumònia per *P. aeruginosa* amb infecció/colonització prèvia per *P. aeruginosa* i almenys una de les 3 malalties cròniques pulmonars associades de forma independent (traqueostomia, bronquièctasis i MPOC molt sever, va ser del 67%.

En un altre estudi sobre la prescripció antibiòtica en CAP i els seus determinants en pacients hospitalitzats realitzat a Austràlia (128), es va observar un elevat percentatge de fluoroquinolones respiratòries en pacients ingressats (33%) i en menor percentatge de beta-lactam + macròlid (8%), a diferència del nostre estudi, on predomina el tractament combinat en els pacients hospitalitzats. A més en aquest estudi de Tomczyk *et al.* (128) en un percentatge molt més elevat que el nostre, es va prescriure piperacilina-tazobactam (8% de total) i vancomicina (13% del total). Els factors que es va associar a la prescripció d'antibiòtics no recomanats a la CAP van ser, pacients amb criteris d'HCAP, ús recent d'antibiòtic ambulatori, tractament antibiòtic intrahospitalari < 6 abans de l'admissió a urgències.

7.3 Factors de risc de gèrmens resistents dels dos grups. Influència del tractament antibiòtic previ

La troballa més destacable de l'estudi és que la proximitat de l'antibiòtic previ és el que més influeix en l'aparició de microorganismes resistents, especialment els del mes previ, ja sigui endovenós o via oral, sent les comorbiditats, com l'MPOC o un pobre estat funcional, marcadors de l'ús antibiòtic i no factors de risc directament relacionats. A més a més, els pacients amb MOREs van rebre de mitjà més tandes de tractament antibiòtic que els que no presentaven etiologia i els positius no resistents.

En l'anàlisi dels diferents factors de multiresistència del nostre estudi, un cop ajustades les comorbiditats a l'anàlisi multivariant, els determinants relacionats són l'administració d'antibiòtics previs a la pneumònia i com més a prop de l'episodi, la relació és més forta. L'antibiòtic endovenós als 30 dies previs es va mantenir com a fort predictor d'aïllament de gèrmens resistents (OR: 9,956 (IC 95%: 3,071 – 32,278) ; $p < 0,001$), acompanyat de l'antibiòtic via oral als 30 dies previs i també de la presa d'antibiòtic entre els 30 i els 90 dies

L'antibiòtic en els 3 mesos previs a la pneumònia és un factor de risc de gèrmens resistents, descrit a la literatura (36) (38) (59) (60). Gross *et al.* (36) en una població de CAP i HCAP, el tractament antibiòtic en els 90 dies previs, junt amb la colonització/infecció per *P. aeruginosa* en l'any previ van ser predictors de l'aïllament de gèrmens resistents. La classificació d'HCAP, en canvi no va ser un predictor independent de microorganismes resistents. En un altre estudi de bacterièmia en CAP (59) amb aïllament d'un 10% de patògens resistents als antibiòtics convencionals, el tractament antibiòtic als 30 dies previs, va ser protector contra la bacterièmia però es va associar a un augment específic del risc de bacterièmia per microorganismes resistents degut a la cobertura inapropiada per aquests patògens.

En el nostre estudi, s'ha volgut anar més enllà i avaluar el que pràcticament no s'havia mirat fins ara, veure si influeix o no la proximitat de les tandes antibiòtiques amb aïllament del gèrmens resistents, revisant les tandes antibiòtiques ambulatories fins a l'any previ. El que s'ha obtingut és que té importància la proximitat de l'exposició antibiòtica probablement per influència en la flora de les vies respiratòries, afectant posteriorment en la selecció de soques més resistents. En els resultats obtinguts en el nostre estudi, l'administració de tandes antibiòtiques entre 90-180 dies a la pneumònia i els 180 dies i l'any perden

significació estadística en l'anàlisi multivariant i ja no s'associen amb aparició de gèrmens resistents.

En un metaanàlisi de revisió de l'efecte de la prescripció antibiòtica en Atenció Primària sobre la resistència antibiòtica (129), conclouen que les prescripcions prèvies antibiòtiques tant de tracte respiratori com el tracte urinari, afavoreixen el desenvolupament de resistències en front aquell antibiòtic. En 7 estudis de bacteries del tracte respiratori (2605 participants) la relació de resistències antibiòtiques va ser (OR: 2,4 (IC 95%: 1,4-3,9) dins els 2 mesos de tractament antibiòtic previ. A més a més remarquen, que l'efecte és major en el mes previ immediatament després del tractament però pot persistir fins al cap de 12 mesos.

En un assaig clínic randomitzat del 2007 (130), examina l'efecte de l'azitromicina i claritromicina sobre la colonització faríngia de pneumococ resistent a macròlids. En aquest estudi es va mostrar una disminució de l'associació amb la resistència a partir dels 6 mesos amb una forta evidència d'aquesta tendència en el temps. En el cas del nostre estudi, també s'ha objectivat un tendència però el punt de significació a l'anàlisi multivariant ha sigut de 90 dies (3 mesos).

En relació amb el número de tandes antibiòtiques prèvies, varis estudis han avaluat una relació entre l'aparició de resistències i l'augment de tandes i dosis d'antibiòtics. Hillier *et al.* (131) va observar taxes més altes de resistència en infecció urinària associada a dosis altes d'amoxicil·lina (OR: 2,3 (IC 95%: 1,1 -4,6) i tandes més prolongades de trimetoprim (OR: 2,9 (IC 95%: 1,4 -5,8). En el cas del nostre estudi, els pacients amb MOREs van rebre més tandes antibiòtiques prèvies de levofloxacina i amoxicil·lina-clavulànic.

En aquesta tesi, a part de l'antibiòtic previ, altres factors inicialment associats en anàlisi univariant amb aparició de resistències han sigut l'hospitalització prèvia, MPOC greu i un pobre estat funcional (Barthel < 50). Tanmateix en anàlisi de regressió logística multivariant perden significació, actuant així com a marcadors d'ús d'antibiòtic, sent patologies que afavoreixen tandes repetides de tractament antibiòtic.

És conegut que l'hospitalització recent prèvia a la pneumònia s'associa a l'aïllament de gèrmens potencialment resistents, però hi ha molt pocs estudis que hagin avaluat l'efecte de l'antibiòtic endovenós en aparició d'aquestes resistències en pneumònia extrahospitalària. En estudi recent coreà de Song *et al.* (132) es van comparar les característiques i l'evolució d'una població de pacients amb CAP i pneumònia en pacient amb hospitalització prèvia en els últims 90 dies usant anàlisi de concordança mitjançant *propensity score*. No es van observar diferències estadísticament significatives en aïllament

de microorganismes resistents, la mortalitat als 30 dies o la mortalitat intrahospitalària entre els dos grups. No obstant, en un anàlisi de subgrups, els pacients que havien rebut antibiòtic endovenós en l'hospitalització prèvia, van mostrar un augment significatiu de la prevalença de microorganismes resistents en comparació amb els que no havien rebut antibiòtic endovenós (22% vs 6,3%; $p = 0,029$). En aquest mateix estudi, l'antibiòtic endovenós en hospitalització prèvia es va associar de manera independent amb l'aïllament de microorganismes resistents, (OR: 5,066 (IC 95%: 1,231 – 20,845) ; $p = 0,025$), resultats similars als obtinguts en el nostre estudi.

En la nova guia de pneumònia intrahospitalària i associada al ventilador de ATS-IDSA del 2016 (39), en la que desapareix el concepte d'HCAP, un dels factors de risc associats a aïllament de microorganismes resistents en la pneumònia associada al ventilador és l'ús d'antibiòtic endovenós en els 90 dies previs (133-135). L'exposició prèvia a antibiòtics endovenosos ha estat identificada de forma consistent com un factor predisponent a microorganismes resistents en la pneumònia associada al ventilador. Mentre que el tractament antibiòtic precoç està relacionat amb menys risc d'infecció per cocs gram positius i *H. Influenzae*, està implicat amb l'augment del risc de microorganismes resistents com el MARSa, *P. aeruginosa* i altres microorganismes no fermentadors d'aparició tardana en el curs de l'hospitalització (136, 137). Per tant, un dels factors de risc més acceptats en aparició de gèrmens resistents en àmbit intrahospitalari, és un dels factors de risc de gèrmens resistents més importants que s'ha obtingut en el nostre estudi.

Un dels altres factors relacionats amb l'aïllament de gèrmens resistents en el nostre estudi, és un pobre estat funcional representat a través de l'escala de Barthel ≤ 50 (microbiologia positiva: 6,4% vs MOREs: 26,9%; $p < 0,001$). Aquesta associació ja ha estat descrita prèviament a la literatura. En l'estudi del subgrup d'HCAP de domicili institucional de *El Solh et al.* (31) de 2007, ja va descriure la dependència per les activitats bàsiques per la vida diària (ABVD) com a predictor de gèrmens resistents en combinació amb exposició prèvia a antibiòtics, elaborant un arbre predictiu de risc de gèrmens resistents en pneumònia, en gent gran institucionalitzada. Els pacients amb exposició antibiòtica en els últims 6 mesos i un pobre estat funcional va mostrar una probabilitat del 90% de presentar una pneumònia causada per gèrmens resistents als antibiòtics convencionals, amb una sensibilitat del 100% i una especificitat del 53,5% (31). Aquesta associació entre estat funcional i l'augment de la probabilitat de gèrmens resistents, ja havia estat documentada en investigacions prèvies (138). Els pacients amb un pobre estat funcional són més propensos a estar exposats a contaminació per bacteries a mesura que augmenta les necessitats de cures.

El grup de Brito *et al* (22) van proposar un algoritme de detecció de multiresistència, suggerint que cada pacient amb HCAP havia de ser identificat i dividit en base de la severitat de presentació de la pneumònia per guiar el tractament empíric. Els pacients llavors eren dividits en funció de si tenien algun factor de risc de gèrmens resistents que també s'inclouïa un pobre estat funcional entre d'altres. Es va implementar en un únic estudi en el qual l'algoritme va limitar el tractament empíric inadequat al 1,5%, però va resultar en un sobre ús d'antibiòtic innecessari d'ampli espectre en un 33% dels casos.

Per altra banda, l'MPOC greu és un dels altres factors de risc relacionats amb aparició de microorganismes resistents descrits al nostre estudi: MPOC GOLD IV (OR: 3,722 (IC 95%: 1,403 – 9,873) ; p= 0,008). Aquest factor ha estat àmpliament avaluat i associat específicament a aïllament per *P. aeruginosa* (61, 62, 65, 74). Falguera *et al.* (74) en un estudi prospectiu de 3272 episodis de CAP, un 2% van estar causats per bacils gram negatius, entre els quals, un 0,9% de *P. aeruginosa*, va descriure que la malaltia respiratòria crònica, junt amb altres factors com el tractament antibiòtic previ, va ser un factor predictor de pneumònia per *P. aeruginosa*. En estudi de CAPNETZ (63), amb una població de 5130 pacients amb CAP, va mostrar una incidència molt baixa de *P. aeruginosa* (0,4%) i també es va objectivar aquesta associació amb les malalties pulmonars cròniques, com a factor de risc independent, entre d'altres.

Prina *et al.* (38) en un estudi prospectiu d'una cohort espanyola, va proposar el 2015 una nova escala de detecció dels 3 patògens més comuns que necessiten un tractament diferent del de la CAP: *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae productores de β -lactamases i MARSAs, amb aparició de l'acrònim "PES". Els components de l'escala de PES estaven formats entre d'altres per, malaltia pulmonar crònica i tractament antibiòtic previ.

7.4 Limitacions de l'estudi

La principal limitació d'aquest tesi és la naturalesa retrospectiva, el fet de que la població estudiada pertany a un únic centre i el número de pacients amb HCAP és relativament petit, el que significa que és difícil generalitzar els resultats. Per tant, els nostres resultats s'han d'interpretar amb precaució perquè les taxes de resistència antibiòtica entre els patògens respiratoris poden ser diferents en altres països. No obstant, la naturalesa d'un únic centre de l'estudi, significa que altres factors de confusió com les diferències en el protocol o biaix de selecció, s'han evitat.

Per altra banda, la identificació de predictors de risc independents per a gèrmens resistents, s'ha basat en un número molt limitat de pacients donat l'aïllament infreqüent de patògens resistents a la nostra població. L'aïllament específic etiològic de la pneumònia es va identificar només en un 27% dels episodis de pneumònia, pel que altres etiologies potencials de la pneumònia és possible que no s'hagin identificat.

A més a més, no es disposa del percentatge de colonització prèvia per *P. aeruginosa* i *MARSA* de tot el conjunt de la nostra població per a l'estudi dels factors predictors de multiresistència, només de les dades dels pacients MPOCs amb aïllament de MOREs. Conseqüentment es podria interpretar com una limitació important, però la presència de colonització prèvia o no per gèrmens resistents, és un factor predictor associat però no es pot considerar un factor de risc per si sol, sense la presència d'altres factors concomitants que afavoreixin el creixement i patologia d'aquests gèrmens colonitzants. Tal i com es va identificar en estudi multicèntric a nivell mundial de *Restrepo* i col·laboradors (66) sobre CAP per *P. aeruginosa*, la seva prevalença no es relacionava directament únicament amb els pacients amb colonització/infecció prèvia per *P. aeruginosa*, sinó amb els pacients que a més a més presentaven factors associats, com les malalties pulmonars cròniques.

Tot i així, un punt fort del nostre estudi, és que en la gran majoria de pacients del nostre estudi, se'ls va recollir alguna mostra biològica (91,2%), la més freqüent l'antigenúria, seguida dels hemocultius. A diferència de la majoria d'estudis etiològics d'HCAP on la majoria de patògens identificats provenen de cultiu d'esput, en el nostre cas, un 61% prové de l'antigenúria, seguida d'un 25% dels cultius d'esputs i un 18% d'hemocultius. Això ens redueix el percentatge de gèrmens aïllats en les mostres respiratòries, que puguin tractar-se de colonitzants i no tractar-se dels causants reals de la pneumònia. Malgrat això, el diagnòstic etiològic a través de cultiu d'esput va ser el majoritari en el grup dels MOREs.

Un altre punt important referent a l'anàlisi d'ús de quinolones antipseudomòniques, és que moxifloxacino no està disponible per a ús endovenós a Espanya. Només es disposa de levofloxacino endovenós, el que pot fer limitar la generalització dels resultats en altres països.

Finalment, un altre punt limitant, és que en l'estudi de l'efecte de l'antibiòtic previ en aparició de gèrmens resistents en la CAP, s'han obtingut les dades tant dels antibiòtics endovenosos previs com dels prescrits de forma ambulatoria dins els primers 3 mesos, però no es disposa de les dades de l'antibiòtic endovenós previ entre el 3r mes i l'any previ a la pneumònia, només de les tandes antibiòtiques ambulatories. No obstant, pels resultats obtinguts en el nostre estudi, el predictor associat amb aparició de MORES més important, va ser l'antibiòtic previ en el primer mes, perdent significació estadística com més lluny de l'episodi és la seva administració, ja que si que es disposaven de les dades dels antibiòtics endovenosos administrats en els 3 mesos previs, indicant com més llunyana és l'administració antibiòtica, menys efecte sobre l'aparició de resistències. Cal dir que aquestes limitacions, en bona part, es veuen compensades per la n estudiada i per haver inclòs en el període d'estudi dos hiverns consecutius.

8. CONCLUSIONS

1. Les HCAP suposen el 23,7% de les pneumònies ateses a un servei d'urgències però representen una mortalitat de més de la meitat de la mortalitat global de tota la cohort.
2. Les HCAP reben més cobertura d'antibiòtics beta-lactàmics antipseudomònics malgrat presentar una baixa incidència d'aïllaments de microorganismes resistents (2% a la cohort sencera), un espectre etiològic similar a les CAP i una major limitació terapèutica.
3. Encara que alguns factors de la definició d'HCAP es tenen en compte a l'hora de prescriure antibiòtics d'ampli espectre, el principal determinant és la gravetat de l'episodi mesurat a través de la necessitat d'ingrés a UCI.
4. L'aïllament de microorganismes resistents s'associa principalment al tractament antibiòtic previ, majoritàriament el del mes previ a la pneumònia.

9. LÍNIES DE FUTUR

A partir dels resultats de la tesis doctoral està previst desenvolupar dues línies de treball. Una d'elles, la d'obtenció d'escala predictores de microorganismes resistents basades en la utilització de la intel·ligència artificial (deep learning). Es basa en mètodes computacionals que detecten totes les interaccions complexes i no lineals entre variables, minimitzant l'error entre els resultats predits i observats. A més, es potencia identificant variables latents, improbables d'observar directament, però inferides a partir d'altres variables. Aquesta aproximació consisteix en la creació d'algoritmes que es vagin refinant amb la inclusió d'episodis de pneumònia amb l'objectiu de millorar la sensibilitat i l'especificitat de les escales de detecció de multiresistència actuals.

Tanmateix, l'altra línia de treball estarà relacionada amb l'ús d'antibiòtics en les dues vessants principals: la valoració de l'efecte sobre la microbiota, analitzant el desenvolupament de resistències i de forma concomitant, l'avaluació en malalts colonitzats de l'etiologia real i per l'altra banda, l'anàlisi de l'impacte de les diferents classes d'antibiòtic en la mortalitat.

Aquest tipus de recerca permetria refinar de forma més precisa la indicació d'antibiòtics d'ampli espectre en aquests malalts, reduint de forma conseqüent la colonització amb gèrmens multiresistents.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17 Suppl 6:E1-59.
2. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
3. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(5):727-33.
4. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29(3):412-6.
5. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.
6. Torres A, Barberan J, Falguera M, Menendez R, Molina J, Olaechea P, et al. [Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia]. *Medicina clinica*. 2013;140(5):223 e1- e19.
7. Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Aldaz P, Vargas DA, Mascaros E, Redondo E, et al. Incidence and risk factor prevalence of community-acquired pneumonia in adults in primary care in Spain (NEUMO-ES-RISK project). *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):645.
8. Menendez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodriguez de Castro F, et al. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Archivos de bronconeumologia*. 2010;46(10):543-58.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
10. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*. 2002;137(10):791-7.

11. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416.
12. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854-62.
13. Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP, Craven DE, McGowan JE, Jr., Micek ST, et al. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes--proceedings of the HCAP Summit. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46 Suppl 4:S296-334; quiz 5-8.
14. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM, Roubinian N, Kollef MH. Health care-associated pneumonia and community-acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(10):3568-73.
15. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, et al. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest*. 2009;135(3):633-40.
16. Carratala J, Mykietiuk A, Fernandez-Sabe N, Suarez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Archives of internal medicine*. 2007;167(13):1393-9.
17. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2001;18(2):362-8.
18. Garcia-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(11):1659-65.
19. Polverino E, Dambrava P, Cilloniz C, Balasso V, Marcos MA, Esquinas C, et al. Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax*. 2010;65(4):354-9.
20. Polverino E, Torres A, Menendez R, Cilloniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax*. 2013;68(11):1007-14.

21. Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept? Current opinion in critical care. 2009;15(5):419-24.
22. Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. Current opinion in infectious diseases. 2009;22(3):316-25.
23. Valles J, Martin-Loeches I, Torres A, Diaz E, Seijas I, Lopez MJ, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. Intensive care medicine. 2014;40(4):572-81.
24. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. The Lancet Infectious diseases. 2010;10(4):279-87.
25. Ewig S, Welte T, Torres A. Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy? Current opinion in infectious diseases. 2012;25(2):166-75.
26. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? Infectious disease clinics of North America. 2013;27(1):1-18.
27. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;58(3):330-9.
28. Lopez A, Amaro R, Polverino E. Does health care associated pneumonia really exist? European journal of internal medicine. 2012;23(5):407-11.
29. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, et al. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53(2):107-13.
30. Rello J, Lujan M, Gallego M, Valles J, Belmonte Y, Fontanals D, et al. Why mortality is increased in health-care-associated pneumonia: lessons from pneumococcal bacteremic pneumonia. Chest. 2010;137(5):1138-44.
31. El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Bhora M, Berbary E. Indicators of potentially drug-resistant bacteria in severe nursing home-acquired pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;39(4):474-80.
32. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. Archives of internal medicine. 2008;168(20):2205-10.

33. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(2):193-8.
34. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(4):470-8.
35. Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutsui K, Maeda H, et al. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(10):1373-83.
36. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(9):5262-8.
37. Falcone M, Russo A, Giannella M, Cangemi R, Scarpellini MG, Bertazzoni G, et al. Individualizing risk of multidrug-resistant pathogens in community-onset pneumonia. *PloS one*. 2015;10(4):e0119528.
38. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cilloniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(2):153-60.
39. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(5):e61-e111.
40. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137(3):552-7.
41. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2011;37(9):1409-20.
42. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-50.

43. 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(5):377-82.
44. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2006;27(1):151-7.
45. Roson B, Carratala 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(2):158-65.
46. Phua J, Ngerng WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2010;36(4):826-33.
47. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(3):375-84.
48. File TM, Jr., Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgraduate medicine*. 2010;122(2):130-41.
49. Song JH, Thamlikitkul V, Hsueh PR. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia amongst adults in the Asia-Pacific region. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38(2):108-17.
50. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14(10):e852-6.
51. Cilloniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrus A, Menendez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144(3):999-1007.
52. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(10):1086-93.
53. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):415-27.
54. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.

55. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25.
56. Wunderink RG. Guidelines to Manage Community-Acquired Pneumonia. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(4):723-31.
57. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-108.
58. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(8):985-95.
59. Torres A, Cilloniz C, Ferrer M, Gabarrus A, Polverino E, Villegas S, et al. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis. *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1353-63.
60. Cilloniz C, Gabarrus A, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Rinaudo M, Mensa J, et al. Community-Acquired Pneumonia Due to Multidrug- and Non-Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2016;150(2):415-25.
61. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Archives of internal medicine*. 2002;162(16):1849-58.
62. Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2006;27(6):1210-6.
63. von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S, group Cs. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *The European respiratory journal*. 2010;35(3):598-605.
64. Rodrigo-Troyano A, Sibila O. The respiratory threat posed by multidrug resistant Gram-negative bacteria. *Respirology*. 2017;22(7):1288-99.
65. Pifarre R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogues A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2007;101(10):2139-44.
66. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and Risk Factors for *Pseudomonas aeruginosa* Community-acquired Pneumonia: a Multinational Point Prevalence Study of Hospitalised Patients. *The European respiratory journal*. 2018.

67. Polverino E, Cilloniz C, Menendez R, Gabarrus A, Rosales-Mayor E, Alcaraz V, et al. Microbiology and outcomes of community acquired pneumonia in non cystic-fibrosis bronchiectasis patients. *The Journal of infection*. 2015;71(1):28-36.
68. Metersky ML, Frei CR, Mortensen EM. Predictors of Pseudomonas and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients with healthcare-associated pneumonia. *Respirology*. 2016;21(1):157-63.
69. Sibila O, Laserna E, Maselli DJ, Fernandez JF, Mortensen EM, Anzueto A, et al. Risk factors and antibiotic therapy in P. aeruginosa community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2015;20(4):660-6.
70. Johnstone J, Mandell L. Guidelines and quality measures: do they improve outcomes of patients with community-acquired pneumonia? *Infectious disease clinics of North America*. 2013;27(1):71-86.
71. Hedlund J, Stralin K, Ortqvist A, Holmberg H, Community-Acquired Pneumonia Working Group of the Swedish Society of Infectious D. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(11-12):791-805.
72. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *The Netherlands journal of medicine*. 2012;70(2):90-101.
73. Kang CI, Song JH, Oh WS, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2008;27(8):657-61.
74. Falguera M, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, Garcia-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology*. 2009;14(1):105-11.
75. Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(12):1709-16.
76. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine*. 2004;164(5):502-8.

77. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(12):2742-51.
78. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31 Suppl 4:S131-8.
79. Singanayagam A, Chalmers JD. Severity assessment scores to guide empirical use of antibiotics in community acquired pneumonia. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(8):653-62.
80. von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Gonschior S, Welte T, et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(9):1356-64.
81. Gattarello S, Borgatta B, Sole-Violan J, Valles J, Vidaur L, Zaragoza R, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest*. 2014;146(1):22-31.
82. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Archives of internal medicine*. 2001;161(15):1837-42.
83. Garcia-Vidal C, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Diaz V, Verdaguer R, Dorca J, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *The European respiratory journal*. 2008;32(3):733-9.
84. Gattarello S, Lagunes L, Vidaur L, Sole-Violan J, Zaragoza R, Valles J, et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Critical care*. 2015;19:335.
85. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(7):677-86.
86. Moreno G, Rodriguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Diaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive care medicine*. 2018;44(9):1470-82.
87. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2003;123(1):174-80.

88. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest*. 1995;107(2):511-6.
89. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, Mecham I, Dean NC. Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *The European respiratory journal*. 2019.
90. Berger A, Edelsberg J, Oster G, Huang X, Weber DJ. Patterns of initial antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in U.S. hospitals, 2000 to 2009. *The American journal of the medical sciences*. 2014;347(5):347-56.
91. Jones BE, Jones MM, Huttner B, Stoddard G, Brown KA, Stevens VW, et al. Trends in Antibiotic Use and Nosocomial Pathogens in Hospitalized Veterans With Pneumonia at 128 Medical Centers, 2006-2010. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(9):1403-10.
92. Attridge RT, Frei CR, Restrepo MI, Lawson KA, Ryan L, Pugh MJ, et al. Guideline-concordant therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *The European respiratory journal*. 2011;38(4):878-87.
93. Rothberg MB, Zilberberg MD, Pekow PS, Priya A, Haessler S, Belforti R, et al. Association of guideline-based antimicrobial therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(5):1573-9.
94. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 2013;68(11):997-9.
95. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Vikram HR, Agrwal N, Sakata K, et al. Derivation and Multicenter Validation of the Drug Resistance in Pneumonia Clinical Prediction Score. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(5):2652-63.
96. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(6):532-55.
97. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
98. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderias L, et al. [Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Archivos de bronconeumologia*. 2005;41(5):272-89.

99. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine*. 2003;82(3):159-69.
100. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(12):1617-24.
101. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(8):910-4.
102. Cecere LM, Rubenfeld GD, Park DR, Root RK, Goss CH. Long-term survival after hospitalization for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2010;79(2):128-36.
103. Jones BE, Brown KA, Jones MM, Huttner BD, Greene T, Sauer BC, et al. Variation in Empiric Coverage Versus Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Hospitalizations for Community-Onset Pneumonia Across 128 US Veterans Affairs Medical Centers. *Infection control and hospital epidemiology*. 2017;38(8):937-44.
104. Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. A comparison of culture-positive and culture-negative health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010;137(5):1130-7.
105. Horie H, Ito I, Konishi S, Yamamoto Y, Yamamoto Y, Uchida T, et al. Isolation of ESBL-producing Bacteria from Sputum in Community-acquired Pneumonia or Healthcare-associated Pneumonia Does Not Indicate the Need for Antibiotics with Activity against This Class. *Internal medicine*. 2018;57(4):487-95.
106. Enomoto Y, Yokomura K, Hasegawa H, Ozawa Y, Matsui T, Suda T. Healthcare-associated pneumonia with positive respiratory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* culture: Predictors of the true pathogenicity. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(3):456-62.
107. Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F, Trikic M, Rodriguez-Bano J. Clinical predictors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial and healthcare-associated pneumonia: a multicenter, matched case-control study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2018;37(1):51-6.
108. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, et al. Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an

international, observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(12):1364-76.

109. Liapikou A, Cilloniz C, Gabarrus A, Amaro R, De la Bellacasa JP, Mensa J, et al. Multilobar bilateral and unilateral chest radiograph involvement: implications for prognosis in hospitalised community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2016;48(1):257-61.

110. Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gazquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2010;65(2):101-6.

111. Sorde R, Falco V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Archives of internal medicine*. 2011;171(2):166-72.

112. West DM, McCauley LM, Sorensen JS, Jephson AR, Dean NC. Pneumococcal urinary antigen test use in diagnosis and treatment of pneumonia in seven Utah hospitals. *ERJ open research*. 2016;2(4).

113. Garin N, Genne D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA internal medicine*. 2014;174(12):1894-901.

114. Postma DF, van Werkhoven CH, van Eiden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1312-23.

115. Waterer G. Empiric antibiotics for community-acquired pneumonia: A macrolide and a beta-lactam please! *Respirology*. 2018;23(5):450-1.

116. Rhedin S, Galanis I, Granath F, Ternhag A, Hedlund J, Spindler C, et al. Narrow-spectrum ss-lactam monotherapy in hospital treatment of community-acquired pneumonia: a register-based cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(4):247-52.

117. De la Calle C, Ternavasio-de la Vega HG, Morata L, Marco F, Cardozo C, Garcia-Vidal C, et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *The Journal of infection*. 2018;76(4):342-7.

118. Garcia Vazquez E, Mensa J, Martinez JA, Marcos MA, Puig J, Ortega M, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus

a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(3):190-5.

119. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(5):1025-33.

120. Rodrigo C, McKeever TM, Woodhead M, Lim WS, British Thoracic S. Single versus combination antibiotic therapy in adults hospitalised with community acquired pneumonia. *Thorax*. 2013;68(5):493-5.

121. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(1):10-21.

122. Peyrani P, Wiemken TL, Metersky ML, Arnold FW, Mattingly WA, Feldman C, et al. The order of administration of macrolides and beta-lactams may impact the outcomes of hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the community-acquired pneumonia organization. *Infectious diseases*. 2018;50(1):13-20.

123. Spellberg B. Community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine*. 2014;370(19):1861-2.

124. Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Oosterheert JJ, Bonten MJM. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):17.

125. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA internal medicine*. 2015;175(11):1839-47.

126. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrus A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66(4):340-6.

127. Rello J, Uildemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Manez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *The European respiratory journal*. 2011;37(6):1332-9.

128. Tomczyk S, Jain S, Bramley AM, Self WH, Anderson EJ, Trabue C, et al. Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized in the Etiology of Pneumonia in the Community Study. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(2):ofx088.

129. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:c2096.
130. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369(9560):482-90.
131. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(1):92-9.
132. Song JU, Kim YH, Lee MY, Lee J. The association of prior hospitalization with clinical outcomes among patients admitted with pneumonia: a propensity score matching study. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):349.
133. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(2):531-9.
134. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive care medicine*. 2005;31(11):1488-94.
135. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*. 2008;34(4):675-82.
136. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):608-13.
137. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*. 2003;29(12):2170-3.
138. Trick WE, Weinstein RA, DeMarais PL, Kuehnert MJ, Tomaska W, Nathan C, et al. Colonization of skilled-care facility residents with antimicrobial-resistant pathogens. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(3):270-6.

11. ANNEXES

Annex 1

Datos generales

Iniciales

Nº Hª Clínica

Sexo M F

Fecha nacimiento

Edad años

Fecha ingreso UCIES

Hora admisión Ucies

Hora constantes

Inicio antibióticos

Hora RX

Ingreso Si (Taulí) No

Fecha alta hospital

(HGC)

(Vallès)

Ingreso en UCI No Si

Fecha ingreso UCI

Fecha alta UCI

Residencia habitual

Domicilio propio Desconocido Domicilio institucional

Health care pneumonia:

Hospitalización durante ≥ 2 días en los últimos 90 días

Domicilio institucional (residencia u hospital larga estancia)

Ha recibido en los últimos 30 días:

- Tratamiento ATB endovenoso
- Cura de heridas
- Hemodiálisis

Hábitos tóxicos

Tabaco

No fumador

Exfumador

Desconocido

Fumador

Paquetes-año:

Alcohol

No

Si

Drogas (parenteral)

Sí

No

Talla	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Peso	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IMC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Vacuna antineumocócica		Sí	No	Desconocido
	< 5a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	> 5a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vacuna antigripal		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comorbilidad

	Sí	No	Desconocido
Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Complic micro/macro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcus péptico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad vascular periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía isquémica-IAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrilació auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEV ₁ postBD _____ (ml y %)			
OCD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquiectasias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Sí	No	Desconocido
Corticoides inhalados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HD

Diálisis peritoneal continua ambulatoria

Hepatopatía leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cirrosis hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pulmonar intersticial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrosis pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hipertensión pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad reumática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad inflamatoria intestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento inmunosupresor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Trasplante órgano sólido <input type="checkbox"/>		Trasplante hematológico	<input type="checkbox"/>
Enfermedad neuromuscular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Epilepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neoplasia hematológica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neoplasia sólida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Con metástasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tratamiento corticoideo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neutropenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VIH +	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esplenectomía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Demencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Retraso mental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

- Índice de Charlson:
- Índice de Barthel:

Medicación concomitante

Estatinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IECA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-bloqueantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diuréticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digoxina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anticoagulantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiplaquetares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benzodiacepinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidepresivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ADOs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omeprazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-H2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sintomatología

	Sí	No			
Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Tos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Expectoración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mucosa	<input type="checkbox"/>	Purulenta <input type="checkbox"/> Hemoptoica <input type="checkbox"/>
Punta de costado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Escalofríos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Fiebre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Artromialgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Vómitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Cefalea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Síndrome confusional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Días de evolución de síntomas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

Semiología (en Ucés)

Presión arterial	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	/	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	mmHg	Tª	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	°C
Frecuencia cardíaca	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	lpm	Frecuencia respiratoria	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	rpm		
SaO ₂ (pulsioxi.):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	%					
Herpes labial	<input type="checkbox"/>		Soplo tubárico	<input type="checkbox"/>			
Crepitantes	<input type="checkbox"/>		Cianosis	<input type="checkbox"/>			
Sibilancias	<input type="checkbox"/>		Semiología derrame pleural	<input type="checkbox"/>			

Alteración nivel conciencia (**anexo 1**):

Confusión	<input type="checkbox"/>	Somnolencia	<input type="checkbox"/>	Obnubilación	<input type="checkbox"/>
Estupor	<input type="checkbox"/>	Coma	<input type="checkbox"/>		

Análítica al ingreso

Leucocitos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/ mm ³	PMN	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	%
Hemoglobina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	g/dl	Hematocrito	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	%
Plaq.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/ mm ³	Fibrinógeno	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Dímero D	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		T ^o protrombina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Glucosa	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	Urea	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl
Creatinina	<input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl			
Sodio	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mEq/L	Potasio	<input type="text"/> <input type="text"/>	mEq/L
Albúmina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	g/L	Prot. totales	<input type="text"/> <input type="text"/>	g/L
LDH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L	GOT (AST)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
CK	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L	GPT (ALT)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/L
			Bilirrubina total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl
			Lactato	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
			PCR	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl

Gasometría arterial

pH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		pO ₂	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmHg
pCO ₂	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmHg	FiO ₂	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Bicarbonato	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mOsm/L	pO ₂ / FiO ₂	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

Radiología torácica al ingreso

Bilateral	<input type="checkbox"/>
Unilateral	<input type="checkbox"/>
Derrame pleural	<input type="checkbox"/>
Cavitación	<input type="checkbox"/>
Multilobar	<input type="checkbox"/>
Unilobar	<input type="checkbox"/>

Diagnóstico etiológico (anexo 2)

	Positivo	Negativo	No realizado	Mala calidad
Hemocultivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antigenuria Legionella	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antigenuria neumococo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Espuito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Broncoaspirado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catéter telescopado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LBA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cultivo Líquido pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ag neumococo L. pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Serología	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Germen cultivado: _____

Serología: Germen 1 _____; Germen 2 _____
Germen 3 _____

Cultivos positivos, valorar resistencia antibiótica

	Sensible	Intermedio	Resistente	CMI
Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Macrólidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Quinolonas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Cefotaxima	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Tratamiento

ANTIBIÓTICO PREVIO (últimos 3 meses)

Sí No Desconocido

Antibióticos (códigos y nombre)

ANTIBIÓTICO EPISODIO (ambulatorio, en días previos de la asistencia en urgencias)

Sí No Desconocido

Días de tratamiento

Antibióticos (código y nombre)

ANTIBIÓTICO URGENCIAS

Sí No

Antibióticos (código y nombre) Días de tratamiento

Corticoides Si No Dosis: mg de prednisona

CAMBIO ANTIBIÓTICO

Fecha cambio

Motivos: No cambio

Desescalada

Aumento espectro

Fracaso clínico

Intolerancia

Nueva pauta ATB (código y nombre)

Días totales de antibiótico (desde el inicio del ingreso)

Complicaciones

Progresion CAP	<input type="checkbox"/>	Fracaso hepático	<input type="checkbox"/>	ICCV	<input type="checkbox"/>
Empiema	<input type="checkbox"/>	Fracaso renal agudo	<input type="checkbox"/>	Arritmia	<input type="checkbox"/>
Cavitación	<input type="checkbox"/>	CID	<input type="checkbox"/>	IAM/angor	<input type="checkbox"/>
Sepsis grave	<input type="checkbox"/>	VM no invasiva	<input type="checkbox"/>	TEP	<input type="checkbox"/>
Shock séptico	<input type="checkbox"/>	VM invasiva (IOT)	<input type="checkbox"/>	Infec. urinaria	<input type="checkbox"/>
Meningitis	<input type="checkbox"/>	Traqueostomía	<input type="checkbox"/>	Infec. catéter	<input type="checkbox"/>
Endocarditis	<input type="checkbox"/>	SDRA	<input type="checkbox"/>	Alergia antibiótico	<input type="checkbox"/>

Órdenes de no resucitación (DNR)

Limitación esfuerzo terapéutico UCI (LIMITACIÓN-UCI)

Sepsis: SRIS (Sd. Respuesta inflamatoria sistémica) + Infección

SRIS: ≥ 2 :

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca >90 lpm.
- Frecuencia respiratoria >20 rpm o $\text{paCO}_2 <32$ mm Hg.
- Leucocitos $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$, o $>10\%$ cayados.

Sepsis grave: Sepsis asociada a disfunción de órganos que se traduce al menos por:

- Acidosis láctica
- Oliguria
- Trastornos de la consciencia.

Shock séptico: sepsis grave asociada a hipotensión que precisa drogas vasoactivas

Estratificación de gravedad

ESCALA DE FINE (PSI) (Anexo 3)

Parámetros	Puntos
EDAD	
Hombre	Años
Mujer	Años -10
RESIDENCIA EN ASILO	+10
ENFERMEDAD COEXISTENTE	
Neoplasia	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia cardíaca congestiva	+10
Enfermedad cerebro-vascular	+10
Enfermedad renal	+10
DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA	
Estado mental alterado	+20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	+20
TA sistólica < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35 °C o > 40 °C	+15
Pulso ≥ 125 /min	+10
DATOS RADIOLÓGICOS Y DE LABORATORIO	
pH arterial < 7.35	+30
BUN ≥ 30 mg/dl (11 mmol/l)	+20
Sodio < 130 mmol/l	+20
Glucosa ≥ 250 mg/dl (14 mmol/l)	+10
Hematocrito $< 30\%$	+10
pO ₂ < 60 mmHg	+10
o	
PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHG	
o	
SaO ₂ < 90	+10
Derrame pleural	+10

CLASE II:	≤ 70 puntos
CLASE III:	71-90 puntos
CLASE IV:	91-130 puntos
CLASE V:	> 130 puntos

Puntuación PSI _____

Clase de riesgo _____

CURB-65

Parámetros	Puntos
▪ Edad > 65 años	1
▪ Confusión	1
▪ Urea > 7 mmol/L o 42 mg/dl	1
▪ Frecuencia respiratoria > 30	1
▪ Presión arterial sistólica < 90 ó Presión arterial diastólica < 60	1

Puntuación CURB - 65: _____

Escala de gravedad de ATS/IDSA

Criterios mayores

- Ventilación mecánica invasiva Sí No
- Shock séptico con necesidad de vasopresores Sí No

Criterios menores

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 o necesidad de ventilación NI Sí No
- PaO₂/FiO₂ ≤ 250 o necesidad de ventilación NI Sí No
- Infiltrados multilobares Sí No
- Confusión/desorientación Sí No
- Uremia (>20 mg/dL) Sí No
- Leucopenia (<4000, como resultado de la neumonía) Sí No
- Trombocitopenia (<100.000) Sí No
- Hipotermia (T^a<36) Sí No
- Hipotensión que requiere sueroterapia Sí No
- Hipoglicemia (en pacientes sin diabetes) Sí No
- Alcoholismo/deprivación alcohol Sí No
- Hiponatremia Sí No
- Acidosis láctica o lactatos elevados Sí No
- Cirrosis Sí No
- Anesplenía Sí No

Escala de gravedad SMRT-CO (modificada de SMART-COP: sin pH ni albumina)

Presión sistólica <90 mmHg (2 puntos)

Afectación multilobar (1 punto)

Frecuencia respiratoria (1 punto)

Edad	< 50	> 50
FR	≥ 25	≥ 30

Taquicardia ≥ 125 (1 punto)

Confusión (de nueva aparición) (1 punto)

▲ Nivel de oxígeno (2 puntos)

Edad	< 50	> 50
PaO2	< 70 mmHg	< 60 mmHg
o: SatO2	≤ 93%	≤ 90%
o: PaO2/FiO2	< 333	< 250

Puntuación total

Mortalidad

Éxito durante ingreso	<input type="checkbox"/>	Fecha éxito	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Causa del éxito:					
Relacionado con la neumonía			<input type="checkbox"/>		
No relacionado con la neumonía			<input type="checkbox"/>		
Mortalidad a los 30 días del ingreso			<input type="checkbox"/>		
90 días del ingreso			<input type="checkbox"/>		
año del ingreso			<input type="checkbox"/>		

Estados de conciencia

A.-Somnolencia: tendencia al sueño con respuesta adecuada a órdenes verbales simples y complejas, así como a estímulos dolorosos

B.-Obnubilación: respuestas a órdenes verbales simples y a estímulos dolorosos, pero no hay respuesta a ordenes verbales complejas.

C.-Estupor: existe una falta de respuesta a todo tipo de órdenes verbales pero presenta una reacción adecuada a los estímulos dolorosos

D.-Coma profundo: ausencia de respuesta a órdenes verbales y a estímulos dolorosos, al menos de forma correcta.

Clasificación microorganismos

- | | |
|--|---|
| 01 <i>Acinetobacter spp.</i> | 11 <i>Strep grup D no enterococcus</i> |
| 02 <i>Citrobacter spp.</i> | 12 <i>Streptococcus viridans</i> |
| 03 <i>Corynebacterium spp.</i> | 13 <i>Streptococcus spp.</i> |
| 04 <i>Enterobacter serratia</i> | 14 <i>Haemophilus influenzae</i> |
| 05 <i>Enterobacter cloacae</i> | 15 <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| 06 <i>Enterococcus faecalis</i> | 16 <i>Legionella spp.</i> |
| 07 <i>Escherichia coli</i> | 17 <i>Proteus mirabilis</i> |
| 08 <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> | 18 <i>Pseudomona aeruginosa</i> |
| 09 <i>Staphylococcus coagulasa positivo</i> | 19 <i>Pseudomona spp.</i> |
| 10 <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 20 <i>Serratia marcescens</i> |

Códigos antibióticos

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 01 Aminoglucósidos | 10 Metronidazol |
| 02 Amoxi-clavulánico | 11 Piperacilina-tazobactam |
| 03 Cefalosporinas 1ª generación | 12 Teicoplanina |
| 04 Cefalosporinas 2ª generación | 13 Tetraciclinas |
| 05 Cefalosporinas 3ª generación | 14 Timetroprim-sulfametoxazol |
| 06 Clindamicina | 15 Linezolid |
| 07 Macrólidos (eritro/claritro/azitromicina) | 16 Tigeciclina |
| 08 Imipenem/Meropenem | 17 Vancomicina |
| 09 Quinolonas 3ª y 4ª generación | 18 Ciprofloxacino |

Annex 2

BASE DE DATOS NEUMONIA

NHC	032164	Peso		Tabac	0	Vac_PNC	
Fecha_Naci	7/4/1960	Talla		Paquetes/año		Vac_grip	
Edad	50	BMI		Enol	0		
Sexo	0	CIP	VABA0600407005	Drogas	0		

EPISODIOS

ID_neumonia	386	Alta_UCI		Tos	0	Dias_evolucion	4	Soplo_tubarico	
NHC	032164	Residencia	0	Expectoracion	0	Temperatura	39.5	Cianosis	
Fecha_visita	28/9/2010	Ingreso_previo	0	Dolor_costal	0	TAS		Semiologia_derr	
Hora_visita	15:30	ATB_EV	0	Escalofrios	0	TAD		Alteracion_conc	
Hora_rx	16:57	Quimioterapia	0	Fiebre	1	FC			
Hora_ATB		Curas_heridas	0	Artromialgias	0	FR			
Ingreso	0	Hospital_Dia	0	Vomitos	0	SatO2			

ANTIBIOTICOS	ESCALAS	Cavitacion									
AB Previo: 0 ANTIBIO PREVIO <table border="1"> <thead> <tr> <th>ID antibioti</th> <th>ID neumon</th> <th>Antibiotico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*</td> <td>(Nuevo)</td> <td>866</td> </tr> </tbody> </table> Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar Antibiotico Episodio: 0	ID antibioti	ID neumon	Antibiotico	*	(Nuevo)	866	Fine: 50 Curb_65: 0 Apache II: SMRT-CO: 0 Charlson: 0 Barthel: 100	Lóbulos Hemocultivos Ag_ Legionella Ag_neumococo BAS Esputo BAL			
ID antibioti	ID neumon	Antibiotico									
*	(Nuevo)	866									
ANTIBIO URGENCIA! <table border="1"> <thead> <tr> <th>ID antibioti</th> <th>ID neumon</th> <th>Antibiotico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1193</td> <td>866</td> <td>LEVOFLOXACINO</td> </tr> <tr> <td>*</td> <td>(Nuevo)</td> <td>866</td> </tr> </tbody> </table> Registro: 1 de 1 Sin filtro Dias AB_TO: 18	ID antibioti	ID neumon	Antibiotico	1193	866	LEVOFLOXACINO	*	(Nuevo)	866	MORTALIDAD Exitus Ingreso: 0 fecha exitus: Causa exitus: Exitus postingreso:	Registro:
ID antibioti	ID neumon	Antibiotico									
1193	866	LEVOFLOXACINO									
*	(Nuevo)	866									

