



Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina

**ESTUDI PROSPECTIU OBSERVACIONAL DE PACIENTS AMB
PNEUMÒNIA ADQUIRIDA EN LA COMUNITAT: AVALUACIÓ DE LA
UTILITAT DE DIVERSOS MODELS PREDICTORS DE GRAVETAT EN EL
MANEIG I L'EVOLUCIÓ CLÍNICA D'AQUESTA PATOLOGIA**

Tesi presentada per
Sònia Luque Pardos per accedir al grau
de Doctor en Medicina

Barcelona 2008

A tots els col·laboradors invisibles i especialment al Ricard



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques
Biblioteca de Comunicació
i Hemeroteca General

Dedicar aquesta tesi a totes les persones a les que estic agraïdes sense el risc de deixar d'enumerar a algú és una tasca igual de complexa que el propi procés de creació d'aquesta tesi doctoral. Són moltes les persones que, d'alguna manera o altra, han fet possible la realització d'aquest treball i està clar que sense el seu suport això no hauria estat possible.

En primer lloc vull agrair de manera especial al Santi, director d'aquesta tesi, i sobretot gran amic i immillorable company, tot el seu temps de dedicació. Les seves brillants idees, correccions i orientacions han estat imprescindibles.

En segon lloc, vull agrair al Ricard tot el suport incondicional que m'ha donat. La seva comprensió, els seus ànims i el seu suport m'han ajudat moltíssim al llarg de tot aquest temps.

Per altra banda no vull deixar de nombrar la persona que més em va motivar a començar la tesi, la Núria, que no ha deixat d'animar-me.

També vull fer especial menció a la Olívia que ha estat sempre al meu costat. He pogut superar l'estrès, els nervis i el cansament gràcies a les xerrades nocturnes diàries amb ella.

I com no agraeixo al Dr. Saballs, director d'aquesta tesi tot l'esforç que ha realitzat per a tirar endavant aquest projecte.

No vull deixar d'agrair a moltes altres persones l'ajuda que, d'una manera o altra, m'han ofert, com l'Esther Satas per tot el suport i la comprensió rebuda o el David, el meu germà, per la millora de la qualitat lingüística del treball amb les seves correccions. A més a més, agraeixo moltíssim el suport i l'estimació rebuda durant aquest temps per part de tota la meua família, amics i companys/es de l'hospital.

Finalment, vull agrair a l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona la seva col·laboració.

ABREVIATURES

- **ALT**: alanina-aminotransferasa
- **APACHE**: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- **AST**: aspartat-aminotransferasa
- **ATS**: American Thoracic Society
- **ATSm**: model modificat ATS
- **ATSr**: model de la ATS
- **AUC**: àrea sota la corba
- **AUIC**: àrea inhibidòria sota la corba
- **AZT**: azitromicina
- **BAS**: broncoaspirat
- **BGN**: bacils gram negatius
- **bpm**: batecs per minut
- **BTS**: British Thoracic Society
- **BTSr**: model de la BTS
- **CAPNETZ**: German competence network for the study of community-acquired pneumonia"
- **CDC**: Centers for Disease Control and Prevention
- **cèl**: cèl·lules
- **CFT**: ceftriaxona
- **Cmàx**: concentració màxima plasmàtica
- **CMi**: concentració mínima inhibidòria
- **CMS**: Centers for Medicare and Medicaid Services
- **CPIS**: Clinical Pulmonary Infection Score
- **CURB**: Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate and Blood pressure
- **CURB-65**: Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure and AGE-65
- **DM**: diabetes mellitus
- **EARSS**: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- **EAT**: estat antioxidant total
- **EUA**: Estats Units d'Amèrica
- **FA**: fosfatasa alcalina
- **FC**: freqüència cardíaca
- **FEL**: fluid epitelial lineal
- **FR**: freqüència respiratòria
- **g**: gram
- **h**: hores
- **IC**: interval de confiança
- **IC95%**: interval de confiança 95%
- **IDSA**: Infectious Disease Society of America
- **IL**: interleucina
- **IM**: intramuscular
- **L**: litre
- **LDH**: lactat-deshidrogenasa
- **LR+**: likelihood ratio+
- **mBTS**: model modificat BTS
- **mcg**: microgram
- **mcL**: microlitre
- **mg**: miligram
- **min**: minut
- **mL**: mililitre
- **mM**: milimol
- **mmHg**: milimetres de mercuri
- **MPM-II**: Mortality Probability Model
- **MPOC**: malaltia pulmonar obstructiva crònica
- **NCCLS**: National Committee for Clinical and Laboratory Standards Criteria"
- **NHAP**: nursing-home acquired pneumonia
- **NUP**: nitrogen ureic plasmàtic
- **OR**: Odds ratio.

- **PAC:** pneumònia adquirida en la comunitat
- **PaCO₂:** pressió arterial de diòxid de carboni
- **PAD:** pressió arterial diastòlica
- **PaO₂:** pressió arterial d'oxigen
- **PaO₂/FiO₂:** pressió arterial d'oxigen/fracció inspiratòria d'oxigen
- **PAS:** pressió arterial sistòlica
- **PAV:** pneumònia associada ventilació mecànica
- **PBP:** penicillin-binding proteins
- **PCR:** proteïna C reactiva
- **PCR:** reacció en cadena de la polimerasa
- **PCT:** pro-calcitonina
- **PD:** farmacodinàmia
- **PK:** farmacocinètica
- **PORT:** Pneumonia Patient Outcomes Research Team
- **PSI:** Pneumonia Severity Index
- **rpm:** respiracions per minut
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic
- **RxTx:** radiografia de tòrax
- **SAPS:** Simplified Acute Physiology Score
- **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistent a meticilina
- **SatBO₂:** saturació basal d'oxigen
- **SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- **SEIMCYUC:** Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
- **SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- **SIRS:** Systemic Inflammatory response syndrome.
- **SOAR:** Systolic blood pressure, Oxygenation, Age and Respiratory rate.
- **SEWS:** Standardised Early Warning Score
- **T > CMI:** temps per sobre de la CMI.
- **T^a:** temperatura
- **T^{es}:** temperatures
- **TAC:** tomografia computeritzada d'alta resolució
- **TG:** tinció de gram
- **TNF:** factor de necrosi tumoral
- **UCI:** unitat de cures intenses
- **VIH:** virus immunodeficiència humana
- **VPN:** valor predictiu negatiu
- **VPP:** valor predictiu positiu
- **VRS:** virus respiratori sincicial

INDEX

ÍNDIX

INTRODUCCIÓ	5
1.1 <i>Definició de la pneumònia</i>	6
1.2 <i>Classificació de la pneumònia</i>	7
1.3 <i>Epidemiologia de la PAC</i>	8
1.4 <i>Etiologia de la PAC</i>	10
1.5 <i>Principals síndromes clíniques de la PAC</i>	15
1.6 <i>Diagnòstic de la PAC</i>	17
1.7 <i>Tractament antibiòtic de la PAC</i>	26
1.7.1 <i>Selecció del tractament empíric</i>	26
1.7.2 <i>Tractament antibiòtic dirigit</i>	37
1.8 <i>Consideracions farmacocinètiques/farmacodinàmiques (PK/PD) en el tractament de la PAC</i>	44
1.9 <i>Resistència del pneumococ a penicil·lines, macròlids i fluorquinolones</i>	49
1.10 <i>Vacunació pneumocòccica</i>	57
1.11 <i>Efectes adversos dels antimicrobians indicats en la PAC</i>	61
1.12 <i>Avaluació de la gravetat dels pacients amb pneumònia a l'ingrés</i>	66
1.13 <i>La febre en la PAC</i>	85
JUSTIFICACIÓ DELS OBJECTIUS DE L'ESTUDI	88
OBJECTIUS O HIPÒTESIS DEL TREBALL	96
MATERIAL I MÈTODES	100
4.1 <i>Protocol de l'estudi</i>	101
4.2 <i>Dades recollides</i>	102
4.3 <i>Anàlisi estadística</i>	107
RESULTATS	115
5.1 <i>Anàlisi descriptiva de la pneumònia</i>	116
5.1.1 <i>Descripció epidemiològica de la pneumònia</i>	116

5.1.2 Dades demogràfiques, clíniques i analítiques dels pacients a l'ingrés	116
5.1.3 Classificació dels pacients segons els diferents models de gravetat...	120
5.1.4 Característiques de l'evolució clínica dels pacients amb PAC i del seu maneig a nivell hospitalari.....	122
5.1.4.1 Característiques del tractament antibiòtic.....	123
5.1.4.2 Característiques microbiològiques i antiginúria	124
5.1.5 Descripció de la mortalitat dels pacients amb PAC	127
5.1.5.1 Mortalitat dels pacients segons el model PSI i el CURB-65 a l'ingrés.....	128
5.1.5.2 Mortalitat dels pacients segons el seu MPM-II a l'ingrés	131
5.2 Resultats dels objectius.....	133
5.2.1 Comparació de la capacitat predictora dels tres models: PSI, CURB-65 i MPM-II en la mortalitat hospitalària dels pacients als 30 de l'ingrés.....	133
5.2.3 i 5.2.4 Comparació de la capacitat predictora dels models específics de pneumònia PSI i CURB-65 de la durada de l'estada hospitalària i el reingrés hospitalari en els 30 dies posteriors a l'alta.	140
5.2.3.1 Comparació de la capacitat predictora d'una estada hospitalària superior a la mitjana mitjançant les corbes ROC.....	144
5.2.3.2 Comparació de la capacitat predictora d'un reingrés hospitalari en els 30 dies posteriors a l'alta hospitalària	146
5.2.5 Característiques diferencials a l'ingrés (demogràfiques, clíniques, analítiques i microbiològiques) i d'evolució clínica dels pacients amb defunció hospitalària respecte els que van sobreviure.....	148
5.2.6 Factors de risc de mortalitat hospitalària de la PAC mitjançant la creació d'un model predictor.....	156
5.2.7 Característiques diferencials demogràfiques, clíniques i de gravetat, estimada a partir dels models predictors específics PSI i CURB-65, a l'ingrés entre els pacients tractats amb 1g respecte els tractats amb 2g de CFT.....	160

5.2.8 Característiques diferencials d'evolució clínica entre els pacients tractats amb 1g de CFT respecte els tractats amb 2g	166
5.2.9 Característiques diferencials demogràfiques, clíniques i de gravetat, estimada pel PSI i el CURB-65, a l'ingrés entre els pacients que van rebre el tractament antibiòtic empíric de manera precoç respecte els d'administració tardana	169
Resultats del novè objectiu	178
5.2.10 Característiques diferencials d'evolució clínica dels pacients amb administració precoç del tractament antibiòtic respecte els d'administració tardana	178
5.2.11 Avaluació de la influència de la durada de la simptomatologia respiratòria prèvia dels pacients en el seu estat de gravetat, estimat pels models PSI i CURB-65 en el moment de l'ingrés, i en la seva evolució clínica.	182
5.2.12 Determinació de la influència de factors com l'edat i la gravetat dels pacients a l'ingrés en la presència de febre i en el seu temps de resolució. 192	
5.2.12.1 Diferències en la T ^o a l'ingrés i en el temps de resolució de la febre en relació a la gravetat dels pacients a l'ingrés estimada mitjançant els models PSI i CURB-65.	192
5.2.12.2 Diferències en la T ^o a l'ingrés, en l'evolució i el temps de resolució de la febre en funció de l'edat dels pacients prenent com a punt de tall una edat menor de 65 anys respecte una edat igual o major.	200
DISCUSSIÓ	203
CONCLUSIONS	294
BIBLIOGRAFIA	298
ANNEXOS	330

INTRODUCCIÓ

1.-INTRODUCCIÓ

1.1 Definició de la pneumònia

La pneumònia és un procés infecciós del parènquima pulmonar produït per una proliferació de microorganismes en l'interior dels alvèols que provoca una resposta inflamatòria i una lesió dels teixits (1).

En condicions normals, les vies respiratòries inferiors es mantenen lliures de microorganismes gràcies a una sèrie de mecanismes fisicoquímics de defensa i de la immunitat humoral i cel·lular. El problema apareix quan aquests mecanismes es troben alterats i els patògens són capaços d'arribar i proliferar en les parts més distals de les vies respiratòries podent causar una pneumònia (1).

L'evolució clínica d'una infecció en el tracte respiratori inferior dependrà de la virulència del microorganisme i de la resposta inflamatòria pulmonar (2). Així, quan un nombre reduït de microorganismes de baixa virulència es dipositen als pulmons els mecanismes de defensa són efectius (aparell mucociliar de l'arbre bronquial, proteïnes antimicrobianes situades en la superfície líquida de les vies aèries i els macròfags alveolars). Contràriament, si el nombre de microorganismes és més elevat o presenta més virulència, aquests produeixen una resposta inflamatòria que, per una banda, reforça la immunitat natural i exerceix un paper essencial en l'eliminació dels bacteris dels pulmons, però per l'altra contribueix directament a lesionar el pulmó i a alterar la seva funció pulmonar ((2).

Existeixen tres vies principals per les quals els patògens poden arribar fins al parènquima pulmonar (1):

1. **Per aspiració de les secrecions orofaríngees:** és la via més freqüent. La prevalença de la colonització orofaríngea per *Streptococcus pneumoniae* , *Haemophilus influenzae* o bacils gram negatius (BGN) es correlaciona amb la freqüència d'aquestes etiologies com a agents causals de la pneumònia adquirida en la comunitat (PAC).

2. **La inhalació procedent de l'aire inspirat:** és la principal via d'entrada de les bacteris atípics, entre elles *Legionella pneumophila*.
3. **Per via hematògena:** és poc freqüent i és l'exemple típic de la sepsis per *Staphylococcus aureus*, com succeeix en els pacients addictes a drogues per via parenteral.

En condicions fisiològiques normals, les defenses pulmonars són extremadament eficients per mantenir l'esterilitat de les vies respiratòries inferiors. S'han identificat diversos factors de l'hoste que poden interferir amb els mecanismes de defensa i augmentar la predisposició a la infecció (3). Entre aquests factors es troben: alteracions del nivell de consciència, el tabac, l'alcohol, les infeccions prèvies (per *Mycoplasma pneumoniae*, *H. influenzae*, virus), la sepsis, la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), les manipulacions iatrogèniques del pacient (tub endotraqueal, sonda nasogàstrica, etc), determinats fàrmacs, l'edat i molts d'altres (hipoxèmia, acidosi, inhalacions de tòxics, edema pulmonar, urèmia, malnutrició, agents immunosupressors i obstruccions mecàniques) (4).

1.2 Classificació de la pneumònia

La pneumònies es classifiquen segons si han estat adquirides en la comunitat, pneumònia adquirida en la comunitat (PAC), o intrahospitalàriament (pneumònia intrahospitalària o pneumònia nosocomial) (5). Novament, la PAC es divideix depenent de si el tractament es pot realitzar a nivell ambulatori o, en canvi, requereix d'un ingrés hospitalari degut a la seva gravetat. De manera similar, la pneumònia nosocomial es classifica segons si es troba associada o no a ventilació mecànica (PAV) (5).

Posteriorment, ha aparegut una nova categoria, la pneumònia associada a institucions geriàtriques o "*Nursing-home acquired pneumonia*" (NHAP), considerada com una entitat diferent de la PAC i associada a una mortalitat més elevada i a una diferent

etiologia. Diversos estudis han descrit una incidència més elevada de BGN i de *S. aureus* entre els patògens causals (6).

Més recentment, s'ha introduït una nova categoria, la "**Health-care associated pneumonia**" que inclou tots els casos de pneumònia adquirida en centres de salut (institucions geriàtriques, pacients amb hospitalització a domicili, centres de diàlisi, centres de llarga estada, etc) amb excepció dels centres hospitalaris (7).

La seva incidència entre els pacients hospitalitzats amb pneumònia oscil·la entre el 17-67% (8).

Es disposa d'evidència que aquesta entitat difereix de la PAC en etiologia i pronòstic i, de fet, és més similar a la pneumònia intrahospitalària que no pas a l'extrahospitalària (7). Així, aquest tipus de pneumònia s'ha associat a una estada hospitalària més perllongada i a taxes de mortalitat més elevades que la PAC (8).

1.3 Epidemiologia de la PAC

La PAC és un problema sanitari de primer ordre. En la actualitat, la PAC continua sent una de les infeccions d'incidència més elevada en la nostra població i està associada a una alta morbiditat i mortalitat.

Als Estats Units d'Amèrica (EUA) es diagnostiquen anualment un total de 4 milions d'episodis que determinen entre 485.000 i 1.000.000 d'hospitalitzacions i un cost associat d'uns 5.000 milions de dòlars, fet que demostra el seu gran impacte social (9).

En els països europeus la incidència varia entre 5-11 casos/1000 habitants-any (10,11).

A Espanya, la incidència és de 162 casos per cada 100.000 habitants, que suposen unes 53.000 hospitalitzacions a l'any i un cost estimat de 115 milions d'euros.

En dos sèries poblacionals espanyoles que inclogueren pacients majors de 14 anys es va observar un predomini d'aquesta patologia en l'època hivernal i en els pacients d'edat avançada i sexe masculí (12). La incidència de CAP entre els pacients d'edat avançada (edat \geq 65 anys) oscil·la entre els 25-40 casos per cada 1000 habitants-any.

La prevalença de la pneumònia també és més elevada en pacients que presenten altres comorbilitats com insuficiència cardíaca congestiva, diabetis mellitus (DM), alcoholisme i malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)(4). En una sèrie de pacients amb PAC que inclogué 292 pacients amb pneumònia, només el 18% no presentaven cap altre comorbïditat (14). Una altra dada destacable és que en el 36-50% dels pacients amb pneumònia aguda s'ha observat un antecedent d'infecció respiratòria del tracte inferior, especialment entre els casos de pneumònia d'etiologia pneumocòccica (4).

La taxa global d'hospitalització secundària a la PAC obtinguda a través de sèries publicades al nostre país és del 22% (9), tot i que en d'altres estudis s'han observat taxes d'hospitalització molt variables, que oscil·len entre el 22 i el 61% (12).

Els motius d'aquesta disparitat es deuen a l'aplicació de criteris d'ingrés hospitalari molt heterogenis, la possibilitat de realitzar una atenció en el mateix servei d'urgències, la proporció de pacients procedents d'institucions geriàtriques o la disponibilitat de llits lliures en els centres hospitalaris (12).

El 61,4% dels pacients amb PAC que acudeixen als Serveis d'Urgències hospitalàries requereix ingrés hospitalari i un 8,7% el precisa a la unitat de cures intensives (UCI) (9).

En un estudi publicat recentment que inclogué gairebé 18.000 casos de PAC es va observar un increment tant del nombre d'hospitalitzacions com d'ingressos a la UCI per aquesta patologia, en comparar dades procedents de dos períodes compresos entre els anys 1995-1999 i 2000-2004 (15).

En els últims anys s'han produït avenços en el coneixement de l'etiologia i el diagnòstic de la PAC i han aparegut noves alternatives terapèutiques. Tot i això, la pneumònia continua essent una de les patologies infeccioses de més elevada mortalitat. En els països industrialitzats constitueix la quarta causa de mort i la primera entre les patologies infeccioses (1).

La mortalitat entre els pacients hospitalitzats amb PAC és considerable i depèn del tipus de població estudiada. La taxa de mortalitat reportada en estudis que han inclòs un elevat

nombre de pacients oscil·la entre el 9,7 i el 11% (16). En un metanàlisi que inclogué un total de 33.148 pacients procedents d'un total de 127 estudis, la mortalitat global fou del 14% i la dels pacients ingressats en la UCI del 37% (17). A més a més, la mortalitat sembla ser superior en els pacients d'edat avançada, amb valors que oscil·len entre el 15-35% (18).

Malgrat això, en un estudi prospectiu multicèntric de 12 mesos de durada realitzat al nostre país i que va avaluar les característiques clíniques, etiologia, evolució i factors pronòstics dels pacients amb PAC i edat avançada la mortalitat global observada fou baixa, d'un 11% (19).

Els pacients que requereixen ingrés en la UCI presenten una mortalitat més elevada d'entre el 21 i el 58% (9). De la mateixa manera, la mortalitat és troba augmentada entre els pacients no responedors al tractament empíric inicial, en els quals s'ha descrit una mortalitat que pot assolir valors de fins al 49% (20).

És important destacar l'augment progressiu de la mortalitat que provoca al nostre país, ja que entre les principals causes de mort únicament la grip i la pneumònia van presentar un augment estadísticament significatiu del 4% de la taxa ajustada de mortalitat durant el període 1995-1998 (9).

1.4 Etiologia de la PAC

Tot i que la PAC pot estar causada per una gran varietat de patògens, un nombre limitat de microorganismes són els responsables de la majoria de casos (21). *S. pneumoniae* és el patògen causal més freqüent en la PAC i és el responsable d'aproximadament dos terços dels casos en els que finalment s'assoleix un diagnòstic etiològic i de dos terços dels casos de bacterièmia (22).

Una dada destacable és el fet que el diagnòstic etiològic de la PAC generalment no supera el 40-60% dels casos entre els pacients hospitalitzats (12,23).

Un estudi prospectiu que analitzà l'etiologia de 392 episodis de PAC a Espanya va aconseguir un diagnòstic etiològic basat en investigacions microbiològiques no invasives en el 58% dels casos (24).

Per aquesta raó, en pacients amb PAC lleu i que pot ésser tractada a nivell ambulatori poques vegades està indicat l'establiment de l'agent causal (12).

Tot i que la majoria de casos de PAC solen estar causades per un únic patògen, hi ha un tendència creixent de casos reportats de pneumònies d'etiologia mixta causades per dos o múltiples bacteris (25).

Malgrat l'elevada freqüència del pneumococ com a patògen responsable de la PAC, el nombre de possibles microorganismes causals és molt ampli. A la taula 1 es detallen la gran varietat d'agents patògens que poden causar una PAC aguda (21).

Les dades que es recullen estan basades en informació procedent de diversos estudis publicats (26).

Taula 1.- Microorganismes més freqüents de PAC

Tipus de pacient	Agent etiològic
Tractament ambulatori	
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>M. pneumoniae</i>
	<i>H. influenzae</i>
Tipus de pacient	Agent etiològic
	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
	Virus respiratoris*
Pacient ingressat (no en UCI)	
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>M. pneumoniae</i>
	<i>C. pneumoniae</i>
	<i>H. influenzae</i>
	Espècies de <i>Legionella</i>
	Microorganismes per aspiració
	Virus respiratoris*

Taula 1.- Microorganismes més freqüents de PAC

Tipus de pacient	Agent etiològic
Pacient ingressat en UCI	
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>S. aureus</i>
	Espècies de <i>Legionella</i>
	BGN**
	<i>H. influenzae</i>

**Virus influenza A i B, adenovirus, virus respiratori sincitial i virus parainfluenza*

***Bacils gram negatius*

Un estudi desenvolupat en diferents països europeus va analitzar la prevalença dels diferents microorganismes causals més freqüentment implicats en la PAC en pacients ambulatoris, hospitalitzats i ingressats en la UCI ((23). Les dades d'aquest estudi es detallen a continuació (taula 2):

Taula 2.-Prevalença dels microorganismes causals de la PAC (23).

Microorganisme	Comunitat (%)	Hospital (%)	UCI (%)
<i>S. pneumoniae</i>	19	26	22
<i>H. influenzae</i>	3	4	5
<i>Legionella spp.</i>	2	4	8
<i>S. aureus</i>	0.2	1	8
<i>Enterobacteris</i>	0.4	3	7
Atípics*	22	18	3
Virus	12	11	5
No identificats	60	44	42

**Microorganismes atípics: M. pneumoniae, C. pneumoniae, Chlamydothila psittaci i Coxiella burnetii*

Pacients amb tractament ambulatori

En el pacient que segueix tractament ambulatori la PAC està causada fonamentalment pel pneumococ i per bacteris atípics (en concret *M. pneumoniae*).

Aquestes últimes s'anomenen així perquè no es poden detectar en una tinció de gram (TG) ni cultivar en medis bacteriològics estàndards. Per aquest motiu, generalment no són identificades en la pràctica clínica diària ja que no es disposa de mètodes específics i ràpids o de test estandarditzats per a la seva detecció, excepte pel cas de *L. pneumophila* (21).

Pacients hospitalitzats

Entre els pacients hospitalitzats, el pneumococ és el principal patògen implicat. Alguns estudis que han usat mètodes d'investigació etiològica més amplis han demostrat que com a mínim un terç de les pneumònies sense diagnosticar per tècniques convencionals eren pneumocòcciques (12).

En diferents sèries estudiades, la prevalença de patògens atípics en la PAC (excloent *Legionella* spp.) oscil·la entre el 20-35% dels casos (majoritàriament *M. pneumoniae*), mentre que el 5-10% solen estar causades per *H. influenzae* i BGN (12).

Entre els factors de risc que s'han relacionat amb la infecció per enterobacteris, així com també de *Pseudomonas aeruginosa*, destaquen l'administració crònica d'esteroids orals o la presència d'una patologia broncopulmonar greu, l'alcoholisme o el fet d'haver rebut tractaments antibiòtics previs (21).

Menys freqüentment és *S. aureus* l'agent causal de la PAC (i generalment es presenta associat a brots de grip) i els casos de pneumònies per aspiració (5% casos) (21).

Les guies de consens de la "*Infectious Disease Society of America*" (IDSA) i la *American Thoracic Society* (ATS) consideren que generalment es sobreestima la necessitat de realitzar cobertura antibiòtica en front a anaerobis ja que els assaigs clínics no han demostrat una necessitat específica de tractar-los en la majoria de casos de PAC. En conseqüència, aquestes societats recomanen aquesta cobertura antimicrobiana únicament en aquells pacients que hagin fet una aspiració pleuropulmonar, tinguin un historial de pèrdua de consciència per ingesta d'alcohol o drogues, presentin convulsions, patologia gingival concomitant o trastorns de la motilitat esofàgica (21).

Els virus estan implicats en un 18% dels casos de PAC, segons dades procedents d'un estudi realitzat al nostre país (27).

Tot i que el virus influenza continua essent el predominant en les PAC d'origen viral s'han identificat altres virus com el virus respiratori sincitial (VRS), els adenovirus i els parainfluenza virus, entre d'altres (21). *Legionella* spp. té una incidència major en tota l'àrea mediterrània i sol aparèixer en brots epidèmics, especialment a l'estiu (12).

Pacients ingressats a la UCI

Finalment, en el grup de pacients amb PAC greu fins un 50% dels casos són causats pel pneumococ i *Legionella* spp., essent el tercer microorganisme més freqüent els BGN (12).

En l'estudi de Sopena i col., el pneumococ i *L. pneumophila* van ser els diagnòstics etiològics més freqüents en pacients amb PAC que van requerir d'un ingrés a la UCI, amb una incidència del 29% i del 26,3% dels casos, respectivament (24).

Per altra banda, novament aquests dos patògens foren dos dels agents etiològics més freqüents en un estudi prospectiu multicèntric que va avaluar l'epidemiologia, l'etiologia i l'evolució de la pneumònia intrahospitalària en pacients no crítics i en el que es van realitzar cultius microbiològics i antigenúria pel pneumococ i *Legionella* (28).

Altres patògens que cal considerar en aquest els pacients crítics amb PAC són *Mycobacterium tuberculosis* (especialment en absència d'altres aïllaments), els patògens oportunistes (com *Pneumocystis jiroveci* en pacients VIH o *Aspergillus* spp. en pacients amb MPOC, i *P. aeruginosa* i *L. pneumophila* en pacients intubats (12).

PAC d'etiologia mixta

La prevalença de PAC d'etiologia mixta varia molt en funció dels estudis i, a més a més, la gran majoria d'aquests s'han dedicat a investigar les característiques dels pacients en comptes de la significança clínica de l'etiologia polimicrobiana (25).

En un estudi prospectiu de 493 pacients amb PAC als quals se'ls va realitzar una exhaustiva investigació microbiològica es va observar una etiologia mixta en el 5,7% dels casos. En aquest grup de pacients es va detectar una major freqüència d'altres comorbiditats i de demència i, addicionalment, la incidència de complicacions fou més elevada en comparació amb els pacients amb PAC d'etiologia monomicrobiana (25).

1.5 Principals síndromes clíniques de la PAC

El diagnòstic sindròmic de la PAC es basa en l'existència d'una clínica d'infecció aguda acompanyada d'un infiltrat pulmonar en la radiografia de tòrax (RxTx) no atribuïble a cap altra causa (nivell III evidència) (12).

Tot i que les manifestacions clíniques i radiològiques de les diferents formes de presentació de la PAC es superposen, tradicionalment s'han diferenciat tres grans síndromes clíniques (1):

1. ***Pneumònia bacteriana clàssica***
2. ***Pneumònia atípica***
3. ***Pneumònia per aspiració***

Pneumònia bacteriana clàssica: El patró d'aquesta forma de presentació és la pneumònia pneumocòccica. Aquest quadre clínic apareix en un 60% dels casos de PAC causada per pneumococ i, menys freqüentment quan el patògen implicat és *H. influenzae*, *L. pneumophila* i, més rarament, *S. aureus* o BGN.

Pneumònia atípica: inclou les pneumònies causades per microorganismes atípics, virus de la grip, adenovirus i VRS.

Pneumònia per aspiració: sol afectar a individus alcohòlics i boca séptica, persones d'edat avançada i depressió de la consciència o alteracions de la deglució. Freqüentment

s'associa a la presència d'empíema i, si no es tracta, pot evolucionar a una necrosi tissular (pneumònia necrotitzant) o a un abscess pulmonar.

La pneumònia per Legionella presenta manifestacions clíniques molt variables i pot compartir característiques clíniques de la pneumònia bacteriana i de l'atípica.

Pot aparèixer de manera brusca, i la presència de cefalea intensa, diarrea i/o bradicàrdia, hiponatrèmia, així com l'existència d'un brot de legionel·losi o la no resposta al tractament amb antibiòtics beta-lactàmics poden orientar en el seu diagnòstic. De la mateixa manera pot cursar com una pneumònia atípica amb predomini de símptomes extrapulmonars, més lleu i sense insuficiència respiratòria.

No obstant, la síndrome clínica és inespecífica i per a un diagnòstic acurat és necessari dur a terme el diagnòstic etiològic específic per espècies de *Legionella* (29).

En un estudi comparatiu de les característiques clíniques de la pneumònia per *Legionella* respecte a altres PAC, es va observar que la diarrea i un moderat augment de la creatinina presentaven un capacitat discriminatòria de la PAC per *L. pneumophila*, tot i que amb una baixa sensibilitat (30).

A la taula següent es resumeixen les característiques dels tres principals síndromes clíniques de la PAC

Taula 3.-Característiques dels tres principals síndromes clíniques de la PAC:

<i>Pneumònia bacteriana</i>	<i>Pneumònia atípica</i>	<i>Pneumònia per aspiració</i>
Inici brusca	Inici subagut	Inici subagut
Febre alta i calfreds		Febre
Tos amb expectoració purulenta o esput rovellós	Tos seca o poc productiva	Tos amb expectoració purulenta (l'esput pútrid és poc freqüent però altament suggestiu del diagnòstic)
Dolor pleurític	Absència de dolor pleurític	
Condensació radiològica lobular o segmentària amb broncograma aeri.	Condensació radiològica no lobular. Dissociació clínico-radiològica	Infiltrat pulmonar, en ocasions, cavitat, en segments dependents.
Exploració, crepitants, i de vegades buf tubàric i herpes labial	Predomini de manifestacions extrapulmonars (cefalees, artromiàlgies, vòmits, diarrea etc).	

En relació a les dades complementàries, en qualsevol PAC pot aparèixer leucocitosi o leucopènia i una auscultació compatible amb una condensació pulmonar.

1.6 Diagnòstic de la PAC

Radiografia de tòrax (RxTx)

Degut a que les manifestacions clíniques de la pneumònia són inespecífiques la RxTx és obligatòria per establir-ne el diagnòstic, la localització, l'extensió, les possibles complicacions, la presència d'altres patologies pulmonars així com per valorar-ne l'evolució clínica (12).

La recomanació de realitzar una RxTx de rutina en les dues projeccions convencionals és universal (nivell II evidència) (12). Malgrat això, aquesta tècnica presenta una sèrie de limitacions com la incapacitat de discriminar entre infecció i un infiltrat inflamatori no infecciós i també de detectar infiltrats de petit tamany (12).

La tomografia computeritzada d'alta resolució (TAC) pot detectar ocasionalment opacitats pulmonars en pacients amb signes o símptomes suggerents de pneumònia en els que en la RxTx no s'han observat alteracions. En casos en els que la sospita diagnòstica de PAC és elevada i la RxTx no ha mostrat opacitats, és de gran utilitat repetir la radiografia transcorregudes 24-48h o realitzar una TAC. Tot i això, és important destacar el la visualització d'una opacitat en la RxTx pot ser deguda a altres causes diferents de la pneumònia i que determinades patologies (com la insuficiència cardíaca o la fibrosi pulmonar) poden dificultar el diagnòstic radiològic d'aquesta infecció. Un altre fet a destacar és que no hi ha cap patró radiològic que permeti reconèixer l'etiologia de la PAC ni diferenciar entre grups de patògens (nivell II d'evidència) (12). No obstant, en determinades ocasions el resultat de la RxTx pot suggerir un determinada etiologia com és el cas de les cavitacions en el lòbul superior en la tuberculosi o dels pneumatocetes en el cas de la pneumònia per *S. aureus* (5). La curació radiològica és quasi sempre posterior a la clínica, en determinats casos pot trigar més de 8 setmanes i és imprescindible per confirmar la curació de la pneumònia (12).

Diagnòstic etiològic.

No es disposa d'estudis prospectius que hagin identificat quines són les exploracions diagnòstiques que cal aplicar a un pacient amb PAC (12).

Dades procedents d'estudis publicats han demostrat una relació entre un diagnòstic etiològic precoç i una millora clínica més ràpida (31) i entre un antibiòtic inicial inadequat i un mal pronòstic (20).

Adicionalment, les investigacions microbiològiques permeten la optimització del tractament antibiòtic (adaptant-lo i reduint-ne l'espectre antibacterià segons quin sigui l'agent etiològic aïllat) i la detecció de soques resistents de microorganismes importants a nivell epidemiològic com *L. pneumophila*, el pneumococ i *S. aureus* resistent a meticil·lina (SARM) (32).

En conseqüència, les guies de la "**Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica**" (SEPAR) recomanen utilitzar un nombre més gran de tècniques diagnòstiques quant més greus siguin les PAC i poques o inclús cap d'elles en les PAC de caràcter lleu (nivell II evidència) (12). De la mateixa manera, també recomanen aplicar aquestes tècniques diagnòstiques en els pacients que no responen al tractament antibiòtic inicial o en les PAC de resolució lenta (nivell III d'evidència).

En la guia de consens recentment publicada de les dues societats científiques internacionals, la IDSA i la ATS, es detalla un llistat de quines són les indicacions clíniques per a la realització d'exploracions diagnòstiques etiològiques més exhaustives. La selecció s'ha basat en dos criteris: el primer és si el resultat que se n'obtingui és probable que canviï el tractament antibiòtic individual i el segon és que si la prova en qüestió és probable que obtingui el rendiment més alt (21).

Taula 4.- Indicacions clíniques per a la realització d'un diagnòstic etiològic més exhaustiu (21).

Indicació	Hemocultiu	Cultiu d'esput	Antigen orina Legionella	Antigen orina pneumococ	Altres
Ingrés UCI	X	X	X	X	X ^a
Fracàs al tractament antibiòtic ambulatori		X	X	X	
Infiltrats cavitaris	X	X			X ^b
Leucopènia	X			X	
Abús alcohol actiu	X	X	X	X	
Mal. hepàtica crònica greu	X			X	
Mal. pulmonar obstructiva o estructural greu		X			
Asplènia	X			X	
Viatge recent (2 setmanes anteriors)			X		X ^c
Antigen Legionella +		X ^d	NA		
Antigen pneumococ +	X	X		NA	
Efusió pleural	X	X	X	X	X ^e

NA: no aplicable.

^a Si intubat un espiral endotraqueal, possiblement un rental alveolar broncoscòpic o no broncoscòpic.

^b Cultius per fongs o tuberculosi.

^c Sospita d'espècies de *Coccidioides*, *Hantavirus*, *Burkholderia pseudomallei*, virus de la grip i SARS.

^d Medis de cultiu especials per *Legionella*

^e Toracocontesi i cultiu de líquid pleural

Cal destacar el fet que s'han publicat nombrosos estudis que han avaluat la utilitat del diagnòstic microbiològic dels pacients amb PAC obtenint resultats controvertits (33).

Tècniques de diagnòstic etiològic no invasives

Hemocultius

Els hemocultius permeten l'aïllament de microorganismes no habituals en la PAC que podrien estar sense cobrir amb el tractament antibiòtic empíric inicial (1). Per aquest motiu en tots els pacients hospitalitzats amb sospita de PAC cal obtenir dos hemocultius

seriats abans d'iniciar el tractament antibiòtic. Els patògens que s'aïllen amb més freqüència són el pneumococ (aproximadament en el 60% dels casos), *S. aureus* i *Escherichia coli*. Tot i que un resultat positiu en un hemocultiu és altament específic (1) i d'un gran valor pronòstic (12), aquest només es sol obtenir en un 20% dels casos (1).

Tinció de gram (TG) i cultiu d'esput

La TG permet determinar si una mostra és adequada per a ser cultivada, ja que orienta sobre la cel·lularitat i el tipus de flora que conté l'esput (1) i, a la vegada, permet establir un diagnòstic etiològic presumptiu. Una mostra d'esput amb > 25 leucòcits i < 10 cèl·lules epitelials escamoses de la orofaringe per camp és adequada per a realitzar un cultiu microbiològic. La informació sobre la qualitat d'una mostra d'esput la proporciona el mateix laboratori de microbiologia considerant una mostra GS com de bona qualitat per a la realització de l'estudi microbiològic.

L'examen de l'esput ha d'incloure una observació del color, quantitat, consistència i olor de la mostra (4).

Un esput mucopurulent és més freqüent en la pneumònia bacteriana (tot i que també s'ha observat en pacients amb *Mycoplasma* o adenovirus). En canvi, un esput menys abundant i aquós és més comú en les infeccions atípiques i, si és de color marronós, suggereix que hi ha afectació alveolar i s'ha associat freqüentment al pneumococ. Finalment, un espècimen fètid és freqüent en les infeccions mixtes per anaerobis.

Un inconvenient de la TG de l'esput és que la seva interpretació presenta una gran variabilitat entre diferents observadors. En la pneumònia pneumocòccica, la presència predominant de diplococs grampositius lanceolats en la TG ha demostrat una sensibilitat i una especificitat del 57 i del 97% respectivament (1). Els resultats del cultiu microbiològic han d'estar sempre correlacionats amb els de la TG. Això implica que, si s'aïlla un determinat microorganisme en el cultiu d'esput però la seva morfologia no es correlaciona amb el que s'ha observat en la tinció, és possible que es tracti d'una colonització del tracte respiratori superior. Cal considerar, però, que si s'aïllen en esput

determinats microorganismes s'han de considerar sempre com a patògens. Entre aquests es troben:

- *M. tuberculosis*
- *Legionella* spp.
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*

En la pràctica clínica diària, l'esput és una de les mostres que més freqüentment s'usen en el diagnòstic etiològic de la PAC ja que és un mètode simple, ràpid i econòmic per a estudiar les secrecions respiratòries (1). Malgrat això, és important destacar que únicament un terç dels pacients d'edat avançada ingressats amb PAC són capaços d'obtenir una mostra d'esput adequada per a ser cultivada i en un terç d'aquestes mostres finalment no s'acaba aïllant cap microorganisme patògen (5).

Els principals inconvenients d'aquesta tècnica es detallen a continuació (1):

- Un elevat nombre de pacients no expectora.
- La mostra ha de ser representativa realment de l'exsudat del focus inflamatori i provenir de les vies del tracte respiratori inferior.
- Qualsevol mostra d'esput ha de passar per l'orofaringe i pateix un grau variable de contaminació.
- El seu rendiment diagnòstic disminueix considerablement si ja s'han administrat antibiòtics.
- Hi ha una gran variabilitat en la interpretació dels resultats.

El cultiu convencional d'esput presenta una baixa sensibilitat i especificitat però el principal avantatge és que permet la identificació de l'agent causal i la realització de l'estudi de sensibilitat antimicrobiana (1).

Líquid pleural

És una mostra altament específica però de baixa sensibilitat (1). Tot i que el rendiment de la TG i el cultiu del líquid pleural és baix, la sol·licitud d'una toracocentesi està recomanada per la SEPAR en presència de vessament pleural associat a PAC, ja que s'ha demostrat que la presència d'un empiema inadvertit és un dels factors associats a fracàs terapèutic durant les primeres 48-72h de l'ingrés (12).

Detecció d'antígens de patògens pulmonars a l'orina

La detecció d'antígens de patògens pulmonars es realitza mitjançant tècniques immunològiques i ha permès augmentar l'eficàcia i la rapidesa del diagnòstic etiològic de la PAC. La seva rendibilitat diagnòstica s'ha estudiat en diversos microorganismes però la major experiència disponible és amb *S. pneumoniae* i *Legionella* (1).

Els antígens del pneumococ es poden detectar en esput, teixit pulmonar, líquid pleural, sèrum i orina. Es disposa de diferents tècniques però la més usada és la detecció de l'antigen per immunocromatografia en orina (detecta l'antigen polisacàrid C de la paret cel·lular del pneumococ). Entre els principals avantatges destacarien la facilitat d'obtenció de la mostra, la rapidesa de la tècnica (unes 2h si es fa una ultrafiltració prèvia) i l'elevada sensibilitat (70-90%) i especificitat (>95%) en adults. Els principals inconvenients són la possibilitat de falsos positius en determinats grups de pacients (nens amb colonització nasofaringia per pneumococ, pacients que en els 5 dies anteriors hagin rebut la vacuna antipneumocòccica, infeccions per estreptococs del grup *viridans*, o en exacerbacions de MPOC d'origen pneumocòccic) i que el seu resultat es veu influenciat pel tractament antibiòtic (1).

En l'estudi de Rosón i col. es va comparar la utilitat de l'antiginèmia en orina en el diagnòstic precoç de la PAC pneumocòccica respecte a la TG d'esput (34). Els resultats obtinguts mostraren que l'antiginúria va permetre el diagnòstic precoç en un 26% més de pacients que la TG però, en canvi, es va perdre un 22% dels casos diagnosticats ràpidament per la TG. Davant aquests resultats els autors proposen un mètode

seqüencial que es basi en la realització inicial de la TG i la reserva de l'antiginúria per a pacients d'alt risc sense resultats demostratius de la TG (34).

La detecció de l'antigen pneumocòccic en líquid pleural permet potenciar la capacitat diagnòstica de l'antigen en orina, ja que presenta una major sensibilitat que l'hemocultiu o el cultiu de líquid pleural, però en canvi menor que l'antiginúria (35).

L'antiginèmia per *Legionella* també es realitza per immunocromatografia i s'ha convertit en el mètode diagnòstic de referència de la legionel·losi (36). En aquest cas és fonamental la concentració prèvia de l'orina. Es recomana la seva detecció en totes les PAC en pacients hospitalitzats sense orientació diagnòstica inicial després d'una TG d'esput o d'una antiginèmia pneumocòccica, en les PAC greus, les PAC amb fracàs terapèutic prèvi a antibiòtics beta-lactàmics o quan es sospiti de l'existència d'un brot comunitari epidèmic de legionel·losi (12).

Dades procedents de nombrosos estudis publicats han descrit que la legionel·losi freqüentment està infradiagnosticada i que la incidència de pneumònia per *Legionella* augmenta de manera proporcional a la intensitat de la seva detecció (29).

Tècniques de biologia molecular

La reacció en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnòstic de la pneumònia pneumocòccica presenta com a principal inconvenient la reproduïbilitat, ja que no es disposa d'un mètode comercial estandarditzat (1).

Per altra banda, un estudi prospectiu que inclogué un total de 105 pacients amb PAC es van comparar les tècniques de detecció convencional amb un tècnica combinada de PCR a temps real per bacteris atípics i virus respiratoris (37). La PCR va resultar ser un assaig més sensible per al diagnòstic de la majoria de virus i bacteris atípics potencialment causals de PAC en comparació amb els mètodes convencionals i, segons els autors, podria ser una tècnica cost-efectiva i reduir les resistències antimicrobianes, els ingressos hospitalaris i la transmissió nosocomial dels virus respiratoris.

En el cas concret de *Legionella*, tot i que aquesta tècnica és prometedora, tampoc es disposa fins al moment de tècniques comercials estandarditzades.

Serologia

Les proves serològiques per a la detecció de pneumònies atípiques presenten una sensibilitat i especificitat variables i són d'utilitat limitada ja que la seroconversió triga varies setmanes a produir-se (1). Per tant, únicament permeten un diagnòstic retrospectiu insuficient per establir un tractament precoç adequat. Degut a la seva limitada utilitat clínica, la SEPAR no en recomana l'ús en la pràctica clínica habitual (nivell III d'evidència) (12).

Tècniques de diagnòstic etiològic invasives

Únicament estan indicades en les PAC més greus, de curs fulminant o que no responen al tractament antibiòtic empíric inicial (12).

Punció transtoràcica aspirativa amb agulla fina

Aquesta tècnica permet recollir mostres del parènquima pulmonar no contaminades. Presenta una elevada especificitat (90%) però una sensibilitat variable (34-82%) en les diferents sèries publicades. La SEPAR recomana la seva aplicació en la PAC abscessificada o que no respon al tractament antibiòtic. Les dues principals complicacions de la seva realització són el pneumotòrax i l'hemoptisi (12).

Tècniques broncoscòpiques: Rentat broncoalveolar i raspall telescopat protegit

El cultiu quantitatiu del rentat broncoalveolar és la tècnica de major sensibilitat i sembla ser el mètode d'elecció en la PAC d'evolució tòrpida. Per altra banda, el cultiu quantitatiu del raspall telescopat obté la millor especificitat. En les PAC que no responen al tractament antimicrobià inicial, la SEPAR recomana la obtenció de mostres per rentat alveolar i raspall telescopat abans de modificar l'antibiocoteràpia (12).

Altres tècniques diagnòstiques

Determinació de biomarcadors

Una nova estratègia per a estimar la presència d'una infecció i la seva resposta al tractament antibiòtic és l'ús de biomarcadors (38).

Determinació de la proteïna C reactiva (PCR)

La proteïna C reactiva és una proteïna de fase aguda sintetitzada pels hepatòcits, i la seva síntesi s'estimula com a resposta a la presència d'una infecció. En els últims anys s'ha investigat la seva utilitat com a eina diagnòstica etiològica per a diferenciar infeccions virals i bacterianes o infeccions bacterianes superficials i profundes, ja que els seus nivells són generalment inferiors en les infeccions virals o bacterianes superficials que en les bacterianes profundes (39). Malgrat que diversos estudis han corroborat la seva utilitat en el diagnòstic de meningitis virals respecte les bacterianes o en sospites de septicèmia de neonats, el seu paper en el diagnòstic etiològic de la PAC o d'altres infeccions respiratòries encara és un tema controvertit ja que els resultats obtinguts en estudis publicats són discordants (39).

No obstant, un article a destacar és el de García Vázquez i col., un estudi prospectiu d'una cohort de més de mil pacients amb PAC en el que es van detectar nivells de PCR més elevats en els casos en els que l'agent etiològic causal era *L. pneumophila* (39).

Determinació de la pro-calcitonina (PCT)

Els nivells circulants de precursors de la calcitonina, com la procalcitonina, es troben elevats en les infeccions bacterianes. L'alliberació de la procalcitonina es produeix per una acció directa de les toxines bacterianes (per ex., les endotoxines) i/o indirectament per factors humorals (interleucina 1 β (IL-1 β), factor de necrosi tumoral α (TNF α) i interleucina 6 (IL-6) (38). En relació a la seva utilitat com a marcador diagnòstic, cal considerar que la seva determinació va demostrar reduir considerablement, i de manera

segura, les prescripcions d'antibiòtics en una població mixta amb infeccions del tracte respiratori inferior (40).

Adicionalment, la dinàmica dels seus nivells pot tenir implicacions pronòstiques ja que concentracions permanentment elevades s'han associat a pitjors resultats clínics (41) i una reducció d'aquestes suggereixen una evolució clínica favorable (42).

Krüger i col. van demostrar en el seu estudi que els nivells de PCT aconseguien predir la gravetat i el pronòstic de la PAC amb una exactitud pronòstica similar a la del model predictor de gravetat CRB-65 (43).

Assaig immunohistoquímic d'anticossos policlonals contra *S. pneumoniae*

Aquesta tècnica es troba en fase d'investigació. Un estudi recent va comparar l'assaig immunohistoquímic en un total de 46 pacients dels quals es disposava de cultius microbiològics i va demostrar una sensibilitat del 100% i una especificitat del 71% d'aquesta nova tècnica (44).

1.7 Tractament antibiòtic de la PAC

1.7.1 Selecció del tractament empíric

Un dels principals inconvenients a l'hora d'establir i seleccionar el tractament antibiòtic radica en el fet que la PAC pot estar causada per diversos agents etiològics i en la dificultat per a la seva identificació. La gran varietat etiològica de la pneumònia comporta que, tot i que cada vegada es disposa de nous mètodes diagnòstics que, a més a més, són més ràpids i acurats, en la majoria de casos el tractament inicial en el moment del diagnòstic es realitzi de manera empírica i, freqüentment, es finalitzi sense conèixer el microorganisme que ha produït la PAC.

A més a més, tot i que s'aconsegueixi identificar el microorganisme causal, no està del tot clar que s'hagi de realitzar un tractament antibiòtic dirigit a aquell patogen, ja que estudis

recents suggereixen que hi pot haver una coinfecció amb microorganismes atípics (com *C. pneumoniae*, *Legionella*), virus o amb d'altres bacteris (21,45).

Un altre fet que dificulta la selecció d'un agent antibacterià és la àmplia varietat d'antibiòtics disponibles al mercat. Cal tenir en compte que la majoria d'antibiòtics que s'han anat comercialitzant tenen acceptada la indicació de tractament de la PAC. Per aquest motiu, la selecció es basarà en la predicció del patogen més probable, els patrons locals de sensibilitat antimicrobiana, els paràmetres farmacocinètics (PK) i farmacodinàmics (PD), l'adherència al tractament, la seguretat, i finalment el cost (21).

Davant de l'enorme diversitat d'alternatives terapèutiques, les diferents societats científiques han anat dissenyant en els últims anys guies de pràctica clínica de la PAC amb l'objectiu d'orientar als clínics en la selecció del tractament antibiòtic més adequat i reduir la variabilitat en la pràctica clínica diària (46).

En general, aquests documents de consens recomanen una determinada classe d'antibiòtics en comptes d'un agent farmacològic específic. A continuació es detallen les recomanacions de tractament antibiòtic de la PAC de les diferents societats científiques.

Guies de consens de la IDSA/ATS en el tractament antibiòtic de la PAC (21).

Les noves guies de consens de la IDSA/ATS recomanen diferents opcions de tractament segons les característiques del pacient a tractar, tot diferenciant entre un pacient ambulatori que no precisa ingrés hospitalari, un pacient hospitalitzat no crític i un pacient ingressat que requereixi ingrés a la UCI. Les opcions de tractament recomanades es detallen a la taula 5

**Taula 5.-Recomanacions del consens IDSA/ATS en el tractament
antibiòtic de la PAC (21).**

Tipus de pacient	Tractament	Nivell d'evidència
Pacient ambulatori		
1. Pacient sa sense tractament antibiòtic previ (en els tres mesos anteriors)	Macròlid (azitromicina (AZT), claritromicina o eritromicina)	I
	Doxiciclina	III
2. Pacient amb comorbiditats: malaltia cardiovascular, pulmonar o renal crònica, DM, alcoholisme, neoplàsia, asplènia, immunosupressió o en tract. amb immunosupressors, o en tractament antibiòtic en els tres mesos anteriors (en aquest cas cal seleccionar un antibiòtic d'una classe diferent al que s'havia usat)	Fluorquinolona respiratòria: Moxifloxacina Gemifloxacina Levofloxacina (750 mg)	I
	Beta-lactàmic + Macròlid^a <u>Règims recomanats:</u> Amoxicil·lina a altes dosis (1-3 g/dia) o amoxicil·lina-clavulànic 2g/12h. <u>Règims alternatius:</u> Ceftriaxona (CFT), cefpodoxima i cefuroxima. La doxiciclina pot ser una alternativa al macròlid	I
3. En àrees amb elevada taxa (>25%) d'infecció per <i>S. pneumoniae</i> resistent als macròlids (CMI ^a ≥16 mcg/ml)	Considerar l'ús d'agents del grup 2 (tot i que el pacient no presenti cap comorbiditat).	III
Tipus de pacient	Tractament	Nivell d'evidència
Pacients hospitalitzat no crític	Fluorquinolona respiratòria	I
	Beta-lactàmic + Macròlid^a <u>Règims recomanats:</u> Cefotaxima, CFT i ampicil·lina i ertapenem per a determinats pacients.	I
Pacient ingressat a la UCI	Beta-lactàmic (cefotaxima, CFT o ampi-sulbactam) + AZT	II
	Beta-lactàmic + Fluorquinolona respiratòria^b	I

**Taula 5.-Recomanacions del consens IDSA/ATS en el tractament
antibiòtic de la PAC (21).**

<i>Tipus de pacient</i>	<i>Tractament</i>	<i>Nivell d'evidència</i>
Consideracions especials		
Si risc d'infecció per <i>P. aeruginosa</i>	Beta-lactàmic antipneumocòccic i antipseudomonal (piperacilina-tazobactam, cefepime, imipenem o meropenem) + ciprofloxacino o levofloxacina (750 mg)	III
	Beta-lactàmic antipneumocòccic i antipseudomonal + aminoglicòsid + AZT	III
	Beta-lactàmic antipneumocòccic i antipseudomonal + aminoglicòsid + fluoroquinolona antipseudomonal^c	III
Si risc d'infecció per SARM^d adquirit en la comunitat	Afegir vancomicina o linezolid	III

* CMI: concentració mínima inhibidora

^a Doxiciclina és una alternativa al macròlid (evidència II).

^b En pacients al·lèrgics a penicil·lines es recomana una fluorquinolona respiratòria o aztreonam

^c En pacients al·lèrgics a penicil·lines substituir el beta-lactàmic per aztreonam

^d *S. aureus* resistent a metilicilina.

Tal i com es pot veure resumit a la taula anterior, tant la IDSA com la ATS recomanen com a tractament de la PAC en pacients amb criteri d'ingrés hospitalari, amb presència o absència de patologia cardiovascular o altres factors de risc, i que no requereixen ingrés a la UCI, l'associació d'un antibiòtic beta-lactàmic per via endovenosa (cefotaxima o CFT preferentment) amb un macròlid (oral o endovenós); o bé una fluorquinolona amb activitat antipneumocòccica per via endovenosa en monoteràpia (nivell I evidència) (21).

Guies de la "Sociedad Española de Neumología y Cirugía Toràctica" (SEPAR)(12)

Les guies de la SEPAR estableixen la necessitat de valorar individualment la gravetat del quadre, l'etiologia més probable i la prevalença de resistències als microorganismes més freqüents en la nostra àrea (12).

Pacients hospitalitzats

En el grup dels pacients que requereixen hospitalització la SEPAR recomana com a possible tractament empíric de la PAC les següents opcions:

1- Teràpia combinada:

Cefalosporina de 3^a generació (CFT 1-2g/24h o cefotaxima)	o	+	Amoxicilina-clavulànic 1g-0,2g/6h o 1g-0,2g/8h	}	macròlid per via endovenosa
--	---	---	---	---	------------------------------------

En alguns pacients també es pot administrar tractament oral amb amoxicilina-clavulànic oral associat a un macròlid per la mateixa via.

Si el resultat de l'antigenèmia en orina de *Legionella* és negatiu, una opció podria ser retirar el macròlid i realitzar monoteràpia amb un beta-lactàmic (12), tot i que alguns estudis suggereixen que el tractament combinat és superior a la monoteràpia i pot reduir la mortalitat de la PAC, especialment en pacients amb bacterièmia. Aquesta qüestió encara és controvertida i són necessaris més estudis per confirmar aquests resultats ja que les dades disponibles fins a l'actualitat són discordants (12).

En relació a la cobertura dels microorganismes atípics, una revisió sistemàtica que va incloure tots els assaigs clínics randomitzats, controlats, doble-cecs que comparaven el tractament amb monoteràpia amb un beta-lactàmic respecte un antibiòtic actiu enfront els patògens atípics en adults amb PAC no greu no es va observar cap benefici clínic en utilitzar un agent antimicrobià amb cobertura per microorganismes atípics (47).

2- Monoteràpia amb una fluorquinolona antipneumocòccica: preferentment

levofloxacina que moxifloxacina. Aquest tractament amb una fluorquinolona es basa en els resultats d'un estudi en el qual es va identificar l'ús de la fluoroquinolona com un factor predictor de menor fracàs terapèutic (48).

La preferència d'utilitzar levofloxacina davant de moxifloxacina es basa en el fet que es disposa de pocs estudis que hagin avaluat l'ús de moxifloxacina en el tractament de la PAC, que aquest antibiòtic no es troba comercialitzat per a la seva administració parenteral i, a més a més, al fet que recentment s'ha relacionat amb greus efectes adversos.

No obstant, en assaig clínic multicèntric, randomitzat, doble-cec de no-inferioritat de recent publicació, la moxifloxacina va demostrar ser no-inferior al tractament combinat de CFT + levofloxacina en pacients amb PAC hospitalitzats (49).

Pacients que requereixen ingrés a la UCI

En el cas dels pacients que degut a la seva extrema gravetat requereixen d'ingrés directe a la unitat de UCI, la SEPAR recomana com a tractament d'elecció l'administració d'una cefalosporina de 3^a generació a dosis altes (CFT 2g/24h o cefotaxima 2g/6h) sempre associada a un macròlid o bé a una fluorquinolona antipneumocòccica (levofloxacina 500mg/dia), tots ells per via endovenosa (12).

Si el pacient presenta factors de risc d'infecció per *P. aeruginosa* (antibioteràpia d'ampli espectre durant més de 7 dies en l'últim mes, presència de bronquiectàsis, malnutrició o patologies o tractaments associats amb una disfunció dels neutròfils) cal administrar un tractament combinat actiu en front d'aquest patogen però sense oblidar la cobertura del pneumococ potencialment resistent i la *Legionella*.

S'ha de tenir en compte que alguns autors recomanen evitar l'associació carbapenèmic + fluorquinolona per la possible aparició de resistències creuades (50).

Si se sospita d'una infecció per anaerobis (necrosi o cavitació en la RXTx o sospita d'aspiració), la SEPAR recomana el tractament amb amoxicil·lina-clavulànic a altes dosis de amoxicil·lina, o clindamicina + cefalosporina de 3^a generació, o bé ertapenem o moxifloxacina en monoteràpia.

Tal i com es pot comprovar les recomanacions de tractament de la SEPAR de l'any 2005 coincideixen amb les recomanacions del consens IDSA/ATS de publicació més recent.

En concordança amb les guies internacionals i nacionals, el protocol de tractament de la PAC aprovat per la Comissió d'Antibiòtics de l'Hospital del Mar en pacients que requereixen ingrès hospitalari però no en la UCI és el següent:

Cefalosporina 3^a generació (CFT o cefotaxima)	+ Macròlid (azitromocina) 3-5 dies	INICI PER VIA ENDOVENOSA
Levofloxacina (al·lèrgics a beta-lactàmics)		

La pauta preferent és la teràpia combinada de CFT + AZT i, l'administració de la fluoroquinolona en monoteràpia està reservada a pacients al·lèrgics a penicil·lines.

PAC de mala evolució

Entre un 10 i un 25% dels pacients amb PAC presenten una evolució clínica no satisfactòria (12). La incidència real del fracàs terapèutic en la PAC hospitalitzada no es coneix amb exactitud ja que es necessiten més estudis poblacionals (21). Entre els pacients que requereixen inicialment un ingrès a la UCI el risc de fracàs és molt més elevat i fins un 40% dels pacients experimentaran un deteriorament clínic després d'un procés d'estabilització clínic inicial (20). Entre els pacients hospitalitzats amb una PAC amb mala evolució clínica o no respondors al tractament antibiòtic inicial es distingeixen dos patrons d'evolució clínica (20). El primer inclou els pacients que empitjoren clínicament degut a una PAC que progressa cap al fracàs respiratori, necessitat de ventilació mecànica i xoc sèptic, i normalment succeeix durant les primeres 72h d'ingrés hospitalari. El segon patró és el de una pneumònia persistent o no-respoadora que es defineix com una absència o retràs a l'hora d'assolir una estabilitat clínica.

Davant d'aquests casos, la SEPAR recomana reavaluar completament l'anamnesi, el diagnòstic microbiològic (inclús usant tècniques invasives) i el tractament antibiòtic (12).

Selecció de monoteràpia o biteràpia com a tractament empíric inicial de la PAC

En relació al tractament antibiòtic empíric dels pacients amb PAC que requereixen hospitalització, tal i com ha quedat reflexat en les guies clíniques comentades anteriorment, es disposa de dues alternatives terapèutiques que inclouen un tractament combinat amb un beta-lactàmic + macròlid, o bé una fluorquinolona respiratòria en monoteràpia (amb el mateix nivell I d'evidència).

Aquestes recomanacions es basen en estudis observacionals publicats que han suggerit que el tractament empíric inicial amb l'associació d'un beta-lactàmic i un macròlid en els pacients hospitalitzats amb PAC reduïa la mortalitat i l'estada hospitalària (51).

L'explicació més probable del benefici clínic de la biteràpia es basa en la cobertura antibacteriana empírica òptima derivada de l'associació d'antibiòtics (inclouent els bacteris atípics), un menor impacte en l'aparició de resistències en comparació a l'ús d'un sol antibiòtic i als efectes immunomoduladors dels macròlids (52).

Tot i això, alguns autors es qüestionen la raó que justifica la superioritat del règim combinat en front a la monoteràpia, degut a l'absència de sinèrgia entre les dues classes de antimicrobians (53), i al fet que la cobertura empírica dels microorganismes atípics sembla no ésser necessària en tots els pacients amb PAC de caràcter lleu-moderat (54). De fet, un recent metanàlisi no va aconseguir demostrar beneficis en la supervivència en realitzar una cobertura antibiòtica dels microorganismes atípics en pacients hospitalitzats amb PAC (55).

Contràriament, altres autors suggereixen que hi pugui haver un cert efecte additiu o sinèrgic en administrar conjuntament aquestes dues classes d'antimicrobians com és el cas de Chiu i col. que van realitzar un estudi farmacocinètic en voluntaris sans i van

observar l'absència d'una interacció farmacocinètica entre AZT i CFT en ser administrades concomitantment (56).

Entre els estudis posteriors es troba el de Garcia Vázquez i col. que van demostrar els beneficis de la biteràpia en una cohort de gairebé 1400 pacients amb PAC d'etiologia desconeguda. Els resultats obtinguts foren una menor mortalitat (independentment de la gravetat de la infecció) en els pacients tractats amb l'associació d'un beta-lactàmic + un macròlid respecte als que van rebre un beta-lactàmic en monoteràpia (51).

Altres estudis han comparat els dos règims de tractament recomanats actualment (biteràpia o monoteràpia amb fluorquinolona). Un d'ells és el de Querol-Ribelles i col. que van observar una superioritat en els pacients tractats en monoteràpia amb una fluorquinolona. Els pacients hospitalitzats amb PAC que havien estat tractats amb levofloxacina van presentar una menor taxa de mortalitat, ajustada segons el model predictor "*Pneumonia Severity Index*" (PSI), que els que havien rebut l'associació de CFT + claritromicina (57).

Resultats contraris als de l'estudi anterior van ser els obtinguts en un estudi retrospectiu de pacients amb PAC en el qual es va comparar l'associació d'un beta-lactàmic d'espectre ampliat + macròlid respecte a la monoteràpia amb una fluorquinolona. La mortalitat entre els pacients de menys gravetat (classes baixes del PSI) fou la mateixa en els dos grups però en el subgrup de pacients més greus (classe V del PSI), la mortalitat fou menor en el grup de la biteràpia (58).

Posteriorment, altres estudis multicèntrics prospectius randomitzats han demostrat que amb qualsevol dels dos règims s'obtenen taxes de curació elevades (21). S'ha proposat que el principal factor d'influència en la selecció d'una de les dues pautes es basa en l'exposició prèvia del pacient a altres antibacterians en els tres mesos anteriors (21).

Tractament amb biteràpia o monoteràpia en la pneumònia pneumocòccica bacterièmica i en la PAC greu

L'evidència basada en assaigs clínics recomana l'ús de la teràpia combinada en el tractament de la pneumònia pneumocòccica invasiva i en la de caràcter greu (59,60,61).

Un fet destacable és que, tot i que els quatre estudis que van demostrar els beneficis del tractament combinat d'un macròlid i un beta-lactàmic en el tractament de la pneumònia pneumocòccica bacterièmica van obtenir resultats rellevants, no eren estudis cecs ni de disseny prospectiu (62).

Waterer i col. van observar resultats clínics inferiors en el grup de pacients amb pneumònia pneumocòccica bacterièmica tractats amb monoteràpia (amb una fluorquinolona o un beta-lactàmic) respecte als tractats amb biteràpia (60). Un segon estudi prospectiu realitzat al nostre país va obtenir els mateixos resultats en observar una major mortalitat en el grup de pacients en els que no se'ls va afegir un macròlid en el tractament empíric inicial de la pneumònia bacterièmica per pneumococ (61).

De la mateixa manera, l'estudi retrospectiu de Weiss i col. va obtenir els mateixos resultats demostrant la superioritat de la biteràpia (63).

Només es disposa d'un únic assaig clínic randomitzat obert que hagi comparat la monoteràpia respecte la biteràpia (64). En aquest estudi es va comparar el tractament amb levofloxacina en monoteràpia respecte l'associació de cefotaxima + ofloxacina en pacients amb PAC greu ingressats a la UCI. La resposta bacteriològica i la resposta clínica favorable fou similar en ambdós grups i els autors van concloure que la levofloxacina era tan efectiva com la combinació d'antibacterians en el tractament de la PAC greu. Malgrat aquests resultats, alguns autors afirmen que l'estudi presenta una sèrie de limitacions com són el fet que els pacients amb xoc sèptic van ser exclosos, la combinació d'antibiòtics escollida no era la més adequada i no es van utilitzar criteris específics per avaluar prospectivament la gravetat dels pacients inclosos (65). De fet,

l'únic criteri de gravetat que es va aplicar fou l'ingrés a la UCI. Addicionalment, entre els pacients que van requerir ventilació mecànica, el tractament amb monoteràpia amb la fluorquinolona va mostrar una tendència a obtenir resultats clínics inferiors i, el nombre de casos amb resposta insuficient al tractament en monoteràpia fou superior que en la biteràpia (64).

Enconseqüència, aquestes consideracions no ens permeten confirmar l'evidència de l'eficàcia de la monoteràpia en la PAC greu i seria recomanable la biteràpia especialment durant els 5 primers dies de tractament (65).

Recentment s'han publicat noves dades en estudis posteriors. Chokshi i col. van efectuar un estudi observacional retrospectiu de cohorts en un total de 108 pacients amb pneumònia pneumocòccica bacterièmica en el que es va comparar el tractament empíric inicial amb monoteràpia respecte la biteràpia. Els resultats obtinguts van demostrar que els pacients tractats amb biteràpia no només no van obtenir una major supervivència sinó que, a més a més, van allargar la seva estada hospitalària (66).

Paral·lelament, Rodríguez i col. van publicar un anàlisi secundari d'un estudi multicèntric observacional prospectiu que va incloure un total de 529 pacients amb PAC greu. Aquest segon subestudi pretenia avaluar si el tractament combinat millorava la supervivència d'un subgrup de pacients amb xoc. La teràpia combinada es va definir com l'administració de dos antibiòtics durant els dos primers dies d'ingrés a la UCI. En el subgrup de pacients amb xoc, el tractament combinat va reduir la mortalitat i, després d'analitzar els resultats per les diferents associacions d'antibiòtics, es van observar les taxes de supervivència més elevades en les combinacions que incloïen un beta-lactàmic més un macròlid o més una fluorquinolona (67).

Malgrat aquests resultats, el caràcter observacional d'aquests estudis limita novament la validesa de les troballes i només permet afirmar l'existència d'una associació moderada entre el tractament combinat i una millora de la supervivència.

A més a més, tampoc està ben clarament definit quina és l'associació d'antibiòtics més eficaç tot i que la combinació d'una cefalosporina de 3^a generació més un macròlid és la que ha estat avaluada més extensament (52).

Recentment ha aparegut un estudi que ha tornat a posar en dubte la necessitat d'administrar biteràpia en pacients amb pneumònia pneumocòccica bacterièmica. Els autors, Bordón i col. van observar que la presència de bacterièmia pneumocòccica no augmentava el risc de mala evolució dels pacients amb PAC i que no estava relacionada amb variables com el temps d'estabilitat clínica, l'estada hospitalària o la mortalitat (68).

Per tant, i segons la opinió d'alguns autors, el debat encara continua obert (55).

D'aquí que s'hagi plantejat la necessitat de desenvolupar assaigs clínics ben dissenyats, prospectius i randomitzats per definir els beneficis de la teràpia combinada (59).

1.7.2 Tractament antibiòtic dirigit

En el cas que hagi estat possible identificar l'agent causant de la infecció cal modificar el tractament antibiòtic i escollir el que presenti una millor cobertura antibiòtica en front del microorganisme infecció aïllat.

En la majoria de casos és possible simplificar el tractament i, en funció de la sensibilitat del patògen aïllat, pot ser possible el canvi a un antibiòtic d'espectre antibacterià més reduït que permetrà reduir la pressió antibiòtica, fet que s'anomena desesglaonament terapèutic.

La taula 6 recull les recomanacions del consens IDSA/ATS en el tractament dirigit dels patògens més freqüentment aïllats en la PAC (21).

Taula 6.-Tractament antibiòtic dirigit recomanat per als patògens més freqüents en la PAC (21)

Microorganisme	Tractament antibiòtic recomanat	Tractament antibiòtic alternatiu
S. pneumoniae		
Sensible a penicil·lines (CMI < 2 mcg/ml)	Penicil·lina G Amoxicil·lina	Macròlid, cefalosporines (oral: cefpodoxima, cefprozil, cefuroxima, cefnidir o cefditoren o parenteral: cefuroxima, CFT o cefotaxima), clindamicina, doxiciclina, fluorquinolona respiratòria ^a
Resistent a penicil·lines (CMI ≥ 2 mcg/ml)	Escollir antibiòtic segons sensibilitats incloent cefotaxima, CFT, fluorquinolones.	Vancomicina, linezolid, amoxicil·lina altes dosis (3g/dia si CMI a penicil·lines ≤ 4 mcg/ml)
H. influenzae		
No-productor de beta-lactamasses	Amoxicil·lina	Fluoroquinolona, doxiciclina, AZT, claritromicina ^b
Productor de beta-lact.	Cefalosporina de 2 ^a o 3 ^a generació, amoxicil·lina-clavulànic	Fluoroquinolona, doxiciclina, AZT, claritromicina ^b
Microorganisme	Tractament antibiòtic recomanat	Tractament antibiòtic alternatiu
M. pneumoniae	Macròlid, una tetraciclina	Fluoroquinolona
C. pneumoniae		
Legionella spp.	Fluoroquinolona, AZT	Doxiciclina
Chlamydophila psittaci	Una tetraciclina	Macròlid
C. burnetii	Una tetraciclina	Macròlid
Francisella tularensis	Doxiciclina	Gentamicina, estreptomicina
Yersinia pestis	Estreptomicina, gentamicina	Doxiciclina, fluorquinolona
Bacillus anthracis (inhalació)	Ciprofloxacino, levofloxacina, doxiciclina (general. + 2 ^{on} agent)	Altres fluorquinolones, beta-lactàmic (si és sensible), rifampicina, clindamicina, cloramfenicol
Enterobacteris	Cefalosporina de 3 ^a generació, carbapenèmic ^c (d'elecció si és productor de beta-lactamasses)	Beta-lactàmic/Inhibidor de beta-lactamasses ^d , fluorquinolona
Acinetobacter spp.	Carbapenèmic	Cefalosporina-aminoglicòsid, ampicilina-sulbactam o colistina.
P.aeruginosa	Beta-lactàmic antipseudomònic ^e + ciprofloxacino o levofloxacina ^f o un aminoglicòsid.	Aminoglicòsid + ciprofloxacina o levofloxacina ^f
B. pseudomallei	Carbapenèmic, ceftazidima	Fluoroquinolona, cotrimoxazol

Taula 6.-Tractament antibiòtic dirigit recomanat per als patògens més freqüents en la PAC (21)

Microorganisme	Tractament antibiòtic recomanat	Tractament antibiòtic alternatiu
S. aureus Sensible a cloxacil·lina	Penicil·lina antiestafilocòcica ^g	Cefazolina, clindamicina
Resistent a cloxacil·lina	Vancomicina o linezolid	Cotrimoxazol
Anaerobis (per aspiració)	Beta-lactàmic/Inhibidor de beta-lactamasses ^d Clindamicina	Carbapenèmic
Bordetella pertusis	Macròlid	Cotrimoxazol
Virus influenza	Oseltamivir, zanamivir	
M. tuberculosis	Isoniazida+rifampicina+etambutol+pirazinamida	Altres recomanacions
Coccidioides spp.	Itraconazol, fluconazol (no tractar en hoste normal i infecció no complicada)	Amfotericina B
Blastomicosis	Itraconazol	Amfotericina B
Histoplasmosis	Itraconazol	Amfotericina B

^a Levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina* (no de primera elecció en soques sensibles a penicil·lina); ciprofloxacina és adequada pel tractament de la Legionella i la majoria de BGN gramnegatiu incloent H. influenza

^b AZI és més activa in vitro que claritromicina

^c Imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem.

^d Piperacilina-tazobactam per BGN gramnegatius, ticarcilina-clavulانات*, ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulانات.

^e Ticarcilina*, piperacilina*, ceftazidima, cefepime, aztreonam, imipenem o meropenem.

^f 750 mg al dia.

^g Nafcilina*, cloxacil·lina, flucloraxilina*.

* Antibiòtics no comercialitzats a Espanya.

Inici precoç del tractament antibiòtic

Fins a l'actualitat, l'evidència disponible de les recomanacions del tractament antibiòtic de la PAC és escassa degut a la manca d'estudis aleatoritzats que incloguin un nombre suficient de pacients (12). No obstant, si es disposa de forta evidència que ha demostrat la necessitat d'administrar el tractament antibiòtic de manera precoç per a la correcta resolució de la infecció i un bon pronòstic. Les guies de diagnòstic i tractament de la PAC de la SEPAR recomanen (amb un nivell II d'evidència) iniciar el tractament abans de transcorregudes 4 hores des del diagnòstic, fet que s'ha relacionat amb una menor

mortalitat i una menor estada hospitalària (12). A més a més, una teràpia antibiòtica inicial inadequada s'ha relacionat amb una mortalitat més elevada. Per aquest motiu la SEPAR recomana realitzar una reavaluació clínica del tractament passades entre 24-48h del seu inici. (12).

La societats científiques internacionals inicialment van recomanar que l'administració de la primera dosi d'antibiòtic als pacients amb PAC es realitzés durant les vuit primeres hores d'ingrés hospitalari basant-se en els resultats d'estudis retrospectius que havien demostrat una millora de la supervivència en els pacients que iniciaven el tractament antibiòtic de forma precoç (69,70).

També en base a aquests resultats, el "**Medicare National Pneumonia Project**" , des de l'any 1999 fins el 2002, va promoure l'administració del tractament antibiòtic en les 8h primeres hores de l'ingrés hospitalari (71).

En la actualitat, la "**Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations and the Centers for Medicare and Medicaid Services**" (CMS) han establert com a mesura de qualitat del tractament de la PAC l'administració del tractament antibiòtic durant les primeres 4 hores de l'ingrés, independentment de si el diagnòstic de la pneumònia ja s'ha establert en el moment de l'administració de l'antibiòtic (72).

Contràriament als beneficis descrits en estudis anteriors, en els últims anys han aparegut noves experiències que han posat en dubte els potencials avantatges de l'administració precoç del tractament antibiòtic. La crítiques radiquen en el fet la intenció d'administrar un tractament de manera tan precoç pot comportar un augment dels diagnòstics erronis de la PAC i, en conseqüència, un ús inadequat dels antimicrobians.

Com a conseqüència d'aquesta controvèrsia, les últimes guies de consens de la IDSA i la ATS publicades recentment recomanem que la primera dosi d'antibiòtic s'administri

durant l'estada del pacient en el servei d'urgències (amb un grau d'evidència III), però no especifiquen un període concret de temps (21).

En conclusió, que els beneficis d'una administració tan precoç del tractament antibiòtic als pacients amb PAC encara són controvertits i, a més a més, la intenció per part del metge del servei d'urgències d'aconseguir una administració de la primera dosi d'antibiòtic el més aviat possible podria convertir-se en una font d'error en l'ús dels antimicrobians que comportaria una prescripció errònia i, en la majoria de casos, fins i tot innecessària en una PAC de diagnòstic dubtós.

Teràpia seqüencial en la PAC

Degut a l'elevadíssim cost sanitari associat a la PAC és imprescindible realitzar tots les esforços necessaris per a intentar reduir l'estada hospitalària dels pacients sense comprometre'n la seva seguretat (73). Entre les possibles estratègies es troba l'aplicació de la teràpia seqüencial, que consisteix en substituir el tractament antibiòtic administrat per via parenteral a via oral, fet que permet finalitzar el tractament antibiòtic a nivell ambulatori i, en conseqüència, la possibilitat d'una alta precoç i una reducció de l'estada hospitalària. Les guies de la SEPAR recomanen una durada del tractament empíric parenteral de entre 2 i 4 dies que és el temps necessari per assolir l'estabilització de la PAC en la majoria dels pacients (12).

Els criteris necessaris que defineix la SEPAR per a l'aplicació de la teràpia seqüencial són els següents (12):

- Capacitat d'ingesta per via oral
- Absència de febre (<37,8°C)
- Millora o resolució dels símptomes i signes de la pneumònia
- Estabilitat hemodinàmica

- Absència de confusió mental o de comorbiditats inestables, melàstasis sèptiques o altres infeccions actives.

Siegel i col. foren dels primers en demostrar que la teràpia seqüencial permetia obtenir els mateixos resultats clínics que un tractament complet parenteral (74).

Curiosament, segons l'opinió de Mills i col., el principal factor que determina la variabilitat de la durada del tractament antibiòtic per via endovenosa no és, com caldria esperar, l'evolució clínica del propi pacient, sinó que és la conducta del metge, essent aquest el principal factor determinant de la durada de l'ingrés hospitalari (73). Estudis més recents com l'estudi multicèntric randomitzat en pacients amb PAC greu de Oosterheert i col. proposen com una estratègia segura el pas del tractament antibiòtic a via oral transcorreguts únicament tres dies en comptes de set dies, considerada com la durada estàndard del tractament endovenós, d'haver-se iniciat el tractament parenteral (75). Aquesta proposta coincideix amb les recomanacions de la SEPAR.

La possibilitat de realitzar una teràpia seqüencial hauria de considerar-se en tots els pacients (freqüentment no es realitza malgrat que el pacient compleix els criteris d'estabilitat clínica i tolera la via oral) amb l'objectiu de reduir una prolongació innecessària de l'ingrés hospitalari i un augment dels costos sanitaris associats.

Una altra possibilitat més novedosa que s'ha plantejat en el tractament de la PAC és la de realitzar la totalitat del tractament antibiòtic per via oral. Excepte en el cas concret de les guies de la "*British Thoracic Society*" (BTS), que recomanen la teràpia oral pel casos no greus, la majoria de guies de pràctica clínica recomanen iniciar el tractament per via parenteral (76). Tot i això, l'elecció de la via parenteral es basa més en la prudència que en l'evidència, especialment pels dubtes en relació a l'absorció oral dels antimicrobians en els pacients crítics (77).

Altres autors opinen que no hi ha cap raó conceptual per no tractar els pacients amb PAC moderadament greu, excloent els pacients crítics, exclusivament per via oral i que tot

pacient amb capacitat d'absorció per via oral, per sonda nasogàstrica o per gastrostomia podria rebre tractament antibiòtic oral (78).

En un estudi randomitzat controlat de 129 pacients hospitalitzats amb PAC es va comparar un tractament complet oral amb levofloxacina (500mg/12h) amb un tractament seqüencial endovenós-oral amb CFT endovenosa (2g) associada o no a claritromicina (500mg/12h) seguida d'un antibiòtic beta-lactàmic per via oral. No es van observar diferències en la resolució de la CAP, l'estada hospitalària o la mortalitat als 30 dies entre els dos grups, fet que va demostrar que una teràpia completa oral amb aquesta fluorquinolona era tan eficaç i segura com la teràpia seqüencial (77).

El gran avantatge de l'administració d'un tractament antibiòtic complet per via oral és que permetria un escurçament de l'estada hospitalària, una reducció de les comorbiditats i dels costos hospitalaris.

A part d'aquesta experiència, es disposa de pocs estudis que hagin evaluat la viabilitat d'un tractament exclusivament oral per al tractament de la PAC (77).

Els estudis inicials es van realitzar amb penicilina V, cefpodoxima, ofloxacina o AZT, antibiòtics que ja no són adequats o que únicament podrien administrar-se en una minoria de pacients hospitalitzats amb PAC (77). En un estudi més recent realitzat en 85 pacients amb PAC no greu, el tractament oral amb cefuroxima o amoxicilina-clavulànic, associats o no a un macròlid, va ésser igual d'eficaç que un tractament seqüencial parenteral-oral (79).

Malgrat els resultats d'aquests estudis, encara és poca l'evidència disponible a favor d'un tractament únic per via oral en els pacients amb PAC, especialment en els casos més greus, i, tal i com s'ha comentat anteriorment, la majoria de les guies clíniques de les societats científiques nacionals i internacionals recomanen un tractament inicial parenteral i l'aplicació subseqüent de la teràpia seqüencial.

1.8 Consideracions farmacocinètiques/farmacodinàmiques (PK/PD) en el tractament de la PAC

És ben conegut que la farmacologia del teixit pulmonar difereix de la de la resta de l'organisme i aquest fet pot afectar a l'eficàcia dels antimicrobians en el tractament de la pneumònia. Els antibiòtics poden presentar diferències en el seu comportament PK quan assoleixen els compartiments pulmonars en funció de les seves característiques fisicoquímiques (80).

En el tractament de la pneumònia la prescripció d'antibiòtics s'ha d'efectuar considerant les característiques PK/PD òptimes dels fàrmacs per tal de millorar els resultats clínics i prevenir l'aparició de resistències bacterianes (81,82).

Alguns autors han suggerit una nova definició de resistència clínica als antimicrobians que va més enllà de la que proposa el "*National Committee for Clinical and Laboratory Standards criteria*" (NCCLS). Aquest concepte estaria relacionat amb la incapacitat d'un antimicrobià d'assolir una concentració suficientment elevada en el lloc de la infecció que permeti inhibir la replicació bacteriana local, fet que comportaria la necessitat de prescriure una segon fàrmac de rescat a les 72h d'haver-se iniciat el primer tractament degut a l'absència d'una millora clínica rellevant (62).

En base als índexs PK/PD dels antibiòtics, s'han efectuat grans esforços per poder mesurar les concentracions d'aquests fàrmacs en el lloc de la infecció, principalment degut a que aquestes concentracions difereixen, en molts casos, de les esperades en base als resultats plasmàtics obtinguts. Tot i els avenços en el camp de la monitorització de nivells de fàrmacs en diferents teixits, actualment existeix una gran controvèrsia sobre quins han de ser els valors òptims. Una de les causes probables es deriva de la limitada reproduïbilitat de les tècniques aplicades en els estudis que es basen en la determinació de concentracions d'antibiòtics per, posteriorment, esbrinar les relacions PK/PD predictorres d'èxit o fracàs terapèutic. En el cas de les infeccions pulmonars, les

concentracions d'antibiòtics al fluid epitelial lineal (FEL) pels microorganismes extracel·lulars, i a l'interior dels macròfags alveolars pels intracel·lulars, podrien considerar-se com un reflexe de l'activitat que presentaran en el tractament de la pneumònia. Malgrat que no s'ha pogut demostrar en els resultats procedents dels assaigs clínics, tant les fluorquinolones com els macròlids, que tendeixen a assolir elevades concentracions en aquests compartiments extravasculars, podrien considerar-se fàrmacs ideals pel tractament de les infeccions pulmonars. En el cas dels macròlids aquest fet justifica que la presència de resistència mediada per bombes de efluxe (o mef) rarament s'associï a una inadequada resposta clínica.

Recentment s'ha publicat una revisió amb l'objectiu d'actuar els possibles errors en la interpretació de les concentracions d'antibiòtics en el FEL (83). En aquesta interessant revisió es discuteixen els possibles efectes en la capacitat de penetració dels antibiòtics en el FEL degut a l'existència de cèl·lules en el rentat broncoalveolar, variacions dels valors depenent de les tècniques aplicades i també depenent de si la determinació es realitza en el mateix rentat broncoalveolar o si es mesura directament la difusió bronquial dels antibiòtics. De fet, baixes concentracions de betalactàmics en FEL podrien explicar-se per la seva pobre difusió en aquest fluid i per la seva elevada fracció lliure. Els elevats FEL ratios per a fluorquinolones, macròlids i derivats, com els cetòlids, s'explicarien per les seves elevades concentracions intracel·lulars i el seu elevat rang anticipat de lisi cel·lular.

A més a més, és important destacar que el FEL pot no ser representatiu del comportament dels antibiòtics en front a la infecció a nivell pulmonar.

Una adequada combinació dels paràmetres PK/PD pot aportar un millor coneixement de la teràpia antimicrobiana i, en conseqüència, augmentar la possibilitat d'obtenir millors resultats clínics.

En la actualitat es considera que l'omissió del comportament PK/PD de les diferents famílies d'antibiòtics, així com la no obtenció de les relacions PK/PD òptimes pot conduir al fracàs terapèutic en el tractament de la pneumònia. A la taula 7 es classifiquen els diferents antibiòtics atenent al paràmetre PK/PD considerat como millor predictor d'èxit en el tractament de les infeccions pulmonars.

Taula 7. Paràmetres PK/PD predictors d'èxit terapèutic pels diferents antibiòtics (84)

Antibiòtic	Paràmetre PK/PD òptim	Valors òptims
Aminoglucòsids	$C_{m\grave{a}x}/C_{MI}$	10
Fluorquinolones	$C_{m\grave{a}x}/C_{MI}$, AUC/CMI	12 h 125-250 h (gram-) 30-40 h (gram+)
Betalactàmics, Macròlids, Clindamicina	$T > C_{MI}$	40-60%
Glicopèptids i linezolid	AUC	153 h (vancomicina lliure) 400 h (vancomicina total)
Clindamicina	$C_{m\grave{a}x}/C_{MI}$, $T > C_{MI}$	Falten estudis
Macròlids	Pobre predicció de resultat clínic aplicant criteris PK/PD	

AUC: àrea sota la corba; $C_{m\grave{a}x}$: concentració plasmàtica màxima, C_{MI} : concentració mínima inhibidora, AUC: àrea inhibidora sota la corba, $T > C_{MI}$: temps per sobre la C_{MI} .

D'una forma més resumida, Calbo E i col, van classificar el comportament dels antibiòtics pel tractament de les infeccions respiratòries en antibiòtics temps-depenents i concentració-depenents (85). En el cas dels antibiòtics amb activitat temps-depenent, el temps necessari durant el qual les concentracions d'antibiòtic han de mantenir-se per sobre de la concentració mínima inhibidora (C_{MI}) de l'antibiòtic és variable, tot i que es considera acceptable un 40-50% (86).

Una altra experiència va determinar les concentracions a l'equilibri d'estat estacionari en plasma i en FEL de levofloxacina administrada per via intravenosa cada 12 o 24 h en pacients crítics amb PAC greu que van requerir ventilació mecànica (87). Es van

considerar com a concentracions ideals aquelles que permetien mantenir uns ratios $C_{\max}/C_{MI} > 10$ o valors de $ABC/C_{MI} > 125$. Els resultats van demostrar que en pacients amb aclariment de creatinina > 40 mL/min, l'administració de 500 mg de levofloxacina una o dues vegades al dia superava el umbral PK/PD predictiu de resultat positiu tant en plasma com en FEL per a microorganismes amb $C_{MI} < 1$ mg/L o > 1 mg/L, respectivament.

Durant els últims anys la investigació de les relacions PK/PD dels antibiòtics ha avançat ostensiblement (88). A més a més, s'han anat introduint nous conceptes com el de concentració per la prevenció de selecció de mutants resistents que, possiblement, demostraran la seva utilitat en el camp de la resistència bacteriana. Malgrat aquesta marcada progressió, la disponibilitat de tècniques analítiques que permetin la monitorització de concentracions d'antibiòtics no està disponible en molts hospitals. A aquest fet cal afegir la necessitat d'introduir tècniques més sofisticades per la determinació de concentracions d'antibiòtics en els diferents compartiments, com és el cas de la cromatografia líquida d'alta resolució.

Consideracions PK/PD de la ceftriaxona i dosificació

La CFT és una cefalosporina amb un elevat temps de semivida, una excel·lent penetració tissular i una unió a proteïnes plasmàtiques dosi-depenent (89).

Tal i com es pot observar a la taula anterior, el percentatge de temps per sobre de la C_{MI} ($\% T > C_{MI}$) s'ha identificat com el millor paràmetre predictor de l'eficàcia clínica de les cefalosporines com la CFT (90).

Altres autors han utilitzat el paràmetre farmacodinàmic àrea inhibidora sota la corba (AUC/C_{MI} o $AUIC$) per a predir-ne l'eficàcia (degut a que es tracta d'un antibiòtic amb activitat temps-depenent) considerant com a valor mínim necessari per a assolir l'eficàcia antimicrobiana una $AUIC > 125$ (89).

La capacitat d'unió a proteïnes plasmàtiques de la CFT pot ésser un condicionant de la seva eficàcia, tal i com succeeix en els antibiòtics amb comportament temps-depenent, ja que les mol·lècules amb una major proporció d'unió a proteïnes precisen mantenir-se durant períodes més llargs de temps per sobre del valor de la CMI. Per altra banda, tal i com s'ha descrit anteriorment, la unió a proteïnes plasmàtiques de CFT depèn de la dosi administrada i la fracció lliure augmenta quan s'administren altes dosis degut a la saturació dels possibles llocs d'unió (91).

Aquest efecte, que teòricament es produeix amb més intensitat quan s'administren altes dosis de CFT en una única administració diària que dosis menors en dues administracions diàries, comporta un augment de les concentracions de fàrmac lliure en plasma que, per una banda poden permetre una excreció renal més ràpida i per l'altra augmentar els nivells de CFT lliure a diferents teixits (89). No obstant, cal considerar el fet que és molt difícil mesurar o investigar els efectes d'un augment de la fracció lliure de CFT en la seva activitat o eficàcia antimicrobiana ja que els tests es realitzen en medis de cultiu lliures de proteïnes (89).

De tot aquestes consideracions PK/PD, se'n podria deduir la hipòtesi que dosis altes de CFT de 2g/dia podrien ser necessàries en determinades situacions clíniques, com les infeccions respiratòries de major gravetat o en el cas de pacients crítics, per tal d'assegurar-ne la seva eficàcia terapèutica. Dosis superiors a 1g de CFT podrien justificar-se en el cas d'aïllaments de pneumococ amb sensibilitat reduïda a beta-lactàmics, ja que alguns estudis han demostrat que la selecció dels antibiòtics adequats (com amoxicil·lina, CFT o cefotaxima) i a les dosis adequades generalment no s'associa a un fracàs terapèutic (92,93).

Malgrat això, la necessitat i les indicacions de la dosificació de 2g de CFT continua essent questionables, ja que no es disposa d'estudis que hagin demostrat una major eficàcia en administrar dosis superiors respecte a administrar dosis menors i, lamentablement,

tampoc es disposa de cap estudi que hagi analitzat l'impacte de la dosificació de la CFT (1g o 2g) en els resultats clínics dels pacients amb PAC.

Les guies clíniques de la SEPAR recomanen una dosi de CFT de 1-2g/24h per a pacients hospitalitzats amb PAC i de 2g/24h en aquells pacients en els que el quadre inicial és molt greu i requereixen l'ingrés a la UCI (12).

Les guies pel maneig de la PAC del adult que precisa ingrès a l'hospital publicades publicades recentment per un grup d'experts pertanyents a la "Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEIMCYUC), la "Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) i la SEPAR recomanen com a tractament empíric inicial una dosi de CFT de 1g/12h o 2g/24h pels pacients que ingressen a planta i de 1-2g/12h dels que ho fan a la UCI (en aquest cas associada a levofloxacina) (9).

La guia de tractament de la PAC del nostre hospital recomana una dosi de CFT de 1-2g/24h per a tot pacient hospitalitzat.

En conclusió, de tot això en podem concloure que encara no es disposa de criteris ben definits i justificats per a la selecció de dosis superiors a 1g/dia de CFT i se'n desprèn la necessitat d'analitzar quins són els motius dels clínics a l'hora de seleccionar el règim posològic empíric inicial d'aquesta cefalosporina i, en segon lloc, d'avaluar quin és l'impacte de la dosificació de CFT en l'evolució clínica dels pacients amb PAC.

1.9 Resistència del pneumococ a penicil·lines, macròlids i fluorquinolones

Una altra de les consideracions importants en la selecció del tractament antibiòtic empíric inicial és la resistència als antimicrobians més freqüentment utilitzats en la PAC. Les resistències varien entre àrees geogràfiques, fet que fa que sigui essencial conèixer els patrons de sensibilitats locals.

La incidència del pneumococ resistent i multiresistent en la pneumònia està augmentant a nivell mundial i és especialment elevada en el nostre país (94).

Un dels més recents estudis de vigilància de la prevalença de la resistència antimicrobiana, el "*Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology of the Ketolide Telithromycin-United States study*" va observar una augment dramàtic del nombre d'aïllaments de pneumococ resistents a penicil·lines, macròlids, fluorquinolones i multiresistents als EUA (95).

A Europa, i amb l'objectiu de controlar el greu problema de salut pública con són les resistències bacterianes, es va crear el "*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*" (EARSS), una xarxa internacional de sistemes de vigilància nacionals (96).

Resistència del pneumococ a antibiòtics beta-lactàmics

La resistència a penicil·lines i a altres beta-lactàmics es produeix degut a canvis estructurals en les PBP ("*penicillin-binding proteins*") (97).

La taxa de resistència del pneumococ a penicil·lina és superior al 35% en algunes zones del món (97). A Espanya, el nivell de resistència de *S. pneumoniae* amb una sensibilitat reduïda a penicil·lines oscil·la entre el 35-50%, tot i que les resistències d'alt nivell han disminuït (12).

Entre els anys 2001 i 2003, un total de 40 hospitals espanyols participants en l'EARSS van recollir dades de resistència i consum d'antimicrobians de soques de pneumococ invasives (96). El 35,6% de les soques invasives van presentar sensibilitat reduïda a penicil·lines: el 26,4% amb sensibilitat intermitja i el 9,2 % van ser resistents. Però el més important és que, durant el període d'estudi, la resistència global a penicil·lines va disminuir del 39,5% al 33% i, en nens ≤ 14 anys, del 60,4% al 41,2%.

En conclusió, malgrat que la resistència de soques invasives del pneumococ a Espanya continua essent de les més elevades entre els països de la unió europea, en aquest

estudi es va observar una reducció significativa de la resistència a penicil·lins que va coincidir amb la introducció de la vacuna conjugada heptavalent al juny de l'any 2001.

En relació a les dades de sensibilitat del pneumococ aïllat en hemocultius del nostre hospital, la sensibilitat a penicil·lins a l'any 2006 era del 73,2%, i es mantenia al mateix nivell que la de l'any 2002, que era del 73,3%.

També es disposa de dades de la ciutat de Barcelona procedents d'un estudi observacional prospectiu de totes les pneumònies pneumocòcciques que van requerir hospitalització en un hospital de tercer nivell de la nostra ciutat. Els resultats obtinguts foren novament una davallada del nivell de resistència del pneumococ a beta-lactàmics mentre que la resistència als macròlids es va mantenir estable (94).

En els últims anys i en diversos estudis s'han identificat diversos factors de risc de la presència de pneumococ amb sensibilitat reduïda a beta-lactàmics. Aquests es troben resumits a continuació.

Factors que han de fer sospitar de la presència de pneumococs amb sensibilitat reduïda a beta-lactàmics (12,21).

- Edat > 65 anys o < 2 anys
- Pacients MPOC
- Alcoholisme
- Immunodepressió
- Pacients amb múltiples comorbiditats associades
- Pacients que hagin estat en contacte amb nens en guarderies
- Pacients que hagin estat tractats amb beta-lactàmics en els últims tres mesos o pacients ingressats a l'hospital (98).

El factor més influent dels citats anteriorment sembla ser l'exposició prèvia a antibiòtics (21).

En un estudi multicèntric prospectiu observacional desenvolupat en 35 hospitals espanyols que va incloure un total de 638 casos de PAC pneumocòccica es va observar que la sensibilitat reduïda del pneumococ a penicil·lins estava relacionada amb factors dels pacients com la presència de patologia pulmonar crònica, la infecció pel VIH, la sospita d'aspiració o l'admissió a l'hospital en els 3 mesos anteriors (50).

Malgrat l'elevat percentatge de pneumococs resistents a beta-lactàmics, es desconeix la rellevància clínica d'aquesta resistència (21). Tot i que alguns estudis han demostrat que pneumococs amb sensibilitat intermitja a penicil·lins (CMI \geq 0,12-2,0 mcg/ml) poden tenir un impacte notable negatiu en l'evolució clínica dels pacients amb meningitis, l'efecte en les infeccions extrameningies no està del tot clar (97).

Es disposa de pocs estudis controlats que hagin avaluat l'impacte de la resistència *in vitro* i, a més a més, la majoria són observacionals, amb mostra insuficient i amb poca freqüència d'aïllaments amb un alt nivell de resistència (92,99,100).

Dades procedents d'alguns estudis suggereixen que el nivell de resistència actual del pneumococ als beta-lactàmics generalment no resulta en un fracàs terapèutic en la PAC, si es seleccionen els antibiòtics adequats (com amoxicil·lina, CFT o cefotaxima) a les dosis adequades, inclús en els casos de més gravetat (92,93).

En un estudi prospectiu realitzat a la nostra ciutat durant 10 anys no es va observar una correlació entre la resistència del pneumococ a penicil·lins i a cefalosporines i la mortalitat en els pacients amb pneumònia (101).

El nivell de resistència que podria tenir conseqüències clíniques rellevants sembla establir-se en una CMI a penicil·lins mínima de 4 mg/L (102). A principis dels anys 90, van començar a aparèixer soques amb alt nivell de resistència que eren capaces de produir fracassos clínics (103).

Així, la presència de *S. pneumoniae* resistent a penicil·lines (definit amb una CMI ≥ 2 mcg/ml) sembla no influir en la mortalitat en la pneumònia pneumocòccica però encara és controvertit el fet de si soques amb un alt nivell de resistència (CMI ≥ 4 mcg/ml) poden influir en la mortalitat i la morbiditat de la infecció (94).

L'estudi publicat que més evidència la relació entre una sensibilitat reduïda i un augment de la mortalitat és el de Feikin i col., tot i que aquests autors van acabar concluint que la correlació es perdria després de controlar factors de gravetat com l'edat o les comorbiditats dels pacients estudiats (102).

Altres estudis publicats que han correlacionat la resistència *in vitro* amb fracassos bacteriològics del tractament en la pneumònia pneumocòccica s'han realitzat amb l'ús de ceftazidima, cefazolina, cefuroxima i cefamandol (104).

Una recent revisió va avaluar un total de 15 estudis que havien investigat l'impacte de l'aïllament del pneumococ no sensible a penicil·lines en els resultats clínics de la pneumònia. En 12 d'aquests estudis, es va concloure que el pneumococ resistent no afectava a la mortalitat mentre que en un d'ells, del "**Centers for Disease Control and Prevention**" (CDC), els autors van observar en el quart dia d'hospitalització un risc de defunció 7 vegades superior en pacients infectats per pneumococ amb resistència d'alt nivell (CMI ≥ 4 mcg/ml) que en pacients amb soques amb sensibilitat intermitja (CMI: 0,012-1,0 mcg/ml) (105).

Recentment s'ha publicat un metanàlisi que inclogué tots els estudis de cohorts prospectius publicats fins al gener del 2006, en el qual es va observar que en els pacients hospitalitzats amb pneumònia pneumocòccica la resistència del pneumococ a penicil·lines (incloent les soques resistents i amb sensibilitat intermitja) estava relacionada amb una taxa de mortalitat més elevada que la sensibilitat a penicil·lines (106).

Un altre aspecte controvertit es troba en una possible reducció de la virulència de les soques de pneumococ resistents (62). Dades procedents d'estudis longitudinals *in vitro* han observat nivells de resistència menors a penicil·lines entre les soques invasives del pneumococ en comparació amb les soques aïllades en mostres d'esput o en altres localitzacions no sanguínies (107). Tot i que no s'ha demostrat, una hipòtesi que explicaria aquest fet seria que la resistència als antimicrobians estaria relacionada amb una menor afinitat del microorganisme per l'organisme o amb un augment del seu cost energètic, fet que el faria potencialment menys virulent.

De tot això en podem concloure que els resultats obtinguts dels estudis publicats avaluant l'impacte de la resistència del pneumococ a penicil·lines en l'evolució clínica de la pneumònia pneumocòccica són discordants.

Resistències del pneumococ a macròlids i fluorquinolones

El nivell de resistències al pneumococ als macròlids a Espanya oscil·la entre el 25-40% (50). La resistència a aquesta família d'antimicrobians s'ha classificat en dues classes (12,108):

- **Resistència d'alt nivell** (CMI a eritromicina \geq 16 mcg/ml): produïda per una mutació cromosòmica. És una resistència creuada per a tots els macròlids, la clindamicina i la estreptogramina B (fenotip de resistència MLS_B) i es insensible als increments de dosis.
- **Resistència baix nivell** (CMI=1-8 mcg/ml): produïda per la presència d'una bomba de flux citoplasmàtic. Afecta només a macròlids de 14 i 15 àtoms de carboni, es pot superar augmentant les dosis i administrant macròlids amb 16 àtoms de carboni. És poc freqüent al nostre país.

La majoria de pneumococs resistents a la nostra àrea presenten el fenotip MLS_B. A més a més, cal destacar el fet que el percentatge de pneumococs resistents als macròlids es significativament superior entre les soques resistents a penicil·lines (108).

Entre els factors de risc que s'han relacionat amb la presència de resistència a macròlids es troben l'ingrés hospitalari previ i la sensibilitat reduïda a penicil·lines, tal i com van observar Aspa i col. en el seu estudi multicèntric prospectiu de pacients amb PAC pneumocòccica en el que van participar un total de 35 hospitals espanyols (50).

De la mateixa manera s'han identificat factors de risc que suggereixen la presència d'un pneumococ resistent a les fluoroquinolones com són (12,109):

- Presència de MPOC
- Origen nosocomial de la infecció
- Residència en una institució geriàtrica
- Exposició prèvia a fluorquinolones

Per aquest motiu es desaconsella realitzar un tractament amb una fluorquinolona en monoteràpia en els pacients tractats amb un antibiòtic d'aquesta classe en els últims 4 mesos anteriors i en els pacients immunodeprimits (110).

Dades procedents d'estudis suggereixen que la resistència del pneumococ a macròlids o a les fluoroquinolones més antigues (ciprofloxacina i levofloxacina) sí s'ha relacionat amb fracàs terapèutic (109,111).

Daneman i col. van desenvolupar un estudi prospectiu poblacional de vigilància durant el període 2000-2004 de totes les bacterièmies pneumocòcciques. Els autors van concloure que els aïllaments resistents als macròlids estaven relacionats amb un major risc de fracàs terapèutic en ser tractats amb aquesta família d'antimicrobians, independentment de quin fos el mecanisme de resistència implicat i del nivell d'elevació de la CMI a eritromicina (112).

Sortosament la prevalença de *S. pneumoniae* resistent a fluorquinolones es manté baixa en la majoria de parts del món però sembla lògic pensar que si l'ús d'aquesta família d'antimicrobians continua augmentant les resistències també s'incrementaran (113).

Linares i col. van observar una augment de pneumococs resistents a ciprofloxacino del 0,9% en el període 1991-92 al 3% en el 1997-98 (114). De la mateixa manera Ho i col. van descriure en un estudi de vigilància realitzat a Hong-Kong un increment del nivell de resistència de < 0,5% per ofloxacina al 5,5% a levofloxacina (CMI \geq 2 mcg/ml) en un període de tres anys (115).

La majoria d'aïllaments resistents a levofloxacina presenten una única mutació en una discreta regió (anomenada regió determinant de la resistència a quinolones) dels gens que codifiquen les subunitats parC i gyrA de la topoisomerasa IV i de la ADN girassa.

Pórez-Trallero i col. van observar en un estudi prospectiu descriptiu de pacients amb MPOC un total de 8 casos (amb aïllaments de pneumococ inicialment sensibles) que van desenvolupar una resistència d'alt nivell a levofloxacina (CMI > 8mcg/ml) durant el tractament de diferents episodis d'exacerbacions agudes (113).

Aquests resultats no sorprenen ja que els pacients amb MPOC estan subjectes a freqüents cursos de tractament antibiòtic degut a les freqüents reaguditzacions bacterianes. Per altra banda, està descrit que els tractaments antibiòtics previs s'han associat directament amb l'aparició de resistències a pneumococ fet que justificaria que les resistències a aquesta bactèria siguin més prevalents en pacients amb MPOC que en la població general (113).

Un altre estudi va incloure a un cohort prospectiva de més de 3.000 pacients amb infecció pneumocòccica invasiva amb l'objectiu d'avaluar els factors de risc de resistència antimicrobiana. Un de les conclusions obtingudes fou que l'exposició prèvia a les fluorquinolones constituïa un factor de risc de selecció de resistència creuada quan els pacients eren tractats amb un altre representant d'aquesta família d'antibiòtics (116).

Tots aquests resultats recolzen la teoria de la "rotació d'antibiòtics específica de pacient" que consistiria en la realització per part del clínic d'un anàlisi complet de l'història terapèutica del pacient i la selecció d'un agent antimicrobià que difereixi d'aquell que ja hagi rebut amb anterioritat, amb l'objectiu d'evitar fracassos terapèutics deguts a la presència de resistències.

Levofloxacina va ser introduïda al nostre país al setembre del 1998, fet que pot explicar les baixes taxes de resistència actuals (50) i, fins a l'actualitat, no s'han descrit fracassos amb les noves fluorquinolones (moxifloxacina i gemifloxacina), possiblement degut al fet que presenten valors de CMI molt baixos.

Canvis actuals en l'estat de les resistències

Estudis recents han detectat dos canvis importants en l'estat de les resistències. Un és l'augment de pneumococs amb sensibilitat reduïda a penicil·lines i eritromicina i l'altre és la disminució del nivell de resistència a determinades classes d'antibiòtics (97).

El EARSS ha recollit dades de sensibilitat antimicrobiana de soques invasives de *S. pneumoniae* des de l'any 1999 i ha observat una reducció global de la resistència única a penicil·lines i un augment de la resistència dual a penicil·lines i eritromicina. A més a més, a nivell global de tota Europa la sensibilitat reduïda a eritromicina (17%) ha passat a ser més prevalent que la de les penicil·lines (10%).

1.10 Vacunació pneumocòccica

Es disposa de dues vacunes antipneumocòcciques, la polisacàrida 23-valent, que conté els polisacàrids capsulars de 23 serotips causants del 85-96% de les infeccions pneumocòcciques en nens i adults, i la vacuna heptavalent-conjugada, que protegeix contra els 7 serotips que causen la majoria de les otitis mitjana, pneumònia i meningitis en nens (12).

Al nostre país, es recomana la vacunació amb la vacuna polisacàrida a persones d'edat avançada (> 65 anys) i joves amb determinades patologies cròniques (12).

No obstant, cal destacar que les recomanacions de les autoritats sanitàries en relació a aquesta vacuna són diferents entre països, possiblement degut al fet que la seva utilitat i eficàcia continuen essent controvertides (117).

La major part dels assaigs clínics realitzats a partir dels anys vuitanta no van trobar beneficis en la vacunació, (12,117), i metaanàlisis més recents qüestionen novament les indicacions de la vacuna en població de més risc (12).

Malgrat això, diversos estudis han demostrat que la vacunació si aconsegueix reduir la incidència de pneumònia pneumocòccica bacterièmica, la mortalitat, i el temps de resolució de la simptomatologia i, en conseqüència, l'estada hospitalària dels pacients que acaben presentant una pneumònia (117-120).

La vacunació amb la vacuna conjugada, molt més immunògena, només indicada actualment per a població infantil, si ha demostrat reduir indirectament la malaltia invasiva per pneumococ en adults, probablement degut a la reducció del nombre de nens portadors de pneumococ (9).

Durada del tractament antibiòtic de la PAC

La durada del tractament de la PAC és difícil de concretar o limitar ja que ve condicionada per la gravetat del quadre, la presència de comorbiditats, l'existència de bacterièmia, l'evolució de la PAC i l'agent etiològic implicat (12). La durada estàndard establerta és d'entre una i dues setmanes però, degut a la tendència per part dels metges a allargar el tractament antibiòtic dels pacients, és freqüent que el tractament s'allargui fins a dues setmanes en els pacients hospitalitzats (121). Aquest fet pot produir un augment de la pressió antibiòtica, de les resistències bacterianes, dels efectes adversos als antimicrobians i dels costos associats al tractament (122).

Les guies de la IDSA/ATS consideren que la majoria dels pacients estan estables clínicament transcorreguts entre 3-7 dies de tractament antibiòtic i, en conseqüència, només en determinats casos seria necessari allargar el tractament antibiòtic (21).

No obstant, es recomana que abans de suspendre el tractament antibiòtic els pacients amb PAC hagin estat tractats durant un mínim de 5 dies (nivell I d'evidència), hagin estat afebrils en les 48-72 anteriors i no tinguin més d'un signe d'instabilitat clínica relacionat amb la pneumònia (21). Es considera com a signe d'estabilitat clínica els que es descriuen a continuació:

Taula 8.-Signes d'estabilitat clínica de la PAC (21)

$T^a \leq 37,8^{\circ}\text{C}$
Freqüència cardíaca $\leq 100 \text{ bpm}^1$
Freqüència respiratòria (FR) $\leq 24 \text{ rpm}^2$
Pressió arterial sistòlica (PAS) $> 90 \text{ mmHg}$
Saturació arterial d'oxigen (SatO ₂) $\geq 90\%$ o Pressió parcial d'oxigen $\geq 60 \text{ mmHg}$
Capacitat d'ingesta per via oral*
Estat mental normal*

* Criteris necessaris per l'alta, per a l'aplicació de la teràpia seqüencial però no per determinar la no resposta al tractament antibiòtic.

¹ batecs per minut ; ² respiracions per minut; T^a temperatura

Tractaments més llargs poden ser necessaris si el tractament inicial no és actiu en front del patògen identificat, si el patògen aïllat es troba implicat en una infecció extrapulmonar com una meningitis o una endocarditis (nivell III d'evidència), si es tracta d'una pneumònia bacterièmica per *S. aureus*, si hi ha cavitats o altres signes de necrosi o si el microorganisme causal és *P. aeruginosa* o altres menys freqüents (*B. pseudomallei* o fongs endèmics) (21).

Amb el pas dels anys s'han realitzat molts estudis amb la intenció d'escurçar la durada dels tractaments antibiòtics i amb l'objectiu final de reduir la pressió antibiòtica i, per tant, l'aparició de resistències als antimicrobians, així com disminuir els costos, els efectes adversos i augmentar el compliment terapèutic per part dels pacients (12,121).

En el cas concret de la AZT, diversos estudis, en els s'ha comparat amb diferents antibiòtics com a controls, han demostrat que és possible fer teràpies més curtes amb aquest macròlid (121,123,124).

Cal tenir en compte, però, que els resultats obtinguts amb aquest macròlid no es poden extrapolar a altres antibiòtics amb temps de semivida d'eliminació molt més curts. Les característiques farmacocinètiques de la AZT (un temps de semivida d'eliminació prolongat en teixit respiratori) expliquen el fet que un curs de 3-5 dies de tractament amb aquest macròlid siguin equivalents a tractaments més llargs amb altres antibiòtics.

La telitromicina, un cetòlid, també s'ha usat en el tractament dels pacients ambulatoris amb PAC durant 5-7 dies de tractament, fins i tot en pacients amb classes de PSI \geq III o amb pneumònia bacterièmica, tal i com van demostrar Tellier i col. en un assaig clínic multicèntric, doble-cec i randomitzat (125). No obstant, el principal inconvenient d'aquest antibiòtic es que el seu ús s'ha relacionat amb casos de toxicitat hepàtica greu (98).

En relació a les quinolones i concretament a la levofloxacina, l'estudi multicèntric randomitzat de Dunbar i col. va demostrar que 5 dies de tractament a una dosi elevada de 750 mg oren igual d'eficaços que 7-10 dies a la dosi estàndard de 500 mg/dia en pacients amb PAC moderada-greu (126).

Recentment ha estat publicat un metaanàlisi que inclogué tots els assaigs clínics controlats i randomitzats que comparaven un règim curt de tractament (\leq 7 dies) respecte a un de més llarg ($>$ 7 dies), ambdós en monoteràpia en la PAC lleu-moderada (127).

Els antibiòtics en monoteràpia estudiats foren AZT (10 estudis), beta-lactàmics (2 estudis), fluorquinolones (2 estudis) i cetòlids (1 estudi). Els resultats obtinguts foren que no hi havia diferències en el risc de mortalitat ni de fracàs terapèutic en funció de la

durada del tractament i, en conseqüència, un règim de ≤ 7 dies era eficaç i segur en el tractament de la PAC lleu-moderada (127).

Tot i això, i davant de la manca de un gran nombre d'estudis que evidenciïn els beneficis de tractaments antibiòtics més curts, la SEPAR recomana una durada de tractament d'entre 7-10 dies en les PAC que no requereixen ingrés i d'entre 10-14 dies en els pacients ingressats (12).

1.11 Efectes adversos dels antimicrobians indicats en la PAC

L'aparició d'efectes adversos durant el tractament és una causa freqüent de fracàs terapèutic. Un estudi va analitzar les causes del fracàs terapèutic en la PAC greu es va observar que el 13% de les complicacions estaven relacionades amb efectes adversos produïts pel tractament antibiòtic (53).

Entre els efectes adversos més freqüentment associats al tractament de la pneumònia, destaca l'aparició de reaccions de hipersensibilitat als beta-lactàmics. En conseqüència, és essencial considerar la possibilitat d'aparició d'aquest tipus de reaccions i, a més a més, el clínic ha de ser capaç de realitzar un diagnòstic diferencial de la febre associada a l'administració de l'antimicrobià de la pròpia febre atribuïble al procés infecciós.

Un altre efecte advers àmpliament descrit és la toxicitat cardíaca de les quinolones (prolongació de l'interval QT i arrítmies), fet que ha limitat l'ús d'algunes d'elles com és el cas de esparfloxacina (98). Moxifloxacina i levofloxacina semblen tenir una toxicitat cardíaca similar que caldria controlar especialment en pacients amb insuficiència renal (98).

Recentment l'ús de telitromicina s'ha associat a l'aparició de necrosi hepàtica (98), situació que ha obligat a limitar les indicacions d'aquest antibiòtic per part de les autoritats sanitàries.

De la mateixa manera, les autoritats sanitàries molt recentment han emès un nou comunicat en el que alerten de l'aparició de casos de toxicitat hepàtica greu (8 de les

quals van ser mortals), de necrosi epidermica tòxica (2 mortals) i de síndrome de Stevens Johnson (3 mortals) relacionats amb l'ús de moxifloxacina (128).

En conseqüència, actualment l'administració d'aquesta quinolona està contraindicada en pacients amb alteracions de la funció hepàtica i en aquells que presentin un augment de les transaminases 5 vegades per sobre del valor normal.

Un altre dels efectes adversos associats a l'ús d'antibiòtics indicats en el tractament de la pneumònia és l'aparició de brots d'infeccions per *Clostridium difficile*. La infecció per aquest bacil grampositiu anaeròbic s'ha relacionat amb l'administració d'antibiòtics d'ampli espectre, principalment cefalosporines de tercera generació, clindamicina, fluoroquinolones i carbapenèmics (129,130). Tot i que inicialment es va considerar a les fluoroquinolones com la família d'antibiòtics amb el major risc de selecció d'aquest patògen tal i com van descriure McCusker i col. (131), nous estudis han confirmat que l'exposició a la majoria d'antibiòtics pot causar aquesta sobreinfecció i que, a partir dels estudis publicats fins a l'actualitat, no es pot atribuir un major risc a una determinada família d'antibiòtics (130).

L'aparició de qualsevol d'aquests efectes adversos pot comprometre l'evolució i l'eficàcia del tractament antimicrobià, fet que fa que sigui necessari conèixer el perfil de toxicitat dels antimicrobians més freqüentment prescrits en la PAC i efectuar una correcta anamnesi per identificar els possibles riscos de l'exposició dels pacients en front a determinats antibiòtics.

Efectes adversos de la ceftriaxona. Toxicitat hepàtico-biliar

Entre els efectes adversos associats a l'ús de la CFT es troben els efectes adversos que afecten al sistema hepàtic i biliars.

La **toxicitat biliar** més freqüentment descrita en estudis publicats és la formació de sediment o fang biliar que pot arribar a produir obstruccions o càlculs biliars, colecistitis, coledocolitiasis i pseudolitiasis (132). El terme pseudolitiasis es refereix a la presència de

anormalitats (material hiperecogènic) en el sonograma de la vesícula biliar dels pacients en tractament amb CFT i que desapareix en suspendre el tractament (133).

A la literatura es disposa d'alguns estudis prospectius i de nombrosos casos publicats que han descrit aquest tipus de toxicitat amb l'administració de CFT. La incidència estimada de pacients que desenvolupen sediment o fang biliar oscil·la entre el 4-25% dels adults i el 8-46% dels nens, essent en la majoria de casos una alteració asimptomàtica, transitoria, reversible després de la suspensió de l'antibiòtic i que requereix habitualment un maneig conservador (133-136).

Malgrat que la majoria de casos de pseudolítiasi són transitoris i asimptomàtics, cal remarcar que també s'han descrit casos de pacients que han presentat complicacions més greus com còlics biliars, colecistitis aguda, pacients que han acabat requerint una colecistectomia i inclús algun cas de pancreatitis (132,136,137).

Zimmerman i col. van descriure un cas d'un pacient amb síndrome de l'intestí curt i nutrició parenteral total que va desenvolupar una pancreatitis aguda possiblement associada a l'administració de CFT endovenosa (138).

En relació a la PK/PD, la CFT s'uneix amb una elevada proporció a l'albumina plasmàtica i estudis *in vitro* han demostrat que desplaça la bilirubina de la seva unió a l'albumina i produeix un augment de la bilirubina indirecta (139).

Tot i que són necessaris més estudis a favor d'aquesta hipòtesi, aquest fet podria ser un problema potencial en nounats amb hiperbilirubinèmia. Per aquest motiu, l'ús de la CFT està contraindicat en nounats (< 28 setmanes) pel possible risc d'encefalopatia bilirrubinèmica (140). No obstant, la incidència d'elevacions dels valors de la bilirubina que s'han descrit en pacients en tractament amb CFT, que únicament s'han observat en < 1% dels pacients (140), és molt menor i no es correlaciona amb l'elevada incidència de pseudolítiasi.

Els pacients afectats d'aquest tipus de toxicitat biliar i que experimenten símptomes solen presentar dolor en la part superior de l'abdomen, náusees, vòmits, elevació dels enzims hepàtics, urolítiasi o un còlic nefrític. (132). L'aparició de formació de sediment biliar es

produceix generalment després d'una durada mitjana de tractament de 9 dies (rang de 4-22 dies) (135,136). La durada dels símptomes sol oscil·lar entre 2 dies i 3 mesos sense tractament, amb una mitjana de 15 dies després de la suspensió de la cefalosporina (132,135,136).

El mecanisme responsable de la toxicitat biliar es basa en la formació de sals de CFT-calcí que, juntament amb mucus, bilirubina càlcica i cristalls de colesterol acabarien formant aquest sedíment en la vesícula o a l'arbre biliar ((140). La CFT s'excreta en una proporció variable (10-40%) a través de la bilis, on assoleix concentracions entre 20-150 vegades superiors que les plasmàtiques (141). Químicament, la CFT és un anió que ràpidament forma una sal insoluble amb el calci en una proporció de 1:1 molar, essent capaç de precipitar quan s'excedeix la solubilitat d'aquesta sal a la bilis ((141). Determinades poblacions de pacients presenten un risc més elevat de presentar formació del fang biliar com poden aquells que reben nutrició parenteral total, dones embarassades, receptors de medul·la òssia o d'un òrgan sòlid, pacients amb hipercalcèmia i els que tenen l'excreció de la CFT a bilis augmentada com en el cas de pacients amb insuficiència renal (136,142).

Dades procedents d'estudis publicats semblen apuntar que aquest tipus de toxicitat no depèn del sexe del pacient però es desconeix si la durada del tractament o la dosi administrada pot estar relacionada una major freqüència o intensitat de la toxicitat (132,134).

En relació a la durada del tractament, les dades procedents dels estudis publicats són controvertides. Alguns autors opinen que no hi ha cap associació entre els dies de tractament de CFT i l'aparició de la toxicitat (134), mentre que d'altres com Bickford i col. consideren una durada de tractament > 9 dies com un factor de risc de presentar toxicitat biliar (136). Respecte a la dosi de CFT, alguns estudis publicats semblen apuntar al fet que dosis superiors podrien predisposar als pacients a desenvolupar aquests trastorns biliars (142) però no es disposa de cap estudi *in vivo* que hagi comparat la toxicitat en administrar diferents règims posològics d'aquesta cefalosporina.

Les mesures preventives per evitar la toxicitat biliar en tots els pacients que rebin CFT no són pràctiques ni cost-efectives (136).

Els fàrmacs que teòricament estarien indicats serien l'àcid ursodesoxicòlic i la colecistoquinina que estan sota investigació i, fins al moment, encara no es poden recomanar en la pràctica clínica diària (143).

En els pacients amb una patologia prèvia (que afecti a la vesícula biliar, tracte biliar, fetge o pàncrees) o en els que es sospiti de toxicitat biliar, seria recomanable realitzar un escàner d'ultrasons abdominal (136).

A més a més, en tot pacient i especialment els considerats de risc, com els pediàtrics, i que estiguin en tractament amb CFT, seria aconsellable monitoritzar els signes i símptomes clínics de còlic biliar i les dades analítiques indicatives de colecistitis, colangitis i pancreatitis.

En relació a la **toxicitat hepàtica** s'han descrit alteracions dels enzims hepàtics en aproximadament un 5% dels pacients (amb augments de AST i ALT del 3,1% i el 3,3% respectivament) i en un 7,7% dels pacients pediàtrics (132,140,144).

Es desconeix la causa i el mecanisme pel qual la CFT produeix augments dels valors de les transaminases independentment dels valors de la fosfatasa alcalina (FA) (136). Aquests tipus de toxicitat, que es manifesta amb elevacions lleus i transitòries dels enzims hepàtics, s'ha observat amb l'administració de moltes cefalosporines (91,144). Malgrat això, l'aparició de hepatotoxicitat és un fenomen infreqüent amb l'ús de cefalosporines i es considera que el mecanisme causant és probablement de tipus idiosincràtic (91).

Aquestes reaccions impredecibles podrien tenir una causa immunològica o metabòlica.

Malgrat això, la incidència d'aquest tipus de toxicitat en la CFT sembla ser lleugerament més elevada que l'observada amb l'ús d'altres cefalosporines ((144). L'aparició de la toxicitat no sembla relacionada amb l'edat dels pacients però sí amb la dosi administrada ja que s'ha observat una major incidència d'elevació dels enzims hepàtics en els pacients

que van rebre dosis més elevades (144). No obstant, cal especificar que no es disposa de cap estudi que hagin comparat la toxicitat hepàtica comparant diferents règims posològics de CFT.

Davant del desconeixement de si dosis superiors de CFT poden estar relacionades amb una incidència major de toxicitat biliar i/o hepàtica i tenint en compte que tampoc està clar l'evidència ni els criteris de selecció de la dosificació d'aquesta cefalosporina, seria recomanable desenvolupar estudis *in vivo* en els que s'analitzi la freqüència i la gravetat d'aquests efectes adversos en funció de la dosi administrada de CFT.

Paral·lelament, tot i que aquests efectes adversos no haurien de modificar les indicacions terapèutiques d'aquesta cefalosporina d'ampli espectre, en determinats pacients de risc seria recomanable monitoritzar aquest tipus de toxicitat.

1.12 Avaluació de la gravetat dels pacients amb pneumònia a l'ingrés

En el maneig de la PAC és de vital importància una avaluació prèvia de la gravetat per tal de decidir l'opció terapèutica més adequada (agent antimicrobià i via d'administració), la necessitat d'hospitalització del pacient, o pel contrari, la possibilitat de seguir tractament ambulatori, així com l'ingrés a la UCI.

No s'ha d'oblidar que la PAC es una patologia que pot presentar quadres clínics de gravetat molt variable, que van des de un quadre lleu fins a casos de xoc sèptic d'evolució fulminant. Aquest fet dificulta la presa de determinades decisions clíniques, com la de realitzar tractament ambulatori o determinar l'ingrés hospitalari.

El lloc de tractament determina, amb freqüència, l'exhaustivitat de l'avaluació diagnòstica, la via d'administració del tractament antibiòtic i la intensitat de l'observació clínica (145).

Sovint, els criteris que s'utilitzen són subjectius i es té una certa tendència a sobreestimar el risc de mort del pacients amb PAC i, en molts casos, es decideix hospitalitzar pacients amb PAC de baix risc (145).

Per altra banda, en determinades situacions que ho requereixin, els pacients poden no ésser ingressats en la UCI, la qual cosa pot comportar greus conseqüències pel malalt.

Per totes aquestes raons, l'any 1987 la BTS va especificar uns criteris clínics amb l'objectiu d'identificar els pacients de més alt risc de mort o de patir complicacions en el transcurs de la infecció (146). Aquests criteris es van obtenir a partir d'un estudi prospectiu realitzat en 453 pacients amb PAC que posteriorment va ser validat en 246 pacients hospitalitzats.

Segons la BTS es podia considerar com un pacient d'alt risc aquell que presentava com a mínim dos de les següents variables:

- FR > 30 respiracions per minut (rpm).
- Nitrogen ureic plasmàtic (NUP) >7mmol/L o 19,1 mg/dL.
- Pressió arterial diastòlica (PAD) < 60mmHg.

A més a més s'observà que aquests pacients presentaven un risc relatiu de mortalitat 21,1 vegades superior a la resta de pacients. Si, addicionalment, s'afegia un quart criteri, la confusió mental, el risc relatiu d'evolució fatal dels pacients amb dos dels 4 criteris esmentats augmentava a 36 (147,148).

Posteriorment, l'any 1993 la ATS va elaborar unes normatives sobre el maneig de la PAC en les que es definien els criteris que permetien definir una forma greu de PAC (149). Es van incloure nou criteris i la presència d'un d'ells ja permetia classificar la PAC com a greu. Posteriorment, diversos estudis van demostrar que en usar únicament una d'aquestes variables, entre el 65 i el 68% de tots els pacients admesos eren classificats com a pacients amb "pneumònia greu", fet que evidenciava que aquest mètode era molt sensible però poc específic (150,151).

Per aquest motiu, en un estudi més recent els 9 criteris es van diferenciar en cinc criteris "menors" que havien d'estar presents en el moment de l'ingrés i quatre de "majors" que podien estar presents a l'ingrés o posteriorment durant l'estada hospitalària (150). Aquests criteris es detallen a continuació

Criteris de gravetat de la PAC segons les Guies de la ATS

Criteris menors (a l'ingrés del pacient)

- FR \geq 30/min
- Insuficiència respiratòria greu (pressió arterial d'oxigen/fracció inspiratòria d'oxigen (PaO₂/FiO₂) <250).
- Afectació radiològica bilateral o multilobar
- PAS < 90mmHg
- PAD \leq 60mmHg

Criteris majors (a l'ingrés o durant l'estada hospitalària)

- Necessitat de ventilació mecànica
- Augment > 50% de la mida dels infiltrats radiològics a les 48 hores
- Ús de fàrmacs vasopressors > 4 hores o presència de xoc sèptic
- Fallo renal agut (diuresi < 80 ml en 4h o creatinina sèrica > 2 mg/dL en absència d'insuficiència renal crònica).

Tot i que són necessaris més estudis que ajudin a definir la PAC greu, les guies de pràctica clínica de la ATS del 2001 la defineixen com la presència de com a mínim dos del cinc criteris menors o un dels majors, amb un grau d'evidència II (147).

A nivell estatal, l'any 1997 la SEPAR va establir una sèrie de criteris que calia valorar a l'hora de decidir si un pacient amb PAC requeria d'ingrés hospitalari per al tractament de la PAC. Aquests criteris estaven relacionats amb variables demogràfiques, comorbiditats, variables clíniques, resposta al tractament antibiòtic o factors socials, entre d'altres (taula 9).

Taula 9.- Criteris d'ingrés hospitalari en pacients amb PAC de la SEPAR (12).

Edat avançada

Presència de comorbiditat

- MPOC
- Insuficiència cardíaca
- Cirrosi hepàtica
- Insuficiència renal crònica
- DM
- Enolisme
- Immunsupressió

Gravetat de la PAC

- Inestabilitat hemodinàmica
- Estupor o desorientació
- Taquipnea > 30 rpm
- $PaO_2/FiO_2 < 300$
- Fracàs renal agut
- Vessament pleural significatiu
- Leucopènia o leucocitosi greu
- Anèmia
- Hipoalbuminèmia
- Bacterièmia o afectació metastàsica

Falta de resposta a la teràpia antibiòtica empírica correcta

Cavitació pulmonar

Sospita d'aspiració

Presentació inicial molt greu

Dubtes de compliment terapèutic

- Motius socials
 - Motius psiquiàtrics
-

Tots aquests criteris que defineixen la gravetat de la PAC i la necessitat d'ingrés hospitalari han estat inclosos en les guies pel maneig de la PAC del adult que precisa ingrès a l'hospital publicades recentment per la SEIMCYUC, la SEIMC i la SEPAR (9).

Tal i com ja s'ha comentat anteriorment, la principal finalitat d'aquests criteris pronòstics de gravetat radica en orientar al clínic en la presa de decisions, sobretot en relació amb la necessitat d'hospitalització dels seus pacients. Cal destacar, però, que presenten importants limitacions. La principal és que algunes de les variables a considerar (clíniques, radiològiques o bioquímiques) s'han de recollir durant el transcurs de la malaltia, en un moment posterior a la presa de decisió d'hospitalització. A més a més, la pneumònia es un procés dinàmic i un pacient amb una PAC avaluada inicialment com a lleu i que no compleix criteris d'ingrés hospitalari o en UCI pot acabar evolucionant cap a una forma més greu, amb el risc associat que això comporta.

En conseqüència, el consens de la IDSA/ATS recomana una avaluació dinàmica al llarg de varies hores d'observació com a mètode més acurat que no pas uns criteris mesurats en un determinat moment de temps (21).

Per aquest motiu, alguns estudis més recents han anat dirigits a identificar la presència de determinats factors pronòstics que s'associïn a un risc precoç elevat de que la PAC evolucioni de manera desfavorable cap a una forma greu de la malaltia.

Fine et al, l'any 1990 van identificar cinc variables que permetien predir el deteriorament clínic dels pacients que havien iniciat el tractament de la PAC a nivell extrahospitalari. A més a més van observar que el risc de fracàs terapèutic augmentava de manera lineal a mesura que augmentaven el nombre de factors de risc (152). Per tant, els autors suggerien que calia ingressar a tots els pacients que presentessin més d'un dels factors esmentats a continuació:

Factors de risc de gravetat de la PAC (152)

- Edat >65 anys
- Presència de comorbiditat
- Temperatura (T^a) axil-lar > 38,3°C
- Immunosupressió (corticoides, immunosupressors)

- Agent etiològic*
 - Broncoaspiració
 - Pneumònia obstructiva

**S. pneumoniae, enterobacteris, P. aeruginosa, S. aureus*

En els darrers anys i en múltiples estudis, mitjançant diversos anàlisis multivariats s'han identificat més de 40 factors de risc pronòstics de mortalitat secundària a PAC.

En un metanàlisi realitzat en més de 30.000 pacients procedents de més de 127 estudis es van trobar 11 factors predictors independents de mort que són els següents (17):

- Sexe masculí
- Dolor pleural
- DM
- Malalties neurològiques
- Neoplàsia
- Hipotensió
- Taquipnea
- Hipotèmia
- Leucopènia
- Infiltrats multilobars
- Bacterièmia

En un altre estudi es va observar que la presència de dolor pleural era un factor protector. (153).

Tot i la identificació d'aquests factors pronòstics, cal dir que cap d'ells de manera aïllada és capaç de predir la defunció amb la suficient sensibilitat o especificitat, fet que ha fet necessari que s'hagi de recórrer a estudis multivariats que ofereixen la possibilitat d'obtenir factors de risc independents i de valor pronòstic (154).

En aquest sentit, s'han aplicat diversos models multivariats per intentar dissenyar models predictors de l'evolució o risc de la PAC que ajudin novament al clínic a prendre les decisions clíniques més apropiades. Els objectius d'aquestes escales pronòstic va dirigit a dos aspectes fonamentals en el maneig de la PAC: el primer és la identificació de pacients de baix risc de mort susceptibles de tractar-se ambulatoriament, i el segon el de reconèixer pacients d'alt risc de mort que cal que siguin ingressats (12).

Els primers models predictors que van aparèixer estaven basats en estudis retrospectius i incloïen variables de difícil disponibilitat per part del clínic a l'hora d'avaluar la gravetat dels pacients, i amb complexos càlculs. A més a més, inicialment l'aplicabilitat general d'aquests models estava limitada a avaluacions fetes en un sol estudi i no en validacions realitzades en poblacions independents de pacients (145).

L'any 1989, Fine et al. en un estudi multicèntric prospectiu van dissenyar un model predictor del pronòstic de la PAC a partir d'una cohort de derivació de 14.199 pacients. Aquest índex classificava els pacients en cinc classes de risc basant-se en 6 variables predictores de mortalitat com l'edat major de 65 anys, la presència de dolor pleural, alteració dels signes vitals, confusió mental, neoplàsia i pneumònia d'etiologia d'alt risc (155). En l'estudi de validació va resultar ser un model excel·lent en la classificació de pacients de baix risc.

Uns anys més tard, novament Fine et al. van desenvolupar el model "*Pneumonia Severity Index*" (PSI) (145). Aquest model va ser dissenyat amb la finalitat d'identificar acuradament els pacients amb PAC de baix risc de mortalitat als 30 dies posteriors al diagnòstic de la PAC i avaluar la capacitat de predicció d'altres variables clíniques. El seu desenvolupament es va realitzar en base a un model anterior de predicció de la mortalitat de la PAC als 60 dies, validat prèviament, sobre el que es van realitzar una sèrie de modificacions amb l'objectiu d'obtenir un model més fàcil d'usar i amb més rellevància clínica (156). Les modificacions van ser les següents: es va passar d'un temps

de seguiment dels pacients de 60 a 30 dies per tal d'augmentar la proporció de morts atribuïbles a la pneumònia, es van eliminar les dades de laboratori que no es sol·liciten habitualment com a variables predictores; determinats factors com la procedència d'una institució geriàtrica i la patologia renal i hepàtica es van incloure com a variables predictores; les variables predictores contínues o ordinals es van transformar en dicotòmiques i, en últim lloc, tots els termes d'interacció es van suprimir.

Un cop dissonyat, el model PSI va ser validat en més de 38.000 pacients ingressats i en 2.287 ambulatoris inclosos en l'estudi de cohorts anomenat PORT (*Pneumonia Patient Outcomes Research Team*).

El model PSI és un sistema de puntuació que inclou 20 variables clíniques: 3 demogràfiques, 5 relacionades amb les comorbilitats, 5 amb l'exploració física i 7 amb els resultats radiològics i de laboratori (annex 1). A cada variable se li assigna una puntuació i, en funció del total de punts obtinguts, s'estratifiquen els pacients en cinc grups de gravetat creixent. Les categories són les següents:

- **Classe de PSI de I, II, III:** Baix risc. Mortalitat < 2,8%. Es pot considerar el tractament ambulatori o l'ingrés de curta durada.
- **Classe de PSI IV:** mortalitat < 8,5%. Requereixen ingrés hospitalari.
- **Classe de PSI V:** mortalitat < 32%. Requereixen ingrés hospitalari.

El seu principal inconvenient és la dificultat a l'hora d'aplicar-lo en la pràctica clínica diària degut a l'elevat nombre de variables a valorar i els càlculs necessaris per a la seva obtenció. A més a més, és un mètode que un cop validat ha obtingut millors resultats en la identificació de pacients de baix risc, susceptibles de ser donats d'alta i tractar-se ambulatoriament, que no pas en aquells que pateixen pneumònia greu i requereixen hospitalització.

Adicionalment, i tal i com s'ha comentat anteriorment, s'ha de tenir en compte que pacients de baix risc, que podrien haver estat donats d'alta, poden patir un deteriorament en les primeres 24-72 hores posteriors a l'inici de la teràpia antibiòtica i acabar precisant ingress a la UCI. Estudis realitzats en pacients hospitalitzats han determinat que la mitjana de temps per assolir l'estabilitat clínica de la pneumònia és de tres dies i es correlaciona amb la gravetat inicial del quadre (157).

Un estudi que va avaluar el coneixement per part dels clínics del PSI en un hospital docent va demostrar que els metges menys experimentats eren més propensos a usar aquest model predictor i a seguir les guies de pràctica clínica que els metges amb més anys d'experiència (158).

En la actualitat, el PSI és un dels models pronòstics més utilitzats i es troba inclòs en les guies de pràctica clínica del maneig de la PAC de la IDSA/ATS que recomanen la seva utilitat per a la identificació de pacients candidats a realitzar tractament ambulatori (nivell I d'evidència)(21,147,159).

Segons la IDSA, la decisió d'hospitalització d'un pacient amb PAC ha de seguir una estratègia de tres passos: en primer lloc valorar l'existència d'alguna condició que comprometi la seguretat de l'atenció domiciliària; en segon lloc i, després de descartar el supòsit anterior, calcular la classe de PSI i, finalment, aplicar el propi judici clínic per a individualitzar la classe de risc del PSI (122).

El protocol de maneig de la PAC del nostre hospital recomana per a la valoració de la necessitat d'ingrés hospitalari dels pacients en primer lloc considerar la presència de contraindicacions del tractament domiciliari que són les següents:

- Insuficiència respiratòria
- Problemes socials
- Problemes psiquiàtrics
- Abús de tòxics

- Incapacitat de rebre tractament per via oral

En segon lloc i, després de descartar la presència d'algun d'aquests criteris, cal aplicar el model PSI per a valorar la possibilitat de realitzar tractament ambulatori.

Una alternativa per tal d'avaluar la gravetat dels pacients amb PAC és el mètode predictor proposat per la BTS, conegut com el BTS rule (BTSr), que fou modificat posteriorment per Neill i col. l'any 1996, obtenint el model modificat de la BTS (mBTS). Aquest nou model va obtenir una major sensibilitat a expenses d'una menor especificitat que el model original, el BTSr (148).

El model modificat es basa únicament en quatre variables fàcilment mesurables i té com a objectiu la identificació dels pacients amb PAC greu amb alt risc de mortalitat. Les quatre variables a avaluar són la confusió mental (basada en un test mental específic o la desorientació respecte persones, lloc o temps), la FR ≥ 30 rpm, PAD ≤ 60 mmHg i el NUP > 7 mmol/L. El model defineix com a PAC amb alt risc de mortalitat la presència de com a mínim dues de les quatre variables i ens permet predir la mortalitat dels pacients amb una sensibilitat i especificitat pròxima al 80%.

Tot i la seva senzillesa, aquest mètode presentava una limitació important. El fet de classificar els pacients únicament en dos grups (greus i no greus) feia que quedés exclosa la identificació dels pacients candidats a ser donats d'alta i ser tractats ambulatoriament (160).

En el 2001 Lim i Macfarlane van proposar el índex CURB, derivat dels 4 criteris de gravetat identificats en el model mBTS: "**Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate and Blood pressure**" (CURB), com a sistema d'estratificació dels pacients en classes de mortalitat creixent, una estratègia més útil que el model anterior que únicament permetia la classificació en pacients greus i no greus (161).

Posteriorment, l'any 2003 fou publicat un nou model predictiu, el CURB-65 (*"Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure and age \geq 65 years*), derivat del model proposat per la BTS en una cohort de 1068 pacients, amb la finalitat d'estratificar els adults hospitalitzats en funció del seu risc de mortalitat als 30 dies (162). Pel seu disseny es va aplicar un model estadístic univariats mitjançant un test de χ^2 entre totes les potencials variables predictores i la mortalitat als 30 dies i, posteriorment, les variables predictores independents es van identificar amb un anàlisi de regressió logística. Amb aquest anàlisi es van identificar dos nous factors, la albúmina sèrica <3 g/dL i l'edat > 65 anys, que estaven independentment associats amb la mortalitat als 30 dies. Cal remarcar que només l'edat es va incloure al model degut a que la albúmina no es troba disponible de manera rutinària en molts hospitals. En canvi, l'edat és senzilla de determinar i ha demostrat una forta associació amb el pronòstic de la pneumònia en molts d'altres estudis d'avaluació de la gravetat (155).

El resultat final va ser un nou model, el CURB-65 (que va rebre aquest nom perquè la variable edat prenia una valor positiu si era major de 65 anys), que va incloure 5 variables predictores amb una puntuació de 1 punt cadascuna (annex 2). Aquest model, a diferència dels seus predecessors com el BTS o el mBTS, permetia classificar els pacients en 3 grups de mortalitat creixent que són el que s'exposen a continuació:

Taula 10.-Mortalitat segons les classes del model CURB-65

Puntuació total obtinguda	Risc de mortalitat associada
CURB-65 0 i 1	Baix 1,5%
CURB-65 2	Moderat 9,2%
CURB-65 3, 4 i 5	Alt 22%

En les cohorts de derivació i validació del model, la mortalitat als 30 dies entre els pacients amb puntuació de 0, 1 i 2 fou de 0,7%; 2,1% i 9,2% respectivament, mentre que la mortalitat en presència de puntuacions de 3, 4 i 5 fou molt superior del 14,5%; 40% i 57% respectivament.

La sensibilitat i l'especificitat d'aquest nou model és similar a la del PSI index i presenta l'avantatge de proporcionar una més àmplia varietat de valors de sensibilitats per a una mateixa especificitat (162). D'aquesta manera ens permet estratificar els pacients a l'ingrés en tres opcions de maneig de la PAC:

- **Pacients amb CURB-65 0 i 1:** susceptibles de tractament ambulatori.
- **Pacients amb CURB-65 = 2 :** cal valorar la necessitat de l'ingrés hospitalari.
- **Pacients CURB-65 >2:** compleixen criteris de la BTS de PAC greu. Requereixen tractament hospitalari. Valorar l'ingrés a la UCI en pacients amb CURB-65 de 4 o 5.

Cal tenir en compte, però, que els desitjos dels pacients o la situació social pot influir de manera important en la decisió d'hospitalització de cada individu.

Tal i com s'ha comentat anteriorment, el CURB-65 (igual que el PSI) presenta com a limitació que no té en compte factors com la situació social, la capacitat del pacient de prendre medicació oral, l'estat funcional previ o les comorbiditats que poden decidir la necessitat d'hospitalització d'un pacient de baix risc (163).

Aquest nou model va ser validat en una cohort de 821 pacients obtenint-se resultats satisfactoris. El seu atractiu radica en la senzillesa del seu càlcul i de la seva aplicació ja que les variables a considerar, a diferència de les PSI, són fàcils d'obtenir i, amb excepció de la NUP, fins i tot podrien obtenir-se en centres sanitaris d'atenció primària. A més a més, una versió simplificada (CRB-65) que no requereix de la mesura del NUP podria ser adequat a l'hora de prendre decisions a nivell d'atenció primària (164).

La probabilitat de mort per cada valor d'aquesta escala, amb un puntuació total de 4 punts, és la següent:

- **Puntuació 0** : mortalitat 1,2%
- **Puntuació 1-2**: mortalitat 8,5%
- **Puntuació 3-4**: mortalitat 31%

Les guies de pràctica clínica de la BTS del 2004 estableixen que els pacients amb CURB-65 < 2 podrien ser susceptibles de ser tractats a nivell ambulatori.

Les guies de la IDSA/ATS recomanen l'ús del model CURB-65 per a la identificació de pacients candidats a ser tractats ambulatoriament (nivell I d'evidència) (21).

Paral·lelament als models PSI i CURB-65, es disposa d'altres models predictors com és el recentment aparegut model SOAR proposat per Myint i col. per a l'avaluació de la gravetat de la PAC (165). Aquests autors van desenvolupar un estudi compilatori de dos estudis prospectius observacionals de cohorts del qual en van derivar un nou model, que incloïa 4 criteris, per a l'avaluació de la gravetat en pacients d'edat avançada. Els criteris inclosos foren la pressió arterial sistòlica, l'oxigenació (mesurada per la variable PaO_2/FiO_2), l'edat i la FR ("*Systolic blood pressure, Oxygenation, Age and Respiratory rate*": **SOAR**). La mortalitat associada a les diverses puntuacions del model fou la següent:

Puntuació total SOAR	Mortalitat observada (% pacients)
0	0%
1	7,5%
2	19,0%
3	30,0%
4	100,0%

En escollir com a punt de tall del model ≥ 2 , la sensibilitat i especificitat obtinguda pel model foren del 81% (58,1-94,6) i del 59,3% (49,6-68,4) respectivament i el valor predictiu

positiu (VPP) i negatiu (VPN) del 27% (16,6-39,7) i 94,4% (86,2-98,4) respectivament. Els autors proposen aquests nous criteris com a una eina alternativa per a una millor identificació de la CAP greu en pacients d'edat avançada, tot i que en comparar-lo amb els criteris de la BTS, no va demostrar millorar la capacitat predictora de mortalitat.

El principal potencial avantatge del model radicaria en el fet que exclou les variables d'urea plasmàtica i la presència de confusió mental, ja que podrien ser confusores degut a es troben elevades en un gran nombre de pacients geriàtrics.

En la mateixa línia, España i col. van desenvolupar i validar un nou model predictor per a la identificació de pacients amb PAC greu, el qual van comparar amb altres models existents com el PSI, el CURB-65 i el model modificat de la ATS (ATSm) (166). La derivació del model es va realitzar en un total de 1.057 pacients i la validació en dues cohorts de 719 i 1121 pacients procedents de dues poblacions diferents. A l'anàlisi multivariat es van identificar 8 factors predictius independents correlacionats amb la gravetat de la pneumònia que foren: pH arterial <7,3; PAS < 90mmHg; FR >30 rpm; confusió mental; NUP > 30mg/dl; pressió arterial d'oxigen (PaO₂) < 54mmHg o PaO₂/FiO₂ < 250mmHg, edat ≥ 80 anys i afectació pulmonar multifobar o bilateral.

A cadascuna de les variables se'ls hi va assignar una puntuació que va permetre classificar els pacients en 5 categories de risc de presentar una PAC greu.

El model obtingut va mostrar un alt poder discriminatori (AUC de 0,92) superior al dels models ATSm, CURB-65 i PSI. Els avantatges d'aquest nou model obtingut serien en primer lloc que permetria la selecció dels pacients amb risc de desenvolupar una pneumònia greu en les primeres 24h de l'ingrés i en segon lloc la simplicitat en la obtenció i la interpretació de les seves 8 variables.

En el cas concret de la pneumònia bacterièmica es disposa d'un model anomenat "**Pitt bacterièmia**", un model que ha estat validat en un total de 10 estudis observacionals de bacterièmics.

Un altre model predictor específic de pneumònia, tot i que no de PAC sinó PAV, és el "*Clinical Pulmonary Infection Score*" (CPIS). Aquest model fou descrit per Pugin i col. com una eina útil pel diagnòstic de PAV i incloïa les 6 variables següents (167):

1. T^a corporal
2. Recompte de leucòcits totals i de les bandes.
3. Característiques de les secrecions traqueals (purulentes o no) i volum de l'aspirat traqueal.
4. Examen microscòpic (TG) i resultats dels cultius semi-quantitatius de les secrecions bronquials.
5. Pressió arterial d'oxigen/fracció inspiratòria d'oxigen (PaO₂/FiO₂).
6. Rx Tx.

La puntuació del model obtingut podia oscil·lar entre 0-12 i, en la derivació del model, un valor del CPIS > 6 punts es va associar a un alta probabilitat de presentar pneumònia amb una sensibilitat del 93% i una especificitat del 100%. No obstant, l'estudi de derivació del CPIS va mostrar certes limitacions com el fet que només s'incloguessin un total de 28 pacients i que el test de referència usat per detectar una infecció pulmonar, no ha estat estat posteriorment ben acceptat.

Posteriorment, Singh i col. van usar un model modificat del CPIS que consistia en un algoritme de maneig clínic amb l'objectiu de reduir un ús innecessari d'antibiòtics en pacients amb sospita de PAV (168). En la seva sèrie de pacients la obtenció d'un valor mantingut de CPIS < 6, basal i al tercer dia de tractament, va permetre suspendre el tractament antibiòtic de manera segura.

No obstant, el valor diagnòstic d'aquest model encara no està del tot confirmat (169).

En aquest sentit, un estudi prospectiu de 79 episodis de sospita de PAV va analitzar la exactitud del CPIS en el diagnòstic de la pneumònia obtenint una pobre exactitud

diagnòstica que, això sí, va millorar en incorporar els resultats de la TG de les secrecions respiratòries al càlcul del model (169).

Un altre experiència és la de Schurink i col. que van comparar la capacitat diagnòstica del CPIS amb els resultats del cultius quantitius del fluid del rentat broncoalveolar en 99 pacients consecutius amb sospita de PAV i van observar que el model obtenia una baixa sensibilitat i especificitat i estava associat a una considerable variabilitat entre observadors (170).

En conclusió, les dades procedents d'estudis publicats a favor del model CPIS encara són contradictòries i no permeten definir amb claredat la utilitat real d'aquesta escala pronòstica en la PAV.

A part dels models predictors específics dels pacients amb PAC, en els darrers 10 anys han anat apareixent models més generals d'estimació de la gravetat i predicció de l'evolució i la mortalitat hospitalària. La majoria d'ells van ser dissenyats per a ser aplicats en pacients crítics, però han estat aplicats en pacients no crítics en estudis posteriors.

Un dels més usats és el "*Mortality Probability Model*" (MPM-II) dissenyat l'any 1993 per Lemeshow i els seus col·laboradors (171). És un model que es va obtenir de la fusió de dos models anteriors, el MPM-0 i el MPM-24. El MPM-0 incloïa 15 variables fàcils d'obtenir en el moment de l'ingrés i va demostrar una bona correlació amb el risc de mortalitat. El MPM-24 incloïa cinc de les variables anteriors obtingudes en el moment de l'ingrés juntament amb 8 de noves i fou dissenyat per a ser aplicat en pacients que es mantenien ingressats en la UCI durant un mínim de 24 hores.

El nou model, el MPM-II, consta de 15 variables entre les que s'inclouen dades clíniques, analítiques i radiològiques dels pacients (annex 3). Cada variable té assignada un determinat coeficient que permet obtenir una puntuació total la qual, mitjançant uns càlculs, ens permet predir la probabilitat de mort del pacient.

Aquest model va ser validat en un ampli estudi desenvolupat en les UCI de 139 hospitals procedents de 12 països diferents i va demostrar una excel·lent correlació en la predicció de la mortalitat hospitalària entre els pacients tant d'una UCI mèdica com quirúrgica (171).

De totes maneres, el seu ús no ha estat validat en determinats subgrups de pacients crítics, com els oncològics o els séptics. Fins a l'actualitat aquest model tampoc ha estat validat per a ser aplicat en pacients no crítics. Per aquest motiu el MPM-II es va incloure a l'estudi, amb l'objectiu d'avaluar la seva capacitat predictora de mortalitat en pacients amb PAC i no crítics.

Altres estudis, tot i que són pocs, han usat el model general "*modified Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*" o APACHE-II per a mesurar la gravetat dels pacients amb PAC. És el cas de Tamm i col. que van classificar la gravetat dels pacients inclosos en la seva sèrie mitjançant el model específic PSI i, addicionalment, amb el model general APACHE-II (172). Lamentablement aquests autors no van comparar la capacitat predictora d'aquests dos models pronòstics.

En canvi, si es disposa d'un estudi recent que ha comparat la capacitat predictora de la mortalitat als 30 dies de l'APACHE-II respecte el CURB-65 i el CRB-65, però en pacients amb pneumònia per SARM. Cal considerar que, en aquest estudi, fou el model general APACHE-II el que obtingué la millor capacitat predictora (173).

Està clar que és necessari disposar d'una eina o model predictor que ens permeti avaluar la gravetat de la PAC i orientar al clínic en la presa de decisions però, fins a l'actualitat, no hi cap acord sobre quin seria el millor mètode a utilitzar (160).

Les guies de consens de la IDSA/ATS publicades recentment recomanen l'ús tant del CURB-65 com del PSI per a identificar pacients amb PAC que siguin candidats a rebre tractament ambulatori (nivell I evidència) (21).

Malgrat això, no especifiquen quin dels dos model és superior a l'altre, degut a la manca d'assaigs clínics randomitzats amb altres criteris alternatius d'hospitalització (21).

De tot això es desprèn la necessitat de conèixer quin d'aquests models predictors de gravetat i mortalitat és el que realment permet predir, de manera més acurada i exacte, l'evolució dels pacients amb PAC dins el nostre àmbit hospitalari.

Marcadors bioquímics en l'avaluació de la gravetat de la PAC

Proteïna C reactiva (PCr)

Les infeccions bacterianes greus amb manifestacions sistèmiques s'han associat amb nivells elevats de PCr i alguns estudis han descrit els nivells d'aquesta proteïna com un predictor de gravetat de la sepsis, de l'eficàcia antimicrobiana i de la mortalitat hospitalària (174).

Un estudi va avaluar el valor pronòstic de la cinètica de la pro-calcitonina i la PCr en els resultats clínics de la PAV i va observar que la reducció dels nivells d'ambdós biomarcadors eren un bon predictors de la supervivència dels pacients (174).

Pro-calcitonina (PCT)

La PCT és un marcador que s'ha relacionat amb infeccions sistèmiques greus. En diversos estudis s'ha demostrat una correlació entre els seus nivells plasmàtics i la gravetat de la infecció, l'evolució clínica i la mortalitat (175,176).

En un estudi que va avaluar la seva utilitat com a predictor de l'etiologia de la PAC i el pronòstic en funció de la gravetat inicial, es va observar que els nivells de PCT eren significativament més elevats en els pacients de classes de PSI més elevades (III-V) (175). A més a més, entre els pacients amb un valor baix de PSI (I-II) aquest marcador podria tenir un cert valor predictor de l'etiologia de la PAC ja que es va detectar una major freqüència de nivells elevats entre els pacients amb pneumònia d'etiologia bacteriana.

Per tant, aquest marcador sembla que podrà ésser de gran valor en la predicció de la gravetat i pronòstic dels pacients amb PAC, tot i que s'haurà de confirmar en futurs estudis.

Pèptid natriurètic pro-atrial i pro-vasopressina

El pèptid natriurètic pro-atrial i la pro-vasopressina són dos possible nous biomarcadors que poden ser útils en l'avaluació de la gravetat de la PAC. En un estudi realitzat en un total de 589 pacients es va observar que els seus nivells eren significativament menors en els pacients supervivents, i que aquests es correlacionaven amb la gravetat de la PAC mesurada amb el model GRB-65 (177).

De la mateixa manera, l'estudi prospectiu observacional de Masià i col. va demostrar que aquests dos marcadors podien ser útils en la predicció del pronòstic de la PAC (178).

Cortisol total i lliure

Els nivells elevats de cortisol presenten un valor pronòstic en la sepsis i diversos estudis han demostrat una correlació positiva entre el cortisol total plasmàtic i la gravetat d'una patologia crítica i el seu risc de mortalitat (179). Malgrat això, encara es desconeix el valor pronòstic d'aquest marcador. En un assaig clínic que va pretendre avaluar el valor predictiu del cortisol total i lliure en la PAC es va observar que els nivells de cortisol eren predictors de la gravetat i del pronòstic d'aquesta patologia amb una exactitud comparable a la del model PSI (179). En l'anàlisi univariat, el cortisol total i lliure, juntament amb el PSI van resultar ser predictors de mortalitat.

Estat antioxidant total (EAT)

Un desequilibri dels nivell d'oxidants/antioxidants a l'organisme produeix dany cel·lular i trastorns fisiopatològics, els quals s'han descrit en diverses malalties pulmonars incloent

la pneumònia. Addicionalment, un augment de l'estrès oxidatiu plasmàtic s'ha observat en pacients amb aquesta patologia (180).

Malgrat això, el paper dels antioxidants plasmàtics encara no està del tot clar.

Un estudi recent va avaluar l'EAT plasmàtic, mesurat amb un mètode colorimètric, en pacients amb PAC i la probable correlació amb la gravetat de la infecció, mesurada amb el model predictor del PSI (180). Els resultats que van obtenir foren que els pacients amb PAC presentaven nivells reduïts d'EAT, fet que suggeria l'existència d'estrès oxidatiu (tot i que aquest marcador no va mostrar correlació amb el valor del PSI a l'ingrés) i que els augments en l'EAT semblaven estar influenciats per la gravetat de la pneumònia avaluada per diversos paràmetres clínics i analítics.

1.13 La febre en la PAC

Definició de la febre

La febre o resposta febril és una reacció fisiològica complexa en front la presència d'una patologia. En aquesta reacció es troben implicats una cascada mediada per citoquines, la generació de reactants de fase aguda així com l'activació de nombrosos sistemes immunològics, fisiològics i endocrins (181).

En el context clínic, la febre es defineix com un augment de la T^a corporal per sobre del valor normal i que està mediada per pirògens.

No obstant, i després de molts anys d'investigació clínica, encara no es disposa d'una definició de la febre que sigui generalment acceptada (182). Nombrosos articles l'han definida simplement com una elevació de la T^a corporal. A més a més, el nivell d'elevació de la T^a que permet establir el diagnòstic de febre varia àmpliament en els diversos articles publicats (182).

Alguns autors han descrit que es considera com una T^a corporal normal un valor de 37,0°C, amb una variació circadiana que oscil·la entre 0,5°C i 1°C (183,184).

La SEPAR considera com a afebril una T^a corporal inferior a 37,8 °C (12) i les guies de consens IDSA/ATS consideren que una T^a ≤37,8 és un criteri d'estabilitat clínica (21).

Per altra banda, cal considerar que la T^a corporal presenta una elevada variabilitat interindividual i s'han descrit múltiples factors que poden influir en la seva determinació i, en conseqüència, esbiaixar el diagnòstic de febre (181). Alguns d'ells són:

- **El sexe:** les dones presenten un augment de la T^a corporal durant l'ovulació de 0,5°C.
- **El ritme circadiari:** la T^a, de la mateixa manera que d'altres variables fisiològiques, presenta un ritme circadiari que es troba lligat al cicle de son-vigília. Així, la T^a arriba al seu valor màxim al vespre-nit i al seu valor mínim a primera hora del matí.
- **Trastorns neuropsiquiàtrics** com la depressió crònica
- **Altres:** exercici físic, la digestió, algunes comorbiditats com la insuficiència renal crònica, el xoc i la inflamació local en el lloc on es mesura la T^a.

Un aspecte important a destacar és el fet que la T^a s'hauria de mesurar sempre a nivell rectal per evitar l'error associat a una respiració bucal ràpida.

La febre en la pneumònia

La febre és uns dels símptomes més freqüents en la clínica de la PAC. Dades publicades en estudis descriuen una incidència de febre en el 65-90% dels pacients amb pneumònia (4). Aquesta pot ésser de caràcter constant, remitent o en forma de pics febrils que apareixen periòdicament. De totes maneres, cal destacar el fet que els diferents patrons de presentació clínica de la febre no són útils a l'hora d'establir el diagnòstic de la pneumònia.

La febre és una de les variables o paràmetres utilitzats per a mesurar la gravetat, el risc i el pronòstic dels pacients amb PAC. Així, la febre s'utilitza com a marcador clínic per a determinar l'estabilitat clínica de la infecció i, a més a més, es troba inclosa en diversos models predictors de gravetat, com per exemple el PSI.

El temps fins a la resolució de la febre en els pacients amb PAC és d'aproximadament 2,5 dies, tal i com van descriure Lehtomaki i col. en el seu estudi (185).

La febre en pacients d'edat avançada

La febre no es presenta amb la mateixa intensitat entre els pacients d'edat avançada. A més a més, alguns estudis publicats han observat que l'augment de la T^a corporal és menys freqüent en aquest grup de pacients.

Tot i això, alguns treballs publicats més recentment no han aconseguit demostrar la presència de temperatures (T^{es}) més baixes en individus d'edat avançada, ja fossin subjectes sans, com pacients amb PAC (19,186).

Tenint en compte que una gran proporció de pacients amb PAC presenten una edat avançada i considerant que la febre és un marcador utilitzat per avaluar l'evolució de la PAC, seria interessant avaluar les diferències de T^a corporal en funció de l'edat dels pacients amb PAC.

JUSTIFICACIÓ DELS OBJECTIUS DE L'ESTUDI

3.-JUSTIFICACIÓ DELS OBJECTIUS DE L'ESTUDI

La PAC és una de les patologies infeccioses de més elevada mortalitat que s'associa a un elevat cost sanitari. Malgrat que en els últims anys s'han produït avenços en el coneixement de l'etiologia, el diagnòstic, el pronòstic i l'evolució i, a més a més, han aparegut noves alternatives terapèutiques encara hi ha determinats aspectes per aclarir en relació al maneig clínic d'aquesta patologia tan complexa. La present tesi s'ha desenvolupat amb l'objectiu d'aclarir alguns dels aspectes importants en el maneig de la PAC que, actualment, encara generen controvèrsia. A continuació s'exposen alguns d'aquests aspectes controvertits que han servit de base per a definir els diferents objectius de la tesi:

Primer objectiu

Comparació de la capacitat predictora de diversos models en la predicció de la mortalitat hospitalària als 30 dies

En el maneig de la PAC és de vital importància una avaluació prèvia de la gravetat per tal de decidir l'opció terapèutica més adequada (agent antimicrobià i via d'administració), la necessitat d'hospitalització del pacient, o pel contrari, la possibilitat de seguir tractament ambulatori, així com la necessitat d'ingrés a la UCI.

En els últims anys, han aparegut diversos models específics de la PAC predictors de l'evolució o el pronòstic que pretenen ser eines que ajudin al clínic a prendre les decisions clíniques més apropiades, tant en la identificació de pacients de baix risc de mort susceptibles de tractar-se ambulatoriament com de pacients d'alt risc de mort que requereixen d'ingrés hospitalari (12). Entre els models específics de PAC més utilitzats en l'actualitat es troben el PSI, de Fine i col., i el CURB-65, derivat del model original de la BTS. Paral·lelament, s'han dissenyat models més generals o inespecífics d'estimació de la gravetat i predicció de l'evolució i la mortalitat hospitalària, essent un dels més usats MPM-II, de Lemeshow i col. (171).

Fins a l'actualitat, no hi cap acord sobre quin seria el millor model específic de PAC a utilitzar (160) i les societats científiques no especifiquen quin model és superior a l'altre degut a la manca d'assaigs clínics randomitzats amb altres criteris alternatius d'hospitalització (21).

Adicionalment, alguns autors opinen que l'elevada freqüència de la PAC pot complicar l'aplicació de models específics de gravetat de la pneumònia a tots els pacients i que, possiblement l'ús de models més generals facilitaria l'activitat clínica diària (160).

De tot això es desprèn la necessitat de conèixer quin d'aquests models predictors de gravetat i mortalitat permet predir de manera més acurada el risc de mortalitat dels pacients amb PAC dins el nostre àmbit hospitalari.

Per aquesta raó, un dels objectius d'aquesta tesi ha estat el de comparar els dos principals models predictors de gravetat i mortalitat ja validats en la PAC, el PSI i el CURB-65, juntament amb el MPM-II, un model que es pot considerar un marcador inespecífic de mortalitat, en la predicció de la mortalitat hospitalària als 30 dies dels pacients hospitalitzats amb PAC.

Segon i tercer objectiu

Comparació de la capacitat predictora dels dos models específics de la PAC, el PSI i el CURB-65, en la predicció de variables com l'estada hospitalària o el reingrés hospitalari.

La majoria dels estudis que han validat l'aplicació dels models específics predictors de la gravetat de la PAC s'han basat en la predicció de la variable de la mortalitat hospitalària. Malauradament, es disposa de menys evidència sobre la capacitat predictora d'aquests models d'altres variables d'evolució clínica de la PAC com l'estada hospitalària o la necessitat de reingrés hospitalari.

No obstant, està clar que aquests models predictors poden desenvolupar un rol important en la investigació i en el desenvolupament de processos de millora de la qualitat del maneig de la PAC. A més a més, permeten comparar grups de pacients i analitzar si les

variables d'evolució clínica són les esperades i comparables entre pacients amb característiques i gravetat similars (187).

Per tant, seria interessant desenvolupar nous estudis que avaluin la utilitat i la capacitat d'aquests models de predir variables relacionades amb la resolució i l'evolució clínica de la pneumònia diferents de la mortalitat, com poden ser la durada de l'estada hospitalària, o el reingrés hospitalari.

El segon i tercer objectiu d'aquesta tesi ha estat el d'avaluar i comparar la capacitat predictora dels dos models específics de la PAC, el PSI i el CURB-65, d'altres variables d'evolució clínica de la PAC com la durada de l'estada hospitalària o la necessitat d'un reingrés hospitalari.

Quart i cinquè objectiu

Anàlisi dels factors de risc de mortalitat dels pacients amb PAC

Tot i els avenços en el maneig i tractament de la PAC, aquesta continua essent una de les patologies infeccioses de més elevada mortalitat. En aquest sentit, s'han publicat nombrosos estudis dirigits a identificar la presència de determinats factors pronòstics que s'associïn a un risc elevat de mortalitat. Aquests poden ser factors propis del pacient o relacionats amb el procés de maneig clínic de la patologia (16).

S'han identificat més de 40 factors de risc diferents en funció del tipus d'estudi i de la població estudiada, fet que evidencia la necessitat de conèixer els factors de risc independents de mortalitat dels pacients amb PAC del nostre hospital i en la població de la nostra àrea.

El quart i cinquè objectiu de la tesi han estat el de comparar les característiques diferencials a l'ingrés (demogràfiques, clíniques, analítiques i microbiològiques) i d'evolució clínica entre els pacients amb defunció durant l'ingrés hospitalari i els que van sobreviure, i la subseqüent determinació dels factors pronòstics de mortalitat mitjançant la creació d'un model predictor.

Sisè i setè objectiu

Avaluació i comparació de la dosificació de CFT

En concordança amb les guies de pràctica clínica nacionals i internacionals, el protocol de tractament de la PAC del nostre hospital recomana l'administració d'una cefalosporina de 3^a generació, preferentment CFT a dosis de 1-2g/dia, associada a un macròlid, com a tractament dels pacients hospitalitzats no crítics amb PAC.

El dubte apareix a l'hora de seleccionar la dosi de CFT, ja que encara no estan ben definits els criteris de selecció de la dosificació d'aquesta cefalosporina. Tot i que sembla ser que els pacients amb PAC de major gravetat, com els crítics o els casos d'aïllaments de pneumococs resistents, es podrien beneficiar de la dosi major, de 2g/dia, de CFT, no es disposa de criteris clars que defineixin les situacions clíniques en les que caldria administrar dosis superiors a 1g/dia d'aquesta cefalosporina. La majoria d'estudis publicats que han estudiat diverses dosificacions de la CFT són estudis *in vitro* de tipus PK/PD que, a més a més, han obtingut resultats discordants. Segons el nostre coneixement, no es disposa d'estudis *in vivo* que hagin avaluat el benefici d'un règim de dosificació més agressiu en el tractament de pacients hospitalitzats no crítics amb PAC. Per aquest motiu, seria molt recomanable analitzar en primer lloc quins són els criteris en els que es basa el clínic a l'hora de seleccionar una determinada dosificació de CFT i, en segon lloc, quines són les diferències en l'evolució clínica dels pacients comparant les dues dosificacions.

El sisè objectiu de la tesi ha estat determinar les diferències en les característiques demogràfiques, clíniques i de gravetat, estimada a partir dels models específics PSI i CURB-65, a l'ingrés entre els pacients tractats amb 1g respecte els tractats amb 2g de CFT. El setè objectiu ha estat determinar les característiques diferencials d'evolució clínica entre els pacients tractats amb 1g respecte els tractats amb 2g de CFT amb l'objectiu d'avaluar la superioritat de l'eficàcia d'una dosificació respecte l'altra.

Vuitè i novè objectiu

Avaluació de l'administració d'un tractament antibiòtic precoç

Nombrosos estudis han demostrat la necessitat d'administrar el tractament antibiòtic de manera precoç per a la correcta resolució i un bon pronòstic de la PAC.

Les guies de la SEPAR recomanen iniciar el tractament abans de transcorregudes 4 hores des del diagnòstic ((12). Igualment, les societats científiques internacionals inicialment van recomanar que l'administració de la primera dosi d'antibiòtic es realitzés durant les vuit primeres hores d'ingrés hospitalari, basant-se en els resultats d'estudis retrospectius que havien demostrat una millora de la supervivència en els pacients que iniciaven el tractament antibiòtic de manera precoç (69,70).

Contràriament, en els últims anys han aparegut noves experiències que han posat en dubte els potencials avantatges de l'administració tan precoç del tractament antibiòtic basant-se en el fet que la intenció d'administrar un tractament de manera tan precoç pot comportar un augment dels diagnòstics erronis de la PAC i, en conseqüència, un ús inadequat dels antimicrobians.

De tot això se'n desprèn la necessitat de reavaluar els possibles beneficis clínics d'una administració tan precoç del tractament antibiòtic, així com de determinar quins són els factors que influeixen en la decisió del clínic d'administrar la primera dosi de manera precoç o tardana.

El vuitè i novè objectiu de la tesi han estat determinar la possible influència dels factors demogràfics, clínics i de gravetat, estimada amb els models PSI i CURB-65, en l'administració precoç (usant com a punt de tall un període de temps $\leq 4h$ o $> 4h$ des del moment de l'ingrés) de la primera dosi del tractament antibiòtic empíric inicial dels

pacients amb PAC i avaluar si l'inici precoç d'aquest tractament antibiòtic es va relacionar amb una millor evolució clínica de la pneumònia.

Desè objectiu

Avaluació dels dies de simptomatologia prèvia dels pacients a domicili abans de l'ingrés

Tot i que estudis publicats han observat una associació entre un inici precoç del tractament antibiòtic i una correcta resolució de la pneumònia, cal tenir en compte que la precocitat de l'administració s'ha avaluat prenent el moment de l'ingrés com a punt de referència. Això implica que no s'han considerat els dies o les hores de simptomatologia prèvia de la pneumònia que hagin pogut presentar els pacients al domicili abans de ser hospitalitzats, una variable que, segons el nostre coneixement, no ha estat avaluada en cap estudi i que podria tenir una influència en la gravetat a l'ingrés dels pacients amb PAC així com en la seva evolució clínica.

Per aquest motiu, el desè objectiu de la tesi ha estat determinar les diferències en la gravetat a l'ingrés, mesurada pels models PSI i CURB-65, en funció de la durada de la simptomatologia respiratòria prèvia a l'ingrés i avaluar si aquesta variable podia influir en l'evolució clínica dels pacients amb PAC.

Onzè objectiu

Anàlisi de la T^a a l'ingrés i del temps de resolució de la febre

La febre és un símptoma freqüent i clàssic de la presentació clínica de la PAC, així com de qualsevol patologia infecciosa. La variació en la T^a corporal s'ha inclòs com un criteri per avaluar l'estabilitat clínica, la gravetat o el pronòstic dels pacients amb pneumònia. Dades publicades en estudis descriuen una incidència de febre en el 65-90% dels pacients adults amb pneumònia (4). Alguns estudis han descrit que l'augment de la T^a

corporal no es presenta amb la mateixa intensitat entre els pacients d'edat avançada o que apareix amb menys freqüència.

Malgrat la importància de la Tª corporal com a factor pronòstic, novament són limitats els estudis publicats que hagin analitzat les característiques de la febre (factors que l'influeixen o l'evolució en el temps) en els pacients amb PAC.

Per aquest motiu s'ha considerat interessant desenvolupar l'onzè i últim objectiu de la tesi que ha consistit en realitzar un anàlisi descriptiu de la Tª corporal a l'ingrés i del temps de resolució de la febre dels pacients. Es van avaluar, per una banda, les diferències en funció de la gravetat dels pacients, estimada pel PSI i CURB-65 i, per l'altra, les diferències entre els pacients d'edat avançada respecte els més joves.

OBJECTIUS O HIPÒTESIS DEL TREBALL

4.-OBJECTIUS O HIPÒTESIS DEL TREBALL

A continuació es detallen els objectius plantejats en aquesta tesi en el seu ordre cronològic i classificats segons la seva temàtica.

Comparació de la capacitat predictora de diferents models predictors de diverses variables clíniques

4.1- El primer objectiu de la tesi fou estimar i comparar la capacitat predictora de dos dels models predictors de gravetat que s'usen habitualment en el maneig de la PAC, el PSI i el CURB-65, i del model general MPM-II, de la mortalitat hospitalària als 30 dies de l'ingrés dels pacients amb PAC.

4.2- El segon objectiu va consistir en estimar i comparar la capacitat predictora dels dos models específics de la PAC, el PSI i el CURB-65, d'altres variables d'evolució clínica de la PAC com la durada de l'estada hospitalària.

4.3- El tercer objectiu va consistir en estimar i comparar la capacitat predictora dels dos models específics de la PAC, el PSI i el CURB-65, d'altres variables d'evolució clínica de la PAC com la necessitat d'un reingrés hospitalari.

Factors de risc de mortalitat hospitalària dels pacients amb PAC

4.4- El quart objectiu va consistir en comparar les característiques diferencials a l'ingrés (demogràfiques, clíniques, de gravetat, analítiques i microbiològiques) i d'evolució clínica entre els pacients amb defunció durant l'ingrés hospitalari respecte els que van sobreviure.

4.5- El cinquè objectiu va consistir en determinar els factors de risc independents de mortalitat hospitalària dels pacients amb PAC mitjançant la creació d'un model predictor.

Selecció de la dosificació del tractament antibiòtic

4.6- El sisè objectiu fou determinar les diferències en les característiques a l'ingrés (demogràfiques, clíniques i de gravetat, estimada mitjançant el PSI i el CURB-65, analítiques i microbiològiques) entre els pacients tractats amb 1g respecte els tractats amb 2g de CFT.

4.7- El setè objectiu fou determinar les característiques diferencials d'evolució clínica entre els pacients que van rebre 1g respecte els que van rebre 2g de CFT amb l'objectiu d'avaluar la superioritat de l'eficàcia d'una dosificació respecte l'altra.

Administració precoç del tractament antibiòtic

4.8- El vuitè objectiu fou determinar els factors demogràfics, clínics i de gravetat, estimada pels models PSI i CURB-65, dels pacients a l'ingrés que han pogut influir en l'administració del tractament antibiòtic empíric de manera precoç.

4.9- El novè objectiu fou determinar els possibles beneficis en l'evolució clínica dels pacients de l'administració precoç de la primera dosi del tractament antibiòtic empíric inicial

Durada de la simptomatologia respiratòria prèvia a l'ingrés

4.9- El desè objectiu fou determinar les diferències en la gravetat a l'ingrés, mesurada pels models PSI i CURB-65, en funció de la durada de la simptomatologia respiratòria prèvia a l'ingrés, i avaluar la possible influència d'aquesta variable en l'evolució clínica dels pacients amb PAC.

Anàlisi descriptiu de la febre i el temps de resolució:

4.11- L'onze objectiu fou determinar la possible influència de factors com l'edat i la gravetat dels pacients a l'ingrés en la presència de febre i en el seu temps de resolució.

Es van avaluar les següents hipòtesis:

- Diferències en la Tª a l'ingrés i el temps de resolució de la febre en relació a la gravetat a l'ingrés, estimada mitjançant els models PSI i CURB-65.
- Diferències en la Tª a l'ingrés i la seva evolució durant la primera setmana d'ingrés en funció de l'edat dels pacients prenent com a punt de tall una edat < 65 anys respecte \geq de 65 anys.

MATERIAL I MÈTODES

4.- MATERIAL I MÈTODES

4.1 Protocol de l'estudi

Àmbit de realització de l'estudi

L'estudi es va desenvolupar a l'Hospital del Mar, un hospital universitari de tercer nivell que consta de 450 llits, 18 dels quals són per a malalts crítics. L'hospital és centre de referència per una àrea d'influència d'uns 295.400 habitants, aproximadament.

El període d'inclusió dels pacients va estar comprès entre juny del 2004 i febrer del 2005.

Disseny de l'estudi

Es va dissenyar un estudi prospectiu observacional en el que es van incloure consecutivament tots els pacients diagnosticats de PAC i que varen ser tractats amb el protocol de tractament de la PAC aprovat al nostre hospital (cefalosporina de 3^a generació, CFT, associada a un macròlid, l'AZT, durant els primers 3-5 dies).

Criteris d'inclusió dels pacients

Es van incloure consecutivament tots els pacients adults (majors de 18 anys) amb diagnòstic confirmat de PAC i tractats amb CFT associada a AZT.

Criteris d'exclusió

Es van excloure tots els pacients pediàtrics, immunodeprimits, amb diagnòstic de *Legionelosi* i tots els pacients que havien rebut tractament antibiòtic previ durant més d'un dia. Addicionalment, es van excloure tots els pacients amb sospita diagnòstica inicial de PAC que no fou confirmada posteriorment, tots els pacients que van rebre com a tractament inicial un antibiòtic concomitant a l'associació de CFT+AZT i aquells pacients que van requerir ingrés directe a la UCI, ja que van requerir d'una teràpia antibiòtica inicial més agressiva.



Diagnòstic de la PAC

Només es van incloure tots els pacients amb diagnòstic confirmat de PAC com a criteri d'ingrés hospitalari. El diagnòstic de la PAC es va realitzar en base a la presència de signes i símptomes respiratoris (tos seca o productiva, dolor pleural, dispnea, febre i presència d'alteracions en els sons a l'auscultació) juntament amb l'observació d'un nou infiltrat en la RxTx.

Procés de selecció i recollida dels pacients

La selecció dels pacients es va realitzar durant el procés de transcripció de les ordres mèdiques que es realitza diàriament al Servei de Farmàcia del nostre hospital. Aquest procés consisteix en la transcripció i validació a diari de les pautes mèdiques mitjançant una aplicació informàtica global de l'hospital. El programa, que es va dissenyar i implantar al nostre servei a l'any 1985, permet un ràpid i fàcil accés a les dades demogràfiques, clíniques i microbiològiques de tots els pacients ingressats a l'hospital.

El procés d'identificació i selecció dels pacients s'iniciava amb l'edició a diari d'un llistat de tots els pacients de l'hospital que, en aquell moment, estaven amb tractament amb GFT.

Posteriorment, es seleccionaven els possibles pacients amb PAC i el diagnòstic es confirmava prospectivament amb la recollida de dades de la història clínica del pacient a la planta mèdica o al servei d'urgències. Finalment, s'excloïen tots aquells pacients que no complien els criteris d'inclusió esmentats anteriorment.

4.2 Dades recollides

Diàriament, a la planta mèdica o al servei d'urgències, es van recollir prospectivament totes les dades clíniques de cada pacient a partir de la història clínica, procedents tant del informes mèdics com de les gràfiques d'infermeria. Les dades es registraven en el full de

recollida de dades de cada pacient (annex 4). Les dades microbiològiques, analítiques i del tractament farmacològic s'obtenien directament a través del programa informàtic integrat des del Servei de Farmàcia.

Les dades recollides van ser les següents:

4.1 Demogràfiques: nombre total de pacients diagnosticats de PAC, total de pacients inclosos i exclosos, edat, sexe, procedència de residència geriàtrica, existència d'un ingrés previ i/o un reingrés i historial d'abús de tabac o alcohol.

Es va considerar com a ingrés previ o reingrés una admissió hospitalària que s'hagués produït en el període de un mes anterior o posterior a l'ingrés de la PAC.

4.2 Clíniques a l'ingrés: diagnòstic a l'ingrés, tipus de PAC (afectació monolobar o multilobar), nombre de pacients sense comorbiditats, amb una, dues o més comorbiditats i tipus de comorbiditat. Les comorbiditats es varen classificar en 5 categories: DM, patologia cardiovascular, renal, cerebrovascular, hepatobiliar, neoplàsia i MPOC.

4.3 Classificació de la gravetat dels pacients a l'ingrés: tots els pacients inclosos es van classificar en el moment de l'ingrés mitjançant els tres models predictors de gravetat: PSI, CURB-65 i MPM-II. En el càlcul d'aquests models, els valors de les variables no disponibles es van considerar com a valors normals. Aquesta estratègia s'usa freqüentment en l'aplicació clínica dels models pronòstics i és un reflex de la metodologia usada en la derivació i la validació del model del PSI (155).

4.4 Característiques de la PAC a l'ingrés

4.4.1 Simptomatologia dels pacients a l'ingrés: nombre de dies amb símptomes respiratoris previs a l'ingrés, T³ corporal axil·lar, FR, presència de crepitants, sibilàncies, roncs, dispnea, tos i expectoració, dolor pleural, hemoptisi, vessament pleural i confusió mental.

Totes aquestes dades van ser recollides en l'anamnesi clínica inicial i només es varen poder obtenir si havien estat registrades en la història clínica del pacient i, per aquest motiu, no van estar disponibles en la totalitat dels pacients inclosos a l'estudi.

Segons la variable de dies de símptomes respiratoris previs, els pacients es van classificar en dos grups: aquells que havien presentat ≤ 5 dies de símptomes previs respecte aquells que havien presentat > 5 dies.

La valoració de la variable de confusió mental es va realitzar en base als criteris utilitzats en el càlcul del model PSI. Així, es va considerar com un estat de confusió mental la presència de desorientació respecte al temps, espai o persones, que no fos crònica, i l'estupor o coma.

4.4.2 Dades clíniques i analítiques a l'ingrés

- **Gasomètriques:** pressió arterial de O_2 (PaO_2) i de CO_2 ($PaCO_2$), saturació basal O_2 ($SatBO_2\%$), pH arterial i bicarbonat arterial.
- **Hemodinàmiques:** freqüència cardíaca (FC), FR, PAS i PAD.
- **Bioquímiques (sèriques):** glucèmies i paràmetres de funció renal (urea i creatinina sèriques).
- **Hematològiques:** Hemoglobina, hematòcrit, leucòcits totals, neutròfils totals i % neutròfils.

4.5 Dades de l'evolució de la PAC durant l'ingrés i del seu maneig : estada hospitalària, necessitat d'ingrés a la UCI, durada dels símptomes respiratoris o temps de defervescència, dies d'oxigenoteràpia, dies de normalització de la T^a o temps de resolució de la febre, i nombre total de radiografies realitzades al llarg de l'ingrés. Addicionalment, es va recollir els valors diaris de T^a durant la primera setmana de l'ingrés hospitalari.

En tots els casos es va registrar el valor més elevat de T^a corporal d'entre totes les determinacions diàries.

Es va considerar que un pacient estava afebril davant la presència d'una Tª corporal < 37,8°C, d'acord amb l'establert en les guies de la SEPAR (12).

La variable de dies totals de símptomes respiratoris o temps de defervescència es va recollir a partir de les dades clíniques registrades en les anotacions al curs clínic del metge responsable. Es va considerar que s'havia assolit la resolució total de la simptomatologia quan el pacient no presentava cap símptoma respiratori (tos, expectoració, dispnea, dolor pleural o alteracions en l'auscultació) i així estava registrat en el curs clínic del pacient.

4.6 Dades del tractament antibiòtic de la PAC: dosi i via d'administració de CFT, durada del tractament antibiòtic amb CFT, temps (en hores) des del moment de l'ingrés fins al moment de l'administració de la primera dosi d'antibiòtic, dosi i via d'administració de la AZT, durada del tractament amb AZT, pacients amb teràpia seqüencial i pacients amb un tractament antibiòtic posterior a la CFT.

En funció del temps transcorregut entre l'hora d'ingrés i l'administració de la primera dosi d'antibiòtic en el servei d'urgències, els pacients es van classificar en aquells que havien rebut una administració precoç, considerada com un temps ≤ 4 hores o administració tardana (> 4 hores). En el grup de pacients que van rebre l'antibiòtic de manera tardana, es van excloure com a valors extrems per a la realització de les mitjanes de diferències horàries els temps superiors a 48 hores, que és el temps mig que normalment està un pacient en el servei d'urgències de l'hospital.

Es va considerar com a teràpia seqüencial el pas del tractament antibiòtic amb CFT per via parenteral endovenosa a la via intramuscular (IM) o a un altre antibiòtic d'espectre similar per via oral (per exemple, amoxicilina-clavulànic), així com el pas de AZT de via endovenosa a oral.

Els pacients que van ser sotmesos a un canvi de tractament a un segon antibiòtic es van classificar en aquells que van requerir un augment de l'espectre antimicrobià (esglaonament terapèutic), els que se'ls hi va prescriure un antibiòtic d'igual espectre i aquells que els va ser prescrit un antibiòtic d'espectre més reduït (desesglaonament terapèutic).

4.7 Dades microbiològiques de la PAC: nombre de pacients amb algun cultiu positiu, nombre de pacients amb cultiu positiu d'origen respiratori, mitjana de cultius positius per pacient i nombre de pacients amb cultius positius segons el seu tipus (esput, hemocultiu, broncoaspirat (BAS), líquid pleural, frotis de faringe, orina i ferida), nombre total de pacients amb aïllaments de microorganismes gram positius i negatius, i nombre de pacients amb aïllaments de cada microorganisme.

En aquells casos en els que un mateix microorganisme va ser aïllat en un hemocultiu i en un altre tipus de cultiu i aquest presentava el mateix antibiograma, només se'l va considerar com un únic aïllament.

Respecte a l'agent etiològic més freqüent en la PAC, *S. pneumoniae*, es van recollir el total de pacients amb aïllament del pneumococ, aïllament en esput, bacterièmia, nombre de pacients amb determinació de l'antigen pneumocòccic en orina i el seu resultat.

4.8 Descripció de la mortalitat crua: mortalitat crua als 30 dies, mortalitat hospitalària durant l'ingrés i mortalitat durant els 6 mesos posteriors a l'alta hospitalària.

Es van calcular les proporcions de pacients amb defunció als 30 dies i als 6 mesos en funció de les diferents classes de gravetat del PSI i del CURB-65. Respecte al MPM-II, es van calcular la mitjanes del MPM-II entre els pacients amb defunció als 30 dies i als 6 mesos posteriors al seu ingrès.

4.3 Anàlisi estadística

Estadístics descriptius

Com a estadístics descriptius, es van calcular les freqüències absolutes i relatives per a les variables categòriques, les mitjanes i els intervals de confiança per a les variables quantitatives contínues, i les medianes i els seus rangs per a les variables quantitatives ordinals.

En els contrastes de variables quantitatives de dos mostres independents es va utilitzar la prova estadística de "t" de Student per a les variables amb distribució normal, o la prova no paramètrica de "U" de Mann-Whitney per a les variables amb una distribució no normal. Per a variables dicotòmiques, es van calcular les proporcions a través de les taules de contingència i, a nivell estadístic es va utilitzar el test de χ^2 i el test exacte de Fischer.

En els contrastes de variables quantitatives de més de dos mostres independents es va utilitzar la prova estadística de la ANOVA per a variables amb distribució normal, que és una extensió de la prova de "t" de student per a dos mostres, i la prova de H de Kruskal-Wallis, un anàleg paramètric de l'anàlisi de la varianza, per a les variables no normals.

Es va considerar un valor de $p < 0.05$ com a estadísticament significatiu. En el tractament estadístic de les dades es va utilitzar l'aplicació estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versió 12.0 per a Windows instal·lada a l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona.

Estimació i comparació de la capacitat predictora dels tres models: PSI, CURB-65 i MPM-II.

Determinació del poder discriminatori mitjançant corbes "Receiver Operating Characteristic" (ROC)

L'estimació de la capacitat de discriminació dels tres model predictors es va realitzar mitjançant la construcció de la corba ROC, una eina estadística que permet visualitzar la capacitat diagnòstica del model a l'hora de distingir entre els pacients amb una determinada característica i els que no la presenten (en aquest cas entre vius i morts; amb una estada superior o no a la mitjana, amb reingrés hospitalari o no). La corba ens permet determinar, per a tots els diferents punts de tall del model, la probabilitat que predigui correctament un valor positiu, és a dir, per exemple, una defunció.

Per a la seva obtenció es representen les diferents sensibilitats de cada valor individual de tall en front al valor corresponent de: 1-especificitat. El model ideal hauria de tenir una sensibilitat i una especificitat del 100% que correspondria al punt situat a l'extrem esquerre de la gràfica. Una mesura global de la capacitat discriminatòria del test es va obtenir calculant la corresponent àrea sota la corba (AUC) de la corba ROC. El valor pot oscil·lar entre 0 i 1. Un valor de AUC superior a 0,8 es considera com a molt bo, valors entre 0,6-0,8 acceptables i valors inferiors a 0,6 pobres.

Sensibilitat, especificitat i raó de versemblança positiva

Un cop obtinguda la AUC, es va calcular la sensibilitat i la especificitat del model en la predicció de la variable analitzada utilitzant cada valor individual de cada model predictor (PSI, CURB-65 i MPM-II) com a possible punt de tall, amb l'objectiu d'escollir el punt de tall amb la millor capacitat diagnòstica.

La sensibilitat es defineix com la probabilitat que un pacient que mori, en el cas que es predigui la mortalitat, presenti un valor individual del model que sigui superior a un determinat punt de tall ("test positiu").

La especificitat es defineix com la probabilitat que un pacient supervivent presenti un valor individual del model que sigui inferior a un determinat punt de tall ("test negatiu").

Un cop escollits els punts de tall de cada model que presentaven els valors de sensibilitat i d'especificitat més elevades, és a dir, amb una exactitud més bona, es va calcular la raó de versemblança o "*likelihood ratio*" per a positius (LR+) i es van comparar els valors obtinguts dels tres models.

La LR+ és un concepte que relaciona en una sola mesura les dues variables (sensibilitat i especificitat) i representa una manera més d'avaluar l'exactitud de la prova diagnòstica o del model predictor. El seu valor significa el nombre de vegades que és més probable que un pacient que presenti la característica a predir, en aquest cas un pacient mort, obtingui un valor del model positiu, és a dir, igual o superior que el punt de tall escollit, que no pas un pacient sense aquella característica, és a dir, un pacient que sobrevisqui.

Paral·lelament es va avaluar el comportament dels models predictors de la mortalitat en la nostra mostra poblacional mitjançant el càlcul del VPP i el VPN. El VPP es defineix com la probabilitat condicional que un individu presenti una determinada característica, en aquest cas per exemple la defunció, si ha obtingut un valor positiu del model, és a dir, un valor igual o superior al punt de tall escollit. El VPN és la probabilitat condicional que un individu no presenti aquesta característica si ha donat negatiu en la prova, és a dir, si ha obtingut un valor per sota del punt de tall escollit.

Determinació de la calibració del model mitjançant la Bondat de l'ajust del model o "Goodness-of-fit".

La calibració d'un model o bondat de l'ajust es defineix com l'exactitud de les prediccions de risc fetes per aquell model, en aquest cas, per exemple, la predicció de la mortalitat hospitalària als 30 dies. Es una prova necessària i complementària a les corbes ROC en l'avaluació d'un model predictor ja que les corbes ROC no són suficients per a poder assegurar que un model és bon predictor (171).

La seva avaluació es realitza amb el test de Goodness-of-fit que utilitza com a estadístic el test χ^2 o test Hosmer Lemeshow, que determina el grau de concordança entre les freqüències de mortalitat estimades o predites pel model i les freqüències de mortalitat observades, entre els diferents classes o intervals d'aquest. En aquesta prova estadística, un valor de p elevat o no significatiu ens indica que no hi ha discrepància entre l'estat observat (ja sigui la defunció, la prolongació de l'estada hospitalària o el reingrés) i la predita pel model (162).

Classificació de la mortalitat segons el tres models

Paral·lelament, en els models que classifiquen els pacients en classes o grups de gravetat, com el PSI i el CURB-65, es van calcular les proporcions de pacients que van presentar una mortalitat hospitalària als 30 dies i als 6 mesos per a cada classe del model. Es va realitzar un anàlisi de la distribució de les freqüències entre les diferents classes de gravetat mitjançant un test de χ^2 .

En el cas del MPM-II es van calcular la mitjanes del seus valors dels pacients amb defunció als 30 dies i als 6 mesos posteriors al seu ingrés.

Anàlisi de regressió logística binomial per a la determinació dels factors de risc de mortalitat hospitalària

La regressió logística binomial és un model de regressió que permet predir la presència o absència d'una característica o resultats (en aquest cas la mortalitat hospitalària) segons quins siguin els valors d'un conjunt de variables predictorres.

Es tracta d'un model similar a un model de regressió lineal però adaptat per a models en els que la variable dependent és dicotòmica. Aquest model permet obtenir una funció d'un/s paràmetres que, mitjançant uns coeficients, permeten investigar la relació amb aquesta variable dependent. Els coeficients de regressió logística s'usen per estimar la raó de odds o "Odds Ratio" (OR) de cada variable independent del model.

En aquest cas en concret, es van identificar les variables dels pacients amb PAC que estaven independentment relacionades amb la mortalitat hospitalària o també anomenats factors independents predictors de mortalitat a través dels valors de OR i els seus intervals de confiança del 95% (IC95%).

En un pas previ a l'anàlisi de regressió, es va realitzar un anàlisi univariat per tal d'identificar les possibles variables pronòstic que podrien estar relacionades amb la predicció de la mortalitat per tal d'incloure-les al model. D'aquesta manera es va realitzar un estudi observacional de casos i controls dels pacients de la sèrie. Es van considerar com a casos els pacients amb defunció hospitalària i controls els que van sobreviure.

Posteriorment es van comparar les característiques diferencials (demogràfiques, clíniques a l'ingrés i d'evolució clínica) entre ambdós grups.

Les variables que van presentar diferències estadísticament significatives entre els dos grups o una tendència ($p < 0,15$), juntament amb les variables que, per coneixements teòrics o empírics, es va considerar que podien estar relacionades amb la mortalitat es van usar per a construir el model. Les variables independentment associades amb la mortalitat però amb un elevat nombre de valors perduts, no es van incloure a l'anàlisi multivariat. La selecció de les variables del model es va realitzar mitjançant un anàlisi multivariat i es va utilitzar com a mètode un model de regressió saturat. Un cop introduïdes totes les covariables del model es van anar exclouent seqüencialment les que no presentaven significació estadística i l'exclusió de les quals no feia variar substancialment la raó de versemblança (o "likelihood ratio") del model ni els coeficients β de la resta de covariables (que la variació fos $< 15\%$).

La magnitud de l'associació entre les variables explicatòries del model i la mortalitat hospitalària es va mesurar mitjançant els OR i els seus corresponents intervals de confiança (IC95%).

Validació de la bondat d'ajust del model

La bondat de l'ajust es va analitzar mitjançant la prova de Hosmer-Lemeshow . Tots els contrastos van ser bilaterals i es va considerar com a estadísticament significatiu un valor de $p > 0,05$.

Validació de la capacitat de discriminació del model predictor mitjançant la AUC de la corba ROC

Un cop dissenyat el model, es va determinar la seva capacitat discriminatòria entre vius i supervivents mitjançant una corba ROC. Per a la seva realització es va crear una nova variable de probabilitat, amb un valor d'entre 0 i 1, que representava la probabilitat de mortalitat de cada cas de la sèrie en funció dels valors individuals de les variables incloses al model. Aquesta nova variable és la que es va incloure com a variable de contrast en la corba ROC. La AUC de la corba i la seva significació estadística ens va determinar la capacitat discriminatòria del model entre vius i supervivents.

Estudi de la funció de supervivència del temps de defervescència de la PAC (considerat com els dies de símptomes respiratoris) mitjançant les corbes de Kaplan-Meyer

L'anàlisi de la supervivència estudia una variable resposta definida com el període de temps que triga a succeir un determinat succés ja sigui beneficiós (com la curació o l'alta hospitalària) o perjudicial com la defunció o l'aparició d'un efecte advers. En general, a qualsevol temps d'interès se l'anomena **temps de supervivència** tot i que no representi el temps fins a la mort, ja que, inicialment, aquesta tècnica estadística es va dissenyar per analitzar la supervivència dels pacients oncològics.

En el nostre anàlisi, la variable temps d'interès fou el temps de defervescència considerat com el temps fins a la resolució dels símptomes de la pneumònia durant l'ingrés hospitalari.

L'anàlisi de la supervivència permet fer el seguiment de cada pacient durant un determinat període de temps i recollir l'interval de temps que transcorre entre el succés (estat simptomàtic en el nostre cas) i el succés final (estat asimptomàtic).

Aquest anàlisi presenta una característica que el diferencia clarament de la resta d'anàlisis estadístics i consisteix en que alguns individus experimenten el succés final mentre que d'altres no, fet que fa que el temps de supervivència dels que no l'han experimentat sigui desconegut.

La probabilitat de supervivència es pot estimar de manera no paramètrica basant-se en els temps d'observació usant el mètode de Kaplan-Meier. Aquest mètode actualitza l'estimació de la funció de supervivència en cada moment en el que apareix el succés, és a dir, calcula la proporció de successos que s'observen en aquell dia.

La corba de supervivència és una representació de la probabilitat de supervivència acumulada en front el temps i és una eina que de manera molt visual i gràfica permet resumir les dades i estimar-ne clarament la mitjana del temps que triga en aparèixer el succés (188). Els diferents punts de la corba es calculen usant el concepte de probabilitat condicional de sobreviure que, en estadística, es calcula gràcies a una llei multiplicativa de les probabilitats. Al llarg dels temps van sortint de l'estudi els pacients que presenten el succés que, en el nostre cas, serien aquells que ja estan asimptomàtics, i els casos en els que finalitza l'observació per altres causes anomenats casos incomplets.

Tot i que la taxa de supervivència calculada en la mostra per a cada instant individual és una estimació poc exacte del valor real, el producte final de moltes taxes constitueix una estimació bastant precisa de la corba de supervivència.

Comparació de corbes de supervivència del temps de defervescència entre el grup de pacients amb un total de dies de símptomes previs abans de l'ingrés ≤ 5 respecte els de > 5 dies. Prova no paramètrica o prova del logaritme del rang o log-rank²

La prova paramètrica de log-rank² és la més àmpliament utilitzada per a comparar dos o més corbes de supervivència (188). En el nostre cas, les corbes comparades pertanyen a dos grups de pacients: els que en el moment de l'ingrés van presentar un total de dies de símptomes previs ≤ 5 respecte els de > 5 dies. Aquest mètode calcula per a cada temps el nombre de successos terminals que s'esperarà assumint que no hi ha diferències entre ambdós grups. S'obté un valor final que es pot comparar mitjançant una distribució de χ^2 i permet obtenir un valor de p per valorar l'existència de diferències estadísticament significatives entre les dues corbes.

Comparació de corbes de supervivència del temps de resolució de la febre entre els pacients amb PAC d'alt risc respecte els de baix risc segons el PSI, i entre els pacients amb PAC greu respecte els de PAC no greu segons el CURB-65

La comparació de les corbes de supervivència del temps de resolució de la febre es va realitzar novament amb la prova paramètrica de log-rank².