



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

6.4 i 6.5- Quart i cinquè objectiu

Comparació de 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.

Determinació dels factors de risc de mortalitat hospitalària dels PAC mitjançant la creació d'un model predictor de mortalitat.

Segons els resultats obtinguts en la nostra sèrie, el grup de pacients amb defunció presentaven una edat major i una major proporció de casos amb insuficiència renal com a comorbiditat. En relació a les característiques clíniques a l'ingrés, la única variable diferencial fou l'estat de confusió mental, molt més freqüent en els pacients amb defunció.

Adicionalment, respecte a l'evolució clínica, els pacients amb defunció varen presentar una major freqüència d'admissions a la UCI, una durada més llarga de la simptomatologia respiratòria i dels dies d'oxigenoteràpia que els supervivents. No obstant, no es van observar diferències significatives en la durada de l'estada hospitalària entre ambdós grups.

Mentre que la durada del tractament antibiòtic fou similar, l'aplicació de la teràpia seqüencial fou més freqüent en el grup de supervivents i, en canvi, la necessitat d'esglaonament terapèutic fou més freqüent en el grup amb defunció.

En relació a les característiques microbiològiques, no es van observar diferències en cap de les variables estudiades.

Tampoc es van observar diferències en el grup amb defunció respecte el grup de supervivents en cap de les següents variables, que s'han identificat com a factors predictors de la mortalitat hospitalària dels pacients amb PAC en altres experiències: FR ≥ 30 rpm; $T^a < 36^{\circ}\text{C}$; $T^a < 37^{\circ}\text{C}$; $T^a > 38,5^{\circ}\text{C}$; dies normalització de la $T^a > 3$ dies; FC > 110 bpm; PAS $< 90\text{mmHg}$; PAD $< 60\text{mmHg}$; PaO₂ $< 60\text{mmHg}$; pH arterial $< 7,35$; satBO₂

< 90%; leucopènia ($< 4 \times 10^3$ cèl/mcl); leucocitosi ($> 11 \times 10^3$ cèl/mcl) i creatinina sèrica $> 1,5$ mg/dl.

En l'anàlisi multivariat, únicament es van identificar l'edat i l'estat de confusió mental com a factors independents predictors de mortalitat. Malgrat que les variables d'ingrés a la UCI i d'esglaonament terapèutic també foren significatives, finalment no es van incloure en el model definitiu degut al reduït nombre de pacients de la sèrie que presentaven un resultat positiu d'aquestes variables (únicament 2 casos i 9 casos, respectivament). En conseqüència, s'obtenien uns IC95% dels corresponents OR altíssims i poc creïbles, resultats que no es podien extrapolar a la globalitat de la sèrie.

Segons el model obtingut, els pacients amb una edat superior als 80 anys presentaren un risc de mortalitat hospitalària 3,49 vegades superior (IC 95%: 1,13-10,74) que els d'edats ≤ 80 anys. De la mateixa manera, els pacients amb una estat mental confús o alterat en el moment de l'ingrés hospitalari presentaren un risc de mortalitat hospitalària 7,8 vegades superior (IC 95%: 2,53-24,01) que els d'estat mental orientat.

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 adreçats a identificar la presència de determinats factors pronòstics que s'associïn a un risc elevat de mortalitat.

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 identificar un total d'11 factors predictors independents de mortalitat que foren els següents: sexe masculí, dolor pleural, DM, malalties neurològiques, neoplàsia, hipotensió, taquipnea, hipotèrmia, leucopènia, presència d'infiltrats multilobars i la presència de bacterièmia (17).

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

Comparant els resultats d'aquests estudis amb els nostres, cal destacar que cap dels factors anteriorment citat es va identificar com a factor pronòstic de la mortalitat en la nostra sèrie de pacients.

Els diferents factors de risc identificats es poden classificar en factors del propi pacient, factors del procés assistencial, factors del propi motge, i altres(16).

A la vegada, els factors de risc dels pacients amb PAC que s'han identificat es poden classificar en **factors subjacents**, que són els que presenta el pacient abans d'adquirir la pneumònia, **factors basals**, que són les dades disponibles en el moment de l'avaluació del quadre clínic o en les primeres 24h, i **factors de progressió de la patologia o evolutius**, que es relacionen amb la progressió de la patologia (227).

L'edat i les patologies concomitants prèvies són dels factors subjacents més freqüentment associats amb una evolució fatal de la pneumònia (9). Un estudi retrospectiu que analitzà retrospectivament més de 40.000 hospitalitzacions per PAC demostrà que la gravetat a l'ingrés i les comorbiditats eren els predictors més acurats de la mortalitat (228).

En la nostra sèrie, l'edat es va identificar com a factor pronòstic de mortalitat però no, en canvi, la presència de comorbiditats. Cal recordar que tot i que la insuficiència renal es va associar a un major risc de mortalitat en els nostres pacients en l'anàlisi univariat, aquesta significança es va perdre en realitzar l'anàlisi multivariat.

No obstant, d'altres estudis s'han obtingut resultats contraposats i no han identificat ni l'edat (229), ni la presència de comorbiditats (9), com a factors independentment associats a un mal pronòstic dels pacients amb PAC

Altres experiències han identificat determinats factors relacionats amb l'estil de vida, com l'alcoholisme que s'ha correlacionat amb un increment de més de 5 vegades de probabilitat de mort (230), o el tabaquisme, que es va identificar com el factor de risc més important per l'aparició de la malaltia pneumocòccica invasiva (231).

Contràriament, en la nostra sèrie cap d'aquests dos factors va estar correlacionat amb una major risc de mortalitat.

Altres factors subjacents que s'han relacionat amb una evolució adversa de la pneumònia són el tractament antibiòtic inadequat o instaurat de manera tardana (9). De fet, Menéndez i col. van identificar en el seu estudi que els pacients amb fracàs del tractament empíric inicial presentaven un risc 11 vegades superior de mortalitat (48).

La influència de l'administració precoç o tardana en els pacients de la nostra sèrie està analitzada amb més profunditat en els objectius vuitè i novè d'aquesta tesi i serà comentada posteriorment. En relació als efectes del tipus de tractament, en la nostra sèrie la necessitat d'esglaonament terapèutic es va correlacionar independentment amb la mortalitat, fet que es podria considerar com un tractament antibiòtic empíric inadequat. No obstant, aquesta variable es va extreure finalment del model degut al reduït nombre de pacients de la sèrie que presentaven aquesta característica.

Entre els **factores basals**, els que s'han relacionat més estretament amb un mal pronòstic són les anomalies dels signes vitals, com la $FR \geq 30$ rpm, la hipotensió sistòlica o diastòlica, la confusió mental, una puntuació de l'APACHE II a l'ingrés > 15 o un SAPS > 12 (9). Les variables analítiques més significatives es troben la leucopènia, la limfopènia, un NUP elevat, un valor de lactatdeshidrogenasa (LDH) > 260 U/L i la hipoalbuminèmia (9). Els nostres resultats només coincideixen en la identificació de l'estat de confusió mental, ja que la resta de variables analitzades no van mostrar correlació. No obstant, cal remarcar que la limfopènia, la hipoalbuminèmia i la LDH no van ser analitzades per manca de dades analítiques disponibles.

Per altra banda, s'han descrit altres factors de risc com l'afectació radiològica multilobar (17,224,229) o la presència de bacterièmia, independentment del patògen causal (9).

Contràriament, en la nostra sèrie cap d'aquests factors va estar independentment relacionat amb un risc de mortalitat. No obstant, la presència de casos de bacterièmia de la nostra sèrie fou superior en el grup de pacient amb defunció (15%) que en el de supervivents (6,1%), tot i que les diferències no foren significatives, probablement pel limitat tamany de la mostra.

De fet, la influència de la bacterièmia tampoc sembla estar clara ja que altres experiències com la recent publicada de Bordón i col. no van correlacionar la presència de bacterièmia, tot i que només era pneumocòccica, amb un major risc de mortalitat dels pacients amb PAC (68).

Entre els factors evolutius de pronòstic advers caldria destacar la necessitat de ventilació mecànica, el xoc sèptic, el fracàs renal agut o una ràpida extensió de l'afectació radiològica (9). Malauradament, en la nostra sèrie la influència alguns d'aquests factors no han pogut ser valorats ja que només es van incloure a l'estudi els pacients amb PAC no crítics.

Per altra banda, també s'han identificat factors relacionats amb el maneig clínic de la pneumònia, ja siguin relacionats amb el procés assistencial o amb el propi metge (16). Així, alguns estudis han correlacionat l'admissió a hospitals més grans amb un augment de la mortalitat, tot i que probablement això es degui a la major complexitat, en quant a comorbiditat i gravetat, dels pacients ingressats en aquests centres hospitalaris (232).

Contràriament, el fet que l'assistència dels pacients es realitzés per part de metges amb un major volum de pacients amb PAC a l'any s'ha identificat com un factor protector de mortalitat (228).

Una qüestió important a considerar és el fet que cap d'aquests factors pronòstics de manera aïllada és capaç de predir la defunció amb la suficient sensibilitat o especificitat, fet que implica la necessitat de recórrer a estudis multivariats que ofereixen la possibilitat d'obtenir factors de risc independents i de valor pronòstic (154), tal i com s'ha realitzat en la nostra sèrie.

Per altra banda, destaca l'elevada diversitat dels factors identificats en tots aquests estudis, que es podria explicar pel fet que aquestes experiències han inclòs períodes de temps d'estudi, poblacions i hospitals diferents, fet que pot esbiaixar la comparació dels resultats obtinguts. Ara bé, cal tenir en compte la importància addicional de la identificació repetida de determinats factors pronòstics en diversos estudis.

Analitzant els nostres resultats, en els que únicament l'edat i un estat de confusió mental s'han identificat com a factors pronòstics independents de mortalitat, cal remarcar que ambdues variables han estat identificades molt freqüentment com a tals en la majoria d'estudis publicats.

A més a més, cal destacar que tant l'estat de confusió mental com l'edat es troben incloses en els dos models predictors específics de PAC, el PSI i el CURB-65, en els que la seva presència té un pes important en la puntuació total obtinguda i, en conseqüència, en la classificació de la gravetat i el risc de mortalitat de la pneumònia.

L'estudi multicèntric prospectiu de Fine i col., que posteriorment serviria de base pel disseny del model PSI, ja va identificar 6 variables predictorres de mortalitat entre les que s'incloueren l'edat > 65 anys i l'estat de confusió mental, a més a més de la presència de dolor pleural, l'alteració dels signes vitals, la neoplàsia i la pneumònia d'etiologia d'alt risc (155).

Uns anys més tard, Conte i col. van identificar un total de 5 variables predictores de mortalitat en pacients amb PAC que foren una edat ≥ 85 anys, creatinina plasmàtica $\geq 1,5$ mg/dl, la presència de comorbiditats, una resposta motora alterada i alteracions dels signes vitals. Novament una de les variables identificades fou l'edat i amb un punt de tall molt proper a l'observat en la nostra sèrie. La presència d'alteracions de l'estat de consciència també va presentar una associació independent amb la mortalitat, tot i que únicament en l'anàlisi bivariat (233).

En l'estudi de derivació i validació del model predictor de España i col., novament l'edat ≥ 80 anys i l'estat de confusió mental es van identificar com a factors predictius de gravetat dels pacients amb PAC i, en conseqüència, ambdós marcadors es van incloure en aquest model predictor (214).

Cal remarcar, però, que aquestes variables es van associar independentment amb la gravetat de la pneumònia, que inclogué en la seva definició la defunció, però no únicament amb la mortalitat dels pacients.

Un altre estudi interessant és el de Waterer i col. que va avaluar els factors relacionats amb la mortalitat a mig i llarg plaç en una àmplia sèrie de pacients prèviament hospitalitzats amb PAC (234).

Novament l'edat i un estat de confusió mental es van identificar com a potents predictors, juntament amb les comorbiditats, cardio- i cerebrovasculars, un hematòcrit $< 35\%$ i un nivell elevat de glicèmia.

Un estudi prospectiu observacional molt recent que inclogué únicament pacients amb PAC d'elevada gravetat (classe V de PSI), va identificar com a factors de mal pronòstic un baix nivell de consciència i l'edat, considerant el mateix punt de tall de la nostra sèrie de 80 anys, entre d'altres variables. No obstant, l'alteració de la consciència va aparèixer com un factor predictor de mortalitat però l'edat únicament com un factor predictor d'ingrés a la UCI (196).

En relació a l'edat com a factor pronòstic de mortalitat en la PAC i altres infeccions del tracte respiratori inferior, cal destacar que alguns autors es qüestionen la validesa d'utilitzar com a punt de tall una edat > 65 anys, com usa el CURB-65, degut a l'elevada mitjana d'edat actual de la població en els països desenvolupats, i proposen utilitzar els 80 anys com a punt de tall amb una millor capacitat predictora, tal i com s'ha considerat en la nostra sèrie (235).

Contràriament, altres experiències publicades han identificat l'estat mental com a factor pronòstic de mortalitat dels pacients amb PAC, però no en canvi l'edat.

Un exemple és l'estudi de Rosón i col. que va identificar la presència d'un estat de consciència alterat juntament amb el fracàs respiratori, la història de neoplàsia, la insuficiència renal, el xoc, i un valor de SAPS >10 com a factors independent de mortalitat (206). Els pacients inclosos en aquest estudi amb un estat de consciència alterat van presentar com un OR de defunció 2,2 vegades superior que els que estaven orientats, un valor molt inferior al risc observat pels pacients de la nostra sèrie, que fou de 7,8 vegades. En canvi, l'edat, prenent com a punt de tall un valor > 70 anys, no va resultar ser un factor pronòstic de mortalitat.

Un altre estudi interessant és un treball espanyol prospectiu multicèntric de 503 pacients que va avaluar les característiques clíniques, etiologia, evolució i factors pronòstics de pacients amb PAC i edat avançada (≥ 65 anys) (19). L'anàlisi univariat va mostrar que l'edat ≥ 80 anys i un estat de confusió mental, (les mateixes variables identificades en la nostra sèrie), entre d'altres, estaven correlacionades amb la mortalitat però en canvi en l'anàlisi multivariat únicament l'estat de confusió mental, l'allitament previ, la FR ≥ 35 rpm, la creatinina sèrica $\geq 1,4$ mg/dl, la presència de xoc, fracàs renal, calfreds i una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ van mostrar una associació independent amb la mortalitat. Els pacients amb un estat de confusió mental a l'ingrés van presentar risc relatiu de mortalitat 4,16 vegades

superior (IC 95%: 2,32-7,46) que els no el presentaven, un valor més proper al de la nostra sèrie.

Un estudi espanyol molt similar que també va dissenyar un model predictor de mortalitat ens pacients amb PAC d'edat avançada (≥ 65 anys) va obtenir resultats molt semblants als de l'estudi anterior. Així, l'afectació radiològica bilateral, un NUP elevat, absència de febre, FR ≥ 30 rpm, la confusió mental i el xoc es van identificar com a factors predictors però no en canvi l'edat, prenent com a punt de tall un valor ≥ 75 anys (236).

En un altre estudi, que va avaluar els factors pronòstics de fracàs clínic, definit per la presència de defunció, necessitat de ventilació mecànica o inestabilitat clínica i/o hemodinàmica, en pacients amb PAC greu, es va identificar la confusió mental, amb valor de OR de 3,19 (IC95% : 1,75-5,80), entre d'altres variables. En canvi, en aquest estudi l'edat no va mostrar cap associació amb el fracàs clínic (237).

Per altra banda, altres experiències han correlacionat l'edat però no en canvi l'alteració de l'estat mental amb un major risc de mortalitat dels pacients amb PAC.

És el cas del treball de Marrie i col., un estudi prospectiu multicèntric observacional de més de 3000 pacients no admesos inicialment a la UCI que va determinar els factors predictius de la mortalitat hospitalària que foren novament l'edat, tot i que fou avaluada com una variable contínua, juntament amb el risc de PSI, l'estat funcional, el centre d'hospitalització i, sorprenentment, la necessitat de consultar a un metge especialista.

En l'anàlisi multivariatal, l'estat mental dels pacients, estimat a partir del test "*Modified mini-mental score*" no va resultar ser un factor de risc en aquesta sèrie ((16).

Finalment, altres experiències publicades únicament han analitzat una de les dues variables, és a dir, l'estat mental o l'edat.

És el cas d'Ewig i col. que van investigar en una sèrie prospectiva de pacients amb PAC la capacitat predictora individual de la mortalitat de les diferents variables clíniques incloses en el model de la BTS (205). Els paràmetres que van resultar estar independentment associats foren la FR ≥ 30 rpm, NUP > 7 mM, la confusió mental, una PAS ≤ 80 mmHg i LDH ≥ 2600 U/L. Els pacients amb estat de confusió mental van presentar un OR de 6,5 (IC95% 2,1-19,9), un risc molt més elevat a l'observat en d'altres experiències però molt proper al de la nostra sèrie. La associació entre l'edat i la mortalitat no va ser testada en aquest estudi.

Un altra experiència interessant és la de Marrie i col. que va analitzar retrospectivament els factors de risc de mortalitat, durant els 10 primers dies d'hospitalització i global, dels pacients amb PAC i, en ambdós casos, es va identificar l'edat, juntament amb altres factors del pacient com el sexe o les comorbiditats, i la presència d'aspiració com a variables pronòstic (232). Aquests autors també varen dicotomitzar la variable de l'edat, tot i que amb un punt de tall molt diferent (≥ 40 anys) als 80 anys emprat en la nostra sèrie. La variable d'alteració de l'estat mental dels pacients no fou analitzada.

Com a conclusió se'n desprèn que sembla ser que els nostres resultats són força similars als obtinguts per d'altres autors. Les variables edat i confusió mental consten entre les variables que s'han aïllat amb més freqüència en molts dels models predictors de mortalitat dels pacients amb PAC i ambdues estan incloses en els models específics, PSI i CURB-65, on tenen un pes considerable.

No obstant, cal remarcar que en la majoria de models publicats s'han identificat un major nombre de factors de risc independentment associats a la mortalitat (superior a les dues variables incloses en el nostre model), probablement degut a una major grandària de la mostra inclosa en aquests altres estudis.

El nostre estudi presenta una sèrie de limitacions. La limitació principal radica en el tamany de la mostra. El reduït nombre de pacients inclosos i, especialment, l'encara més reduït nombre de pacients amb defunció (únicament 20 casos), va limitar molt la inclusió de més variables en el model predictor. Si el nombre de pacients amb defunció hagués estat superior s'haurien pogut incloure noves variables, com és el cas de l'ingrés a la UCI o l'esglaiament terapèutic, que tot i ser significatives, es va excloure del model pel baix nombre de casos amb resultats positius.

En segon lloc, considerar que en aquest estudi es van excloure els pacients que van ingressar directament a la UCI, que són els que presenten taxes de mortalitat més elevades. Aquest fet pot representar una desviació important en la identificació de les variables o factors de risc de mortalitat dels pacients amb PAC, especialment en relació a la influència d'alguns factors evolutius com la necessitat de ventilació mecànica o la presència de xoc.

Per altra, el principal avantatge de la nostra sèrie radica en la uniformitat de les característiques dels pacients inclosos en relació al tractament antibiòtic. Cal considerar que la majoria de les sèries publicades han inclòs pacients que han estat tractats amb diversos antibiòtics, fet que podria influir en els resultats observats.

En conclusió, segons els nostres resultats, únicament l'edat > 80 anys i un estat de confusió mental es van identificar com a factors pronòstic independents de mortalitat en la nostra sèrie de pacients amb PAC.

Donada la considerable mortalitat d'aquesta patologia tot i els avenços aconseguits en la teràpia antimicrobiana, el coneixement precoç en el moment de l'ingrés dels factors pronòstics pot ser de gran ajuda per a la identificació dels pacients de més risc d'evolució desfavorable. La identificació d'aquests casos permetrà dissenyar estratègies preventives com un control més estricte de l'evolució clínica o un maneig terapèutic més agressiu.

6.6 i 6.7- Sisè i setè objectiu

Determinació de 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.

Segons els resultats obtinguts en comparar les característiques demogràfiques a l'ingrés entre el grup de pacients que van rebre una dosi d'1g de CFT respecte els que van rebre 2g, no es va observar cap diferència en cap de les variables analitzades (sexu, procedència d'una institució geriàtrica, la presència d'un ingrés previ o antecedents de tabaquisme o de consum abusiu d'alcohol). Únicament es va observar que els pacients que van rebre la dosi d'1g eren d'edat superior als que van rebre 2g de CFT.

La dosificació de la menor dosi de CFT en els pacients d'edat més avançada segurament es deu a un cert temor per part del clínic a que aquests grup de pacients pugui presentar més freqüentment efectes adversos o tòxics associats a l'administració d'aquesta cefalosporina. Es ben coneguda la major susceptibilitat dels pacients geriàtrics a la toxicitat de determinats fàrmacs degut a factors relacionats tant amb l'edat, com amb la reducció de la funcionalitat renal i/o hepàtica, o amb la pròpia fragilitat de l'organisme. Els primers estudis PK de CFT ja van descriure una reducció de l'aclariment plasmàtic de CFT associat a l'edat (238), i una moderada prolongació del seu temps de semivida plasmàtic en pacients amb funció renal deteriorada (239).

Per altra banda, altres autors han considerat que probablement no és necessari ajustar la dosi en la població geriàtrica, excepte en pacients debilitats, desnodrits o amb insuficiència renal important (240).

No obstant, en la nostra sèrie de pacients també es va analitzar l'estat de funció renal dels pacients i no es van observar diferències que justifiquessin una prescripció de la menor dosi en el grup de pacients d'edat superior.

De la mateixa manera, en comparar les comorbiditats dels pacients a l'ingrés entre els dos grups tampoc es van observar diferències significatives.

En comparar les característiques clíniques dels pacients a l'ingrés entre els dos grups, novament no es van observar diferències en cap de les variables estudiades. Únicament, els pacients que van rebre la dosi major, de 2g, van presentar una certa tendència a presentar una FC més elevada.

De tots aquests resultats se'n pot extreure que sembla ser que l'elecció de la dosificació de CFT per part del clínic no estaria condicionada o influenciada per variables demogràfiques o clíniques dels pacients a l'ingrés, excepte l'edat que fou menor en els pacients que van rebre la dosi de 2g de CFT.

En comparar les diferències de gravetat dels pacients a l'ingrés, estimada amb els models PSI i CURB-65, novament no es va identificar cap relació entre la gravetat i la dosificació de CFT rebuda.

Utilitzant el model PSI, es va observar una certa tendència a que una proporció més elevada de pacients classificats amb el PSI com a d'alt risc (classes IV i V) rebessin una dosi menor de CFT d'1g.

Paral·lelament, tot i que la distribució de pacients amb dosi menor i major de CFT entre les diverses classes de gravetat del PSI fou estadísticament significativa, no es va observar una major proporció de pacients que haguessin rebut la dosi més elevada, de 2g, entre les classes més greus.

En utilitzar el model alternatiu CURB-65 per estimar la gravetat dels pacients no es va identificar cap relació significativa entre les classes de gravetat del model i la dosi de CFT administrada.

Per tant, es pot concloure que la gravetat a l'ingrés dels pacients hospitalitzats amb PAC, mesurada tant pel model PSI com pel CURB-65, no fou un factor influent o condicionant en l'elecció de la dosificació de la CFT.

Malauradament i, segons el nostre coneixement, no es disposa d'estudis que hagin analitzat la relació entre les característiques demogràfiques, clíniques o de gravetat dels pacients amb PAC i la selecció de la dosificació de CFT, fet que impedeix comparar o validar la nostra hipòtesi amb d'altres publicades. Si és cert que s'ha portat a terme alguna experiència que ha estudiat la relació entre el tractament antibiòtic rebut pels pacients amb pneumònia o la seva durada, i la seva gravetat. Un d'ells és l'estudi multicèntric americà de Davydov i col. que va avaluar l'ús del tractament antibiòtic en gairebé 900 pacients diagnosticats de PAC comparant les classes de gravetat del model PSI. Aquests autors van observar que la selecció del tractament antibiòtic inicial no variava en les diferents categories del PSI i que, per exemple, els pacients de risc I tenien la mateixa probabilitat de rebre un tractament antibiòtic amb CFT que els de risc V (33).

Un segon estudi és el de Rello i col. que van revisar un total de 460 pacients crítics amb PAC greu, procedents de dos estudis multicèntrics espanyols, els quals van classificar en funció del tractament antibiòtic empíric rebut, amb l'objectiu de comparar-ne la gravetat i la mortalitat (241). Els resultats que varen observar van ser l'absència de diferències significatives en la gravetat a l'ingrés dels pacients, mesurada pel model APACHE-II, entre els grups comparats amb diferents tractaments. Malgrat aquests resultats, els autors van suggerir que la selecció del tractament empíric inicial per part dels clínics es realitzava en funció dels patògens més probables i el pronòstic dels pacients. Lamentablement, no es van analitzar diferències en la dosificació dels diversos antimicrobians.

Els resultats d'aquest estudi són similars als obtinguts en la nostra sèrie ja que en ambdós la classe de gravetat dels pacients no sembla ser un factor influent o decisiu en la selecció del tractament antibiòtic. No obstant, cal considerar que aquests autors no van analitzar la dosificació de la CFT, sino únicament la probabilitat de rebre o no rebre tractament amb aquesta cefalosporina.

Un altre experiència que ha estudiat la relació entre variables com gravetat i tractament antibiòtic, tot i que amb un objectiu molt diferent al del nostre objectiu és la de Van der Eerden i col. . Aquests autors van analitzar la relació entre la durada del tractament antibiòtic i la gravetat estimada pel PSI i van observar una major durada del tractament antibiòtic per via parenteral però no, en canvi, una major durada del total de dies de tractament antibiòtic, en els pacients inclosos en les classes de més gravetat del PSI (193).

Després d'analitzar els resultats obtinguts en la nostra sèrie, podem hipotetitzar o suposar que, en la pràctica clínica diària, la decisió del clínic d'administrar una determinada dosificació de CFT en els pacients hospitalitzats amb PAC no crítics no sembla seguir un patró o algoritme específic de decisió. Així, la selecció de la dosi d'1g o 2g d'aquesta cefalosporina sembla no estar condicionada o influenciada per factors demogràfics (excepte l'edat) o clínics dels pacients a l'ingrés ni pel seu estat de gravetat, mesurat per models específics de pneumònia com el PSI o CURB-65.

Determinació de les característiques diferencials d'evolució clínica entre els pacients tractats amb 1g de CFT respecte els tractats amb 2g, amb l'objectiu d'avaluar les diferències d'eficàcia d'una dosificació respecte l'altra.

En comparar les variables clíniques d'evolució de la PAC entre el grup de pacients que van rebre 1g de CFT respecte el que va rebre 2g no es van observar diferències significatives en cap dels paràmetres clínics estudiats. Així, la mortalitat hospitalària i a llarg plaç, l'estada hospitalària, el reingrés hospitalari, l'ingrés a la UCI, la durada de la simptomatologia respiratòria o dies de defervescència, la durada de la febre i de l'oxigenoteràpia foren iguals en el grup de pacients que va rebre la dosi menor respecte els de dosi major.

Igualment, tampoc es van detectar diferències significatives en cap dels paràmetres relacionats amb el tractament antibiòtic de la PAC (amb excepció de la dosificació) entre els grups comparats. Així, ambdós grups van rebre els mateixos dies de tractament antibiòtic i no hi va haver diferències en la proporció de pacients que van requerir d'un tractament antibiòtic posterior de major o menor espectre o dels que se'ls hi va realitzar la teràpia seqüencial.

Finalment, en analitzar les característiques microbiològiques novament no es van observar diferències entre els dos grups, essent el nombre de cultius (totals, positius i negatius), el nombre de pacients amb aïllaments de pneumococ (en hemocultiu o cultiu d'esput), el nombre de pacients amb bacterièmia i el nombre de pacients amb un determinat resultat de l'antigenúria de pneumococ (positiu, negatiu o no cursat) similars entre els pacients que van rebre 1g respecte els que van rebre 2g de CFT.

De l'anàlisi de tots aquests resultats se'n pot concloure que sembla ser que la dosi de CFT administrada no té un impacte, ni positiu ni negatiu, en l'evolució clínica dels pacients amb PAC i, per tant, no podem afirmar la superioritat o el benefici d'administrar una dosificació respecte l'altra.

Tot i que la dosi superior de CFT de 2g/dia és la recomanada en els pacients amb PAC de més gravetat, com els crítics, el nombre d'experiències publicades que hagin analitzat o avaluat la superioritat o les diferències en l'evolució clínica dels pacients amb PAC que han estat tractats amb diferents dosis d'aquesta cefalosporina és força reduït. Aquest fet dificulta, novament, la comparació o validació dels nostres resultats. Malauradament, cal considerar que, fins a l'actualitat, l'evidència que recolzi o justifiqui la selecció de la dosi menor (1g) o major (2g) de CFT en un pacient hospitalitzat no crític amb PAC és força limitada.

Segons el nostre coneixement, no s'ha publicat cap estudi *in vivo* avaluant les diferències d'evolució clínica dels pacients tractats amb diferents dosis de CFT i, les poques dades

disponibles procedeixen d'estudis PK o PK/PD realitzats en voluntaris sans o d'estudis *in vitro* que, en la majoria de casos, han estudiat una o una altra dosificació per separat.

Entre els estudis PK i PK/PD de CFT es troben els que han estudiat els paràmetres cinètics o d'eficàcia de la dosi menor, d'1g, d'aquesta cefalosporina.

Un d'ells és l'estudi PK de Goonetilleke i col., que va estudiar la penetració de CFT a líquid pleural d'una dosi d'1g administrada per via endovenosa i IM tot mesurant les concentracions plasmàtiques i en líquid pleural en pacients amb efusió pleural (242). Les concentracions obtingudes, tant en plasma com a pleura, van estar per sobre de la CMI₉₀ de la majoria de patògens respiratoris, fet que indicava una bona penetració de CFT a espai extracel·lular. Per tant, en aquest cas, la dosi menor de CFT de 1g semblava ser suficient pel tractament d'infeccions de teixit pleural.

Entre els estudis PK/PD, un dels més antics és el de Craig i col., que van demostrar que en administrar una dosi de CFT d'1g/dia o de cefotaxima d'1g/8h, les concentracions assolides de fàrmac lliure a plasma estaven per sobre la CMI de 1 o 2 mcg/ml durant el 40-50% de l'interval de dosificació (243).

Un estudi posterior és el de Frei i col. que van analitzar la farmacodinàmia de diversos antibiòtics com la CFT (a dosi de 1g per via endovenosa), gatifloxacina i levofloxacina en front a soques de pneumococ sensibles, intermitges i resistents a aquests antimicrobians mitjançant l'ús de la simulació de Montecarlo. En el cas de la CFT, la probabilitat (que podia oscil·lar entre 0-100%) d'assolir l'eficàcia es va determinar amb el paràmetre % temps per sobre la CMI ($T > CMI$). Els resultats foren que la CFT va obtenir valors $\geq 90\%$ en front dels tres tipus de soques, considerant un interval de % $T > CMI$ del $> 70\%$. En conclusió, una dosi d'1g de CFT va mantenir una elevada probabilitat d'assolir l'eficàcia en una ampli rang de valors farmacodinàmics, independentment de la sensibilitat del pneumococ a penicil·lines (244).

Un altre estudi publicat més recentment va analitzar l'activitat antibacteriana i el comportament PK/PD de CFT administrada a dosi de 1g/dia en front a soques de *S. pneumoniae* resistents a penicil·lina i soques de *H. influenzae* betalactamassa-negatives resistents a ampicil·lina, procedents de pacients amb PAC (90). Es van efectuar proves de sensibilitat en 400 soques de *S. pneumoniae* i 430 de *H. influenzae* en front a CFT, cefotiam, cefoperazona/sulbactam, ampicil·lina/sulbactam i meropenem. D'entre les cefalosporines, la CFT va mostrar els valors més baixos de CMI, després de cefoperazona/sulbactam, i la major activitat en front a soques de *S. pneumoniae* resistents a penicil·lina, essent novament la que va assolir menors valors de CMI d'entre totes les cefalosporines. De la mateixa manera, CFT va mostrar la major activitat en front a soques de *H. influenzae* betalactamassa negatives i betalactamassa positives, superant a la totalitat dels antibiòtics. Aquesta cefalosporina va obtenir els millors valors de T>CMI per les CMI50, CMI90 i CMI_{màx} que la resta d'antibiòtics, prenent com a referència intervals de dosificació tant de 24h com de 12h.

Per tant, segons els resultats d'aquest estudi una dosi de 1g/24h de CFT podria ser suficient pel tractament de la PAC en pacients amb aïllaments de soques resistents de dos dels patògens més freqüents com són el pneumococ i *H. influenzae*.

Altres experiències han avaluat l'eficàcia de la dosi d'1g de CFT com és el cas de l'estudi de Pallarès i col. que van demostrar l'eficàcia tant de CFT, a dosi de 1g/dia, com de cefotaxima en el tractament d'infeccions pneumocòcciques no-meningies causades per soques amb CMI ≤ 2 mcg/ml a cefalosporines (93).

Els resultats i conclusions de tots aquests estudis semblen confirmar l'eficàcia de la dosificació d'1g de CFT en el tractament de la PAC i d'altres infeccions respiratòries fins i tot en presència de patògens resistents com el pneumococ o *H. influenzae*.

Per altra banda, altres autors han estudiat les característiques PK i PK/PD de la CFT a dosis superiors a 1g/dia. Tot i que les dosis majors de CFT de 2g/dia s'utilitzen

freqüentment en els pacients amb PAC de major gravetat, com els pacients crítics, el nombre d'estudis analitzant el comportament farmacocinètic d'aquesta cefalosporina en aquest tipus de pacients novament és limitat.

Joynt i col. van estudiar el perfil farmacocinètic de la dosi de 2g/dia en 12 pacients crítics amb sepsis greu amb l'objectiu de determinar si aquesta dosificació permetia mantenir concentracions plasmàtiques adequades que n'asseguessin l'eficàcia bacteriana (245). Set dels 12 pacients van presentar una pneumònia com a diagnòstic infecció. Les característiques PK de la CFT observades en aquests pacients foren un augment de l'aclariment de creatinina i del volum de distribució del 100% i 90 %, respectivament, mentre que la semivida d'eliminació fou similar, en comparació amb els paràmetres de pacients estàndards no crítics. L'augment de l'aclariment de CFT podria explicar-se per la reducció de la unió a proteïnes plasmàtiques d'un 20-30% (deguda a la hipoalbuminèmia) observada en aquests pacients, que augmentaria la fracció lliure de CFT i, en conseqüència, la seva eliminació plasmàtica. Degut a aquestes alteracions PK, els nivells plasmàtics de CFT foren inferiors als desitjables durant un temps considerable de l'interval de dosificació. Els autors van concloure que en pacients crítics amb funció renal normal, l'administració d'una dosi de 2g de CFT en bolus podria resultar en nivells infraterapèutics i van proposar una reducció de l'interval de dosificació o l'administració en infusió contínua com a alternatives més eficaces.

Altres autors recomanem administrar una dosi total de 2g de CFT però en dues administracions diàries en els pacients amb aïllaments de pneumococ amb CMI ≥ 8 mcg/ml, valors que cal recordar que no són habituals en la nostra àrea geogràfica (104).

Per tant, segons els resultats d'aquests estudis, en determinats situacions clíniques, com és el cas de pacients crítics o els que presentin aïllaments de soques de pneumococ amb un alt nivell de resistència (CMI ≥ 8 mcg/ml), es podrien necessitar dosis de CFT superiors a 1g/dia i inclús a 2g/dia.

Tot i la limitació que suposa la reduïda disponibilitat de dades microbiològiques en els pacients de la nostra sèrie, cal considerar que tots els aïllaments del pneumococ varen presentar sensibilitat a penicil·lines, fet que tampoc hauria pogut influir en la decisió d'administrar una dosificació o una altra.

Els estudis descrits citats fins al moment han analitzat les característiques PK/PD o d'eficàcia d'una dosi d'1g o de 2g de CFT, però per separat. Cal destacar, però, que el nombre d'estudis que hagin estudiat concomitantment o que hagin comparat les característiques de les diverses dosificacions de CFT és, malauradament, molt reduït.

Entre ells cal considerar un dels primers estudis PK de CFT, publicat l'any 1982, per Pollock i col. (246) realitzat en un total de 44 voluntaris sans. Aquests investigadors van comparar dosis múltiples de diverses dosificacions de CFT (0,5; 1,0 i 2,0 g cada 12h, i 2g/24h) amb l'objectiu d'avaluar la influència del règim de dosificació (dosi i interval) en els paràmetres PK d'aquest antibiòtic. En augmentar la dosi, no es van observar canvis en el temps de semivida ni en la fracció de dosi de CFT excretada inalterada en l'orina, però si es van detectar increments en el volum de distribució i l'aclariment plasmàtic i renal, que van ser atribuïts al fet que les concentracions plasmàtiques de CFT depenen de la unió a proteïnes plasmàtiques i la seva fracció lliure augmenta a concentracions més elevades. A més a més, tot i que les concentracions mínimes a l'estat estacionari amb la dosi de 2g/24h foren aproximadament la meitat de les assolides amb 1g/12h, és esperable una activitat antibacteriana similar en base als estudis *in vitro* publicats que han demostrat que la CMI de CFT generalment és menor a 1mcg/ml en front a la majoria dels bacteris sensibles. En conclusió, aquests autors afirmen que tot i que un règim de CFT de cada 24h pot ser terapèuticament efectiu en determinades situacions clíniques, la seva eficàcia també podria estar compromesa en d'altres, en les que caldria realitzar nous estudis.

Molt similar és un altre estudi farmacocinètic que es va realitzar en 12 voluntaris sans que van rebre dosis úniques de CFT de 0,5; 1g i 2g (247). Les concentracions plasmàtiques obtingudes van demostrar que aquesta cefalosporina presentava un model lineal bicompartimental dosi-depenent (tal i com s'ha comentat, la CFT s'uneix a les proteïnes plasmàtiques i aquesta unió és concentració-depenent i la fracció lliure en plasma augmenta en augmentar la concentració plasmàtica). Els resultats van mostrar un increment dels paràmetres cinètics (volum de distribució i aclariment plasmàtic) en augmentar les dosis, tot i que aquests foren considerats de rellevància clínica negligible. A més a més, segons aquests autors, seria esperable que l'AUC de la concentració lliure de CFT, la terapèuticament activa, fos proporcional a la dosi administrada, un argument que jugaria a favor de l'administració de dosis majors en determinades situacions clíniques.

Aquesta mateixa hipòtesi fou descrita per Stoeckel i col., que van demostrar que les concentracions plasmàtiques de CFT lliure augmentaven proporcionalment en incrementar el rang de dosi de 0,15 a 1,5 g (248).

Un altre estudi a destacar és el de Martin i col. que van investigar la penetració de la CFT en diferents teixits com el teixits cardíacs (vàlvules, miocardi, aurícules i pericardi) i mediastínic (òs i teixit adipós esternal). Tot i que l'objectiu d'aquesta experiència s'allunya una mica del nostre objectiu, ja que pretenia avaluar l'eficàcia de la CFT a diverses dosis, no deixa d'ésser interessant. Així, aquests autors van comparar la penetració després d'administrar una única dosi de CFT d'1g per via endovenosa (administrada 30 minuts abans de l'anestèsia) respecte a una dosi major, de 2g (administrada en dues dosis consecutives d'1g, una abans de l'anestèsia i l'altra 24 hores després en el moment d'iniciar el bypass cardiopulmonar) (249). Novament no es van observar diferències de penetració d'aquest antibiòtic en aquests teixits en funció de la dosificació, ja que en ambdós grups de pacients les concentracions mitjanes presents en el tòrax (en obrir i tancar aquest òrgan) van excedir la CMI en la qual el 90% dels

patògens potencials eren inhibits (≈ 4 mcg/g). Per tant, segons els resultats d'aquesta experiència, es podria deduir que la dosificació de la CFT no afectaria ni a la penetració ni a l'eficàcia clínica d'aquesta cefalosporina. Tot i això, cal considerar que en aquest estudi la dosi de 2g de CFT no es va administrar en una dosi única diària sinó que en realitat van ésser dues dosis consecutives d'1g.

No obstant, cal considerar que l'estudi citat anteriorment, de Pollock i col., va demostrar que les concentracions mitjanes a l'estat estacionari d'aquests dos règims (1g/12h i 2g/24h) eren comparables i sense diferències significatives (246).

Entre els pocs estudis PK/PD publicats que han comparat exactament la dosificació d'1g respecte a la de 2g, es troba el de Simon i col., que van analitzar diversos paràmetres farmacocinètics de CFT comparant aquestes dues dosis, ambdues administrades cada 48h immediatament després de la sessió de diàlisi, en pacients amb broncopneumònia i en hemodiàlisi (250). Els resultats que varen obtenir foren que el temps mig en el qual la concentració lliure de CFT estava per sobre de la CMI ($T > CMI$) va ser de 60,3 (53,0-67,7) amb la dosi d'1g, suficient pel tractament de la PAC en un pacient no crític, respecte al valor de 88,5 (78,8-98,3) amb la de 2g. Addicionalment, alguns dels pacients que van rebre la dosi d'1g presentaven un risc d'assolir concentracions per sota de la CMI, especialment just abans de l'administració de la segona dosi, a les 72h d'haver rebut la primera. Per aquesta raó, els autors van recomanar una dosi de 2g de CFT, administrada immediatament després de l'hemodiàlisi, especialment en infeccions greus o en intervals de dosificació > 48 hores.

Un altre dels pocs estudis PK/PD comparant diverses dosificacions de CFT es troba el de Perry o col. que van calcular el paràmetre AUIC (total i de la fracció lliure de fàrmac) de diverses dosis de CFT (0,5; 1g i 2g de CFT a intervals de 12h i 24h) en diverses poblacions de voluntaris sans.

Segons els valors de AUC plasmàtics obtinguts, es va demostrar que la CFT a qualsevol de les dosis testades va presentar una elevada eficàcia (usant el criteri de $AUC > 125$) en soques de pneumococ amb CMI $< 2\text{mg/L}$ i enterobacteris. Per tant, la dosi d'1g (endovenosa o IM) es podria usar amb seguretat en el tractament de la pneumònia pneumocòccica, inclús en presència de pneumococ amb sensibilitat intermitja.

Per tant, en les àrees geogràfiques en les que les CMI del pneumococ hagin augmentat i s'observin soques amb CMI $\geq 2\text{mg/L}$ podrien ser necessàries dosis superiors de CFT o un interval menor d'administració (89).

Dels resultats de tots aquests estudis se'n dedueix que l'evidència disponible que recolzi o justifiqui l'administració d'altres dosis de CFT encara és limitada i, a més a més, està basada en estudis PK/PD o estudis *in vitro*, ja que, segons el nostre coneixement, no es disposa d'estudis *in vivo* que hagin avaluat el benefici d'un règim de dosificació més agressiu en determinades situacions clíniques en pacients amb PAC.

Tot i que sembla ser que els pacients amb PAC de major gravetat, com els crítics, o els casos d'aïllaments de pneumococ resistents són els que es podrien beneficiar d'aquesta dosificació, cal remarcar que encara no es disposa de criteris clars que defineixin les situacions clíniques en les que caldria administrar dosis superiors a 1g/dia d'aquesta cefalosporina. A més a més, en el cas del problema de la resistència al pneumococ, tot i que s'han identificat factors de risc associats a l'aparició de soques resistents, la veritat es que no existeixen criteris que permetin identificar *a priori* i de forma fiable els pacients amb PAC per pneumococ resistent a penicil·lines (9), fet que complica encara més el dubte de quan caldria administrar dosis elevades de CFT.

Adicionalment, en el nostre entorn, cal considerar que la taxa de sensibilitat a penicil·lines del nostre hospital és manté elevada des de fa anys i, actualment, es situa entorn al 95%.

Entre les limitacions d'aquest estudi cal destacar que no s'ha considerat la possible influència que hagués pogut tenir l'administració d'AZT associada a aquesta cefalosporina. No obstant, la durada del tractament amb aquest macròlid fou la mateixa entre els pacients que van rebre 1g respecte els que van rebre 2g de CFT.

En segon lloc, el nombre de pacients inclosos a l'estudi és limitat, fet que pot haver esbiaixat els resultats obtinguts.

En tercer lloc, no es van incloure a l'estudi els pacients amb PAC crítics, que són els que més es poden beneficiar en rebre dosis més agressives d'aquesta cefalosporina.

Segons els resultats obtinguts en aquest estudi i tenint en compte que no es tracta de pacients crítics sinó de pacients amb PAC ingressats en una planta d'hospitalització, es pot qüestionar la necessitat d'administrar, en el nostre àmbit, una dosi de 2g de CFT, ja que sembla no obtenir cap benefici o superioritat respecte la dosi menor de CFT d'1g/dia en l'evolució clínica dels pacients amb PAC.

6.8 i 6.9.-Vuitè i novè objectiu

Determinació de la 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 o $>$ de 4 hores des del moment de l'ingrés) de la primera dosi del tractament antibiòtic empíric inicial dels pacients amb PAC.

En comparar les característiques demogràfiques diferencials entre el grup de pacients que van rebre la primera dosi d'antibiòtic de manera precoç i tardana no es van observar diferències en la majoria de les variables analitzades. Únicament es va detectar una major proporció de pacients procedents d'una institució geriàtrica entre els pacients que van rebre precoçment la primera dosi d'antibiòtic.

En analitzar les patologies concomitants, novament no es van observar diferències en les comorbilitats dels pacients entre els dos grups comparats.

En relació a les variables clíniques de la PAC a l'ingrés, es van observar diferències significatives entre ambdós grups. Així, el grup de pacients amb administració precoç va presentar un major nombre de casos de PAC plurilobar, una T^a corporal més elevada i una tendència a presentar una menor PAD a l'ingrés. Addicionalment, en el grup de pacients amb administració precoç es va observar una menor proporció de pacients afebrils i una major proporció de pacients amb una $PAD < 60$ mmHg a l'ingrés.

Pel contrari, no es van detectar diferències en la resta de valors hemodinàmics, gasomètrics o analítics.

Segons aquests resultats, els únics factors diferencials entre els pacients que van rebre la primera dosi d'antibiòtic de manera precoç o tardana foren la procedència dels pacients d'institucions geriàtriques, la T^a corporal, l'afectació monolobar o plurilobar de la pneumònia i la PAD a l'ingrés. Per tant, aquests factors sembla ser que són els que podrien influir en la decisió o la urgència per part del clínic d'administrar el tractament antibiòtic empíric de manera precoç.

Per altra banda, segons els nostres resultats, la gravetat dels pacients a l'ingrés, mesurada amb els models específics PSI i CURB-65, no sembla ser un factor influent en la precocitat de l'administració de la primera dosi d'antibiòtic, ja que la proporció de pacients que van rebre una administració precoç o tardana de CFT fou la mateixa en les diverses categories de gravetat d'ambdós models.

De la mateixa manera, en comparar la proporció de pacients amb administració precoç o tardana entre el grup de pacients classificats com a greus (segons el CURB-65) o d'alt risc (segons el PSI) respecte els no greus o de baix risc, respectivament, no es van observar diferències significatives.

Adicionalment, els valors mitjos de les diferències horàries dels pacients, calculades des de l'ingrés fins el moment de rebre la primera dosi d'antibiòtic, de les diferents classes de gravetat, tant del PSI com del CURB-65, no van mostrar diferències significatives.

De tot això se'n pot extreure la conclusió que sembla ser que l'avaluació de la gravetat inicial de la pneumònia en el moment de l'ingrés, estimada pel PSI o el CURB-65, no sembla ser un factor decisiu o influent en la decisió per part del clínic d'administrar precoçment el tractament antibiòtic empíric als pacients amb PAC.

A l'hora d'interpretar aquests resultats caldria tenir en compte dues consideracions. En primer lloc que les guies de pràctica clínica recomanen l'administració precoç del tractament antibiòtic empíric a la totalitat dels pacients amb PAC, independentment de sigui quin sigui el seu estat de gravetat inicial. No obstant, sembla lògic suposar que en el casos més greus, l'administració precoç del tractament antibiòtic s'hauria d'intentar realitzar amb més urgència, degut a les greus conseqüències que pot comportar el retràs a l'inici de la teràpia. En segon lloc, cal valorar la possibilitat que aquests dos models, el PSI i el CURB-65, no s'utilitzin de manera rutinària en la pràctica clínica habitual dels serveis d'urgències dels hospitals, degut a la manca de temps relacionada amb l'elevada pressió assistencial.

Malauradament, novament se'ns presenta la dificultat de no disposar d'un gran nombre d'estudis que hagin avaluat la relació entre les característiques dels pacients a l'ingrés (demogràfiques, clíniques o de gravetat) i l'administració del tractament antibiòtic de manera precoç, fet que limita la comparació dels nostres resultats amb els d'altres autors.

Un d'ells és el de Houck i col., que van desenvolupar un estudi retrospectiu en pacients hospitalitzats amb PAC i van analitzar les diferències demogràfiques i clíniques entre el grup de pacients que van rebre un tractament antibiòtic de manera precoç respecte els de tardana (69). Aquests investigadors van observar que els pacients que van rebre el tractament precoçment eren més freqüentment homes, sense insuficiència renal i que presentaven valors de $FR \geq 30$ rpm, $FC > 125$ bpm, $PaO_2 < 60$ mmHg o $SatBO_2 < 90\%$, hematòcrit $< 30\%$, diferències no observades en la nostra sèrie. En canvi i, contràriament als nostres resultats, no van observar diferències en la Tª dels pacients a l'ingrés ni en la seva procedència d'institucions geriàtriques. Altres variables diferencials en la nostra sèrie, com l'afectació plurilobar de la PAC o la PAD no van ser analitzades per aquests autors.

Els nostres resultats també difereixen dels d'aquest estudi en relació a les diferències de gravetat dels pacients observades entre els dos grups. Així, aquests autors van observar una major freqüència de pacients en classe IV en el grup d'administració tardana, i una major freqüència de casos en classe V, en el grup precoç.

De manera similar, Pinos i col. va observar en un estudi retrospectiu que inclogué un total de 393 casos de pneumònia que els pacients amb una menor gravetat a l'ingrés presentaven un risc més elevat de rebre l'antibiòtic de manera tardana (> 4 hores) (251).

Un altre estudi a destacar és el de Battleman i col., un estudi randomitzat multicèntric que inclogué 700 casos de PAC i realitzà un anàlisi similar al del nostre objectiu que consistí en determinar les característiques clíniques i demogràfiques diferencials entre els

pacients que van ser tractats més ràpidament, en el servei d'urgències, respecte els que van ser tractats en la planta d'hospitalització (222).

Els resultats obtinguts en l'anàlisi multivariat foren que únicament un major recompte total de leucòcits i una major FR estaven independentment associats amb el fet de rebre l'antibiòtic en el servei d'urgències de manera precoç. No obstant, els autors van concloure que la magnitud de les diferències observades eren de poca rellevància clínica. Aquests resultats difereixen dels de la nostra sèrie en la que la FR i el recompte de leucòcits a l'ingrés foren similars entre el grup d'administració precoç i el de tardana.

Altres estudis, com el de Schoutenh i col. van observar que factors indicadors de gravetat del pacient amb PAC a l'ingrés, com una SatBO_2 , o la presència de MPOC, eren predictors de l'administració precoç (en les primeres 4h) del tractament antibiòtic, factors que no han estat identificats com a tals en el nostre anàlisi (252). Malauradament, aquests investigadors no van analitzar la possible associació amb la gravetat dels pacients estimada per models predictors.

Els resultats d'un altre estudi publicat l'any 2003, que va analitzar les diferències de gravetat estimades amb el model PSI entre els grups de pacients que van rebre l'antibiòtic en les primeres 4h, entre les 4-8h i després de 8h des de l'ingrés coincideixen amb els de la nostra sèrie. Així, aquests autors no van observar diferències en el valor del PSI entre aquests tres grups de pacients (253).

Per altra banda, l'absència de diferències en la gravetat dels pacients que van rebre l'administració precoç o tardana dels antibiòtics és un factor positiu a l'hora d'avaluar la influència d'aquesta pràctica clínica en l'evolució dels pacients amb PAC i desapareix com a possible factor confusor en la determinació de l'impacte real d'aquesta estratègia en variables com la mortalitat. En aquest sentit, un estudi recent que pretenia avaluar l'impacte del retràs en l'inici del tractament antibiòtic dels pacients amb PAC no va

observar un augment de la mortalitat ajustada per gravetat dels pacients en el grup que rebé l'antibiòtic transcorregudes 4h des de l'ingrés (251).

La proporció global de pacients de la nostra sèrie que van rebre la primera dosi d'antibiòtic de manera precoç, que arriba a gairebé el 40% dels casos, és força elevada. Altres experiències, com la de Davydov i col. han descrit una freqüència molt inferior (33). Aquests autors va desenvolupar un estudi prospectiu en 46 institucions dels EUA amb l'objectiu d'avaluar el seguiment de les guies de pràctica clínica en el maneig dels pacients amb PAC. Una de les variables que van estudiar fou el percentatge de pacients que van rebre el tractament antibiòtic de manera precoç, que va resultar ser únicament del 16% dels pacients, molt menor a l'observada en el nostre estudi. Cal considerar, però, que aquests investigadors van considerar com a tractament precoç l'administració de la primera dosi dins de les primeres 3h de l'ingrés o de la visita mèdica.

En canvi, dades procedents de l'estudi de Battleman descriuen una proporció molt més elevada i superior a la nostra de pacients, concretament del 66%, que van rebre el tractament de manera precoç al servei d'urgències, en el que la mitjana de temps fins a rebre la primera dosi de l'antibiòtic fou de $3,5 \pm 1,4$ hores. Cal considerar, però, que en aquest estudi no es va definir l'administració precoç com senzillament l'inici del tractament en el servei d'urgències i no es va especificar un determinat interval de temps.

Entre les limitacions d'aquest estudi, en primer lloc cal destacar el limitat nombre de pacients inclosos a l'estudi, fet que possiblement pot haver influït en el fet que els nostres resultats hagin estat diferents als obtinguts per altres experiències.

En segon lloc, cal tenir en compte que els nostres resultats només poden extrapolar-se a altres institucions o centres hospitalaris amb una disponibilitat de recursos similar.

De fet, un estudi de publicació recent que va analitzar la influència de les característiques dels centres hospitalaris en l'administració precoç (< 4h d'arribada a l'hospital) del

tractament antibiòtic en pacients amb pneumònia va observar una major freqüència de l'administració precoç en un hospital rural en comparació a un hospital urbà universitari de més complexitat (254). Els autors justifiquen, en part, aquests resultats per la situació de massificació dels serveis d'urgències de la majoria d'hospitals urbans, la qual seria un impediment pel diagnòstic i tractament precoç d'aquesta patologia.

En conclusió, segons els resultats obtinguts en la nostra sèrie, la procedència dels pacients d'institucions geriàtriques, la T^a corporal, l'afectació monolobar o plurilobar de la pneumònia i la PAD a l'ingrés semblen ser els únics factors diferencials influents en la decisió del metge d'administrar el tractament antibiòtic empíric de manera precoç.

Així, en la nostra sèrie, es va observar una major proporció de pacients procedents d'institucions geriàtriques i de casos amb PAC plurilobar en els pacients que van rebre precoçment la primera dosi d'antibiòtic. Addicionalment, aquests pacients van presentar una T^a més elevada i una menor PAD, a l'ingrés.

Contràriament, l'avaluació de la gravetat inicial de la pneumònia en el moment de l'ingrés, estimada pels models PSI o el CURB-65, no sembla ser un factor decisiu en l'administració precoç de la primera dosi d'antibiòtic als nostres pacients.

Tot i que sembla lògic suposar que en els casos de més gravetat el tractament antibiòtic precoç s'hauria d'iniciar amb més urgència, cal valorar la possibilitat que aquests models predictors no es puguin utilitzar de manera rutinària en la majoria dels serveis d'urgències hospitalaris degut a l'elevada pressió assistencial. No obstant, cal destacar la considerable proporció global de pacients de la nostra sèrie que van rebre la primera dosi d'antibiòtic de manera precoç.

Avaluació dels possibles beneficis en l'evolució clínica dels pacients de l'administració precoç del tractament antibiòtic empíric inicial

En comparar les variables d'evolució clínica entre els pacients amb administració precoç i tardana únicament es van observar diferències estadísticament significatives en l'estada hospitalària. Així, els pacients amb administració precoç van presentar una durada de l'estada hospitalària menor (aproximadament de 2,5 dies) que els que van rebre l'antibiòtic de manera tardana. Addicionalment, la proporció de pacients que van requerir una estada superior a la mitjana de la sèrie (13 dies) fou gairebé la meitat en el grup de pacients amb administració precoç.

En el subgrup de pacients de més gravetat (classes de PSI de IV i V), els pacients amb administració precoç van continuar presentant una estada hospitalària més curta que els d'administració tardana (aproximadament 3,5 dies).

Per altra banda, la taxa d'ingrés a la UCI, la durada mitjana de la simptomatologia respiratòria, la mitjana de dies de normalització de la T² i la mitjana de dies d'oxigenoteràpia foren similars entre els dos grups. No obstant, es va observar una tendència a una menor proporció de pacients amb una durada de la simptomatologia superior a una setmana i una durada de l'oxigenoteràpia superior a la mitjana de la sèrie (9 dies) en el grup de pacients que van rebre el tractament precoçment.

No es van observar diferències en la mortalitat, hospitalària ni als 6 mesos, entre ambdós grups.

En comparar les característiques del tractament antibiòtic entre els dos grups, no van aparèixer diferències estadísticament significatives en el tipus de tractament escollit, la durada del tractament, l'aplicació de la teràpia seqüencial, ni el canvi a un antibiòtic posterior de major ni de menor espectre antibacterià.

Finalment, en relació als resultats microbiològics, no es van observar diferències en la majoria de variables analitzades. Així, el nombre de pacients amb aïllaments de pneumococ, tant en cultiu d'esput com en hemocultiu, com el nombre de pacients amb antigenúria positiva al pneumococ, fou similar entre el grup de pacients amb administració precoç i tardana.

Únicament es va observar una certa tendència a una menor proporció de pacients que van presentar una bacterièmia en el grup de pacients amb d'administració precoç (2,1% dels pacients) respecte els d'administració tardana (11,3% dels pacients).

De tots aquests resultats en podem concloure que l'administració precoç del tractament antibiòtic en els pacients de la nostra sèrie, considerant com a límit de temps 4 hores des del moment de l'ingrés, sembla reduir significativament l'estada hospitalària dels pacients amb PAC.

Adicionalment, la tendència observada a una menor proporció de pacients amb una durada de la simptomatologia respiratòria superior a una setmana i una durada de l'oxigenoteràpia superior a 9 dies en del grup d'administració precoç, sembla mostrar també, un cert benefici en la millora d'aquestes variables d'evolució de la PAC menys dures.

No obstant, en la nostra sèrie, l'administració del tractament en les primeres 4h de l'ingrés no va aconseguir reduir la mortalitat, tant hospitalària com a llarg plaç, ni el reingrés hospitalari dels pacients amb PAC.

Fins a l'actualitat es disposa de forta evidència a favor de la necessitat d'administrar el tractament antibiòtic de manera precoç per a la correcta resolució de la infecció i un bon pronòstic dels pacients amb PAC.

Les recomanacions de l'administració precoç del tractament antibiòtic en pacients amb PAC es van basar en els resultats de dos estudis retrospectius que havien demostrat una millora de la supervivència en els pacients que iniciaven l'antibiòtic precoçment (69,70).

L'estudi de Meehan i col., retrospectiu i multicèntric publicat l'any 1997, va demostrar una millora de la supervivència en els pacients que iniciaven el tractament antibiòtic precoç en les primeres 8 hores d'ingrés hospitalari (70). Aquest autor va considerar com a

administració precoç un interval de temps superior que el considerat en la nostra sèrie que fou de 4h.

El segon estudi és el de Houck i col., un estudi retrospectiu que inclogué aproximadament 18.200 pacients majors de 65 anys amb PAC. Els resultats obtinguts foren que l'administració dels antibiòtics durant les primeres 4 hores d'ingrés es relacionava amb una menor estada hospitalària i amb una menor mortalitat (69).

Els resultats de la nostra sèrie són més comparables amb els de Houck i col. ja que l'interval de temps que definia la precocitat és el mateix, de 4h des de l'ingrés.

Així, els nostres resultats coincideixen amb els d'aquests investigadors en quant a la reducció de l'estada hospitalària. En canvi, el nostre estudi no va aconseguir demostrar beneficis en la reducció de la mortalitat hospitalària en el grup de pacients d'administració precoç, tal i com van observar Houck i col.

Cal tenir en compte, però, que cap d'aquests dos estudis van ser prospectius ni randomitzats, fet que limita enormement la seva validesa.

S'han publicat altres estudis demostrant els beneficis de l'administració precoç del tractament antibiòtic en la mortalitat dels pacients amb PAC. Entre ells es troba el de Kahn i col. que va observar una reducció de la mortalitat als 30 dies entre els pacients que van rebre la primera dosi d'antibiòtic en les primeres 4h juntament amb una adequada oxigenoteràpia (255).

Posteriorment, un altre estudi va demostrar novament la reducció de la mortalitat associada a l'administració de l'antibiòtic en les primeres 4 hores, en dos hospitals comunitaris (256).

Per altra banda, la reducció de l'estada hospitalària associada a l'administració precoç observada en la nostra sèrie també ha estat demostrada en diversos estudis com el de Rosenstein i col. (257) i el de Battleman i col., ja citat anteriorment (222). En el primer cas, es van analitzar un total de 367 hospitalitzacions de PAC i es va observar que l'administració del tractament antibiòtic en les dues primeres hores de registre dins del

servei d'urgències estava associat a una reducció mitjana de 0,8 dies d'estada hospitalària. La reducció observada per aquests autors és menor a la detectada en la nostra sèrie (que és d'uns 2,5 dies de mitjana), tot i que cal contemplar que l'interval de temps considerat, de 2h, també és menor que el considerat com a precoç en el nostre anàlisi (4 h).

El segon estudi de Battean i col. va observar una prolongació de dos dies de l'estada hospitalària en els pacients que van iniciar el tractament antibiòtic a la planta d'hospitalització i no al servei d'urgències. Paral·lelament, en un anàlisi multivariat, es va observar una associació significativa entre el temps fins a l'administració de la primera dosi del tractament i la prolongació de l'estada hospitalària (OR= 1,75 (IC95%:1,34-2,29) per cada 8h de retràs)

Tot i la similitud dels nostres resultats amb els d'aquestes dues experiències, cal tenir en compte que l'avaluació de la influència de la precocitat en l'administració de la primera dosi d'antibiòtic en la durada de l'estada hospitalària té com a principal limitació la presència de factors confusors com poden ser els hàbits de cada metge en la pràctica clínica diària, els costos hospitalaris o factors socials del propi pacient (253).

Per altra banda, també s'han publicat altres experiències que no han aconseguit demostrar els beneficis de l'administració precoç de l'antibiòtic en la reducció de l'estada hospitalària, com és el cas de Silber i col. (253). En aquest estudi, no es van observar diferències en la durada mitjana de l'estada en comparar tres grups de pacients: els que havien rebut antibiòtics en les primeres 4h, entre les 4-8h i transcorregudes les 8h.

L'administració precoç del tractament antibiòtic en la nostra sèrie també ha demostrat un cert benefici en altres variables d'evolució clínica de la pneumònia menys dures, com els dies de simptomatologia respiratòria, els dies d'oxigenoteràpia o la presència de bacterièmia. Malauradament, són pocs els estudis publicats que hagin analitzat els possible efectes positius de l'administració precoç en variables menys dures que no

siguin l'estada hospitalària o la mortalitat. Un d'ells és novament el de Silber i col., que va estudiar l'efecte de l'administració precoç, prenent com diversos punts de tall (4h, entre 4-8h i més de 8h), en la durada del temps d'estabilització clínica de la pneumònia sense observar cap benefici (253). Es va considerar que un pacient havia aconseguit l'estabilització clínica si presentava una PAS \geq 90mmHg, FC \leq 100 bpm, FR \leq 30 rpm, T^a \leq 38,3°C, SatO₂ \geq 90% i capacitat d'ingesta oral durant un mínim de 24h.

Aquests resultats són contradictoris als observats en la nostra sèrie en la que si s'ha observat una certa tendència a la reducció dels dies de símptomes respiratoris i dels dies d'oxigenoteràpia en els pacients que van rebre el tractament de manera precoç.

No obstant, cal considerar que la variable del temps d'estabilització clínica utilitzada per Silber i col. és una variable molt més precisa i objectiva que la variable dies de símptomes respiratoris usada en el nostre anàlisi, extreta del curs clínic del pacient, i molt més subjectiva.

Una possible justificació dels beneficis associats a la precocitat en l'administració de la primera dosi d'antibiòtic es basa en el mateix procés fisiopatològic de la pneumònia.

En la pneumònia es produeix dany pulmonar que, que si és suficientment greu, pot progressar cap a una resposta inflamatòria sistèmica i a una disfunció multiorgànica.

Si el tractament antibiòtic s'administra en un determinat període de temps, aquest és capaç d'aturar el procés de dany pulmonar però si ja és massa tard, el procés ja és irreversible i condueix a la mort del pacient (69).

En base als beneficis detallats en aquests estudis, les societats científiques internacionals, com la IDSA o ATS, inicialment van recomanar en les guies publicades l'any 2003 que l'administració de la primera dosi d'antibiòtic als pacients amb PAC es realitzés durant les vuit primeres hores de d'ingrés hospitalari.

Per altra banda, i en contraposició als beneficis descrits en estudis anteriors, en els últims anys han aparegut noves experiències que han posat en dubte els potencials avantatges en la mortalitat hospitalària de l'administració precoç del tractament antibiòtic.

Un d'ells és l'estudi de Dedier i col. que inclogué més de 1000 pacients i que no va trobar cap associació entre el temps d'administració de l'antibiòtic i la mortalitat en pacients amb PAC (258).

Un segon és el de Waterer i col. que no va trobar cap associació entre l'administració precoç (≤ 4 hores) dels antibiòtics i una millora de la supervivència, en un total de 451 pacients amb PAC (259).

Adicionalment, cal considerar el fet que la majoria d'estudis prospectius que han avaluat el maneig de la PAC per protocol no han aconseguit demostrar un benefici en la supervivència en incrementar el percentatge de pacients que rebien els antibiòtics en les primeres 4-8 hores (16,260).

Un altre aspecte que encara no està ben definit és conèixer el límit de temps màxim des del moment de l'ingrés que permet obtenir els beneficis de l'administració precoç sense que aquest fet comporti un diagnòstic erroni de la PAC i la conseqüent administració d'antibiòtics de manera innecessària. Molts autors critiquen que la intenció per part del clínic 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.

En aquesta nova línia es troba un article publicat recentment per Fee C i col. que va posar en dubte els possibles beneficis d'aquesta mesura basant-se en l'afirmació que la identificació o confirmació diagnòstica de la pneumònia en el servei d'urgències no és factible en un 90% dels pacients que finalment són diagnosticats d'una PAC i, en conseqüència, no és possible que el tractament antibiòtic sigui administrat en les primeres 4 hores d'ingrés hospitalari (261).

Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts en l'estudi de Kanwar M i col. que conclou que l'administració del tractament de manera tan precoç comportaria un augment dels diagnòstics erronis de PAC i, en conseqüència, un ús inadequat i més elevat d'antibiòtics que, en molts casos, haguessin estat innecessaris (71).

En aquest estudi, cal considerar el fet que de tots els casos que finalment no van ser diagnosticats de PAC, només una minoria presentaven una altra patologia infecciosa. Per tant, un gran nombre de pacients van rebre antibiòtics innecessàriament per a un procés de causa no infecciosa. Aquests autors suggereixen com a una possible solució a aquesta mala praxis allargar el temps per a l'administració precoç de l'antibiòtic fins a 6 hores, fet que permetria més marge per a millorar l'avaluació i el diagnòstic dels pacients amb PAC.

Metersky i col. van corroborar aquesta hipòtesi en observar que fins al 22% dels pacients amb PAC inclòsos en el seu estudi tenien una raó potencial que justificava el retràs en l'inici de l'antibiòtic degut a incerteses en el diagnòstic (262). Segons aquests autors, el fet d'intentar aconseguir una administració de l'antibiòtic en les primeres 4 hores de l'ingrés podia comportar un ús incorrecte dels antimicrobians i, en conseqüència, augmentar les resistències bacterianes, l'aparició d'efectes adversos i reduir la sol·licitud de proves diagnòstiques necessàries (262). Com a solució, els autors van proposar restringir l'administració tan precoç del tractament únicament als pacients amb una RxTx confirmatòria de pneumònia, per tal de reduir la prescripció de antimicrobians en pacients amb un diagnòstic dubtós de PAC.

Finalment, un article de publicació molt recent va evidenciar novament aquesta problemàtica i va recolzar la hipòtesi que l'interval de temps limit de 4h per a administrar la primera dosi d'antibiòtic en pacients amb PAC no era una mesura de qualitat vàlida del maneig de la pneumònia ja que reduïa l'exactitud del seu diagnòstic (263).

Com a conseqüència d'aquesta controvèrsia, les últimes guies de consens de la IDSA i la ATS publicades recentment recomanen 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).

De la mateixa manera, les guies de diagnòstic i tractament de la PAC de la SEPAR recomanen (amb un nivell d'evidència II) iniciar el tractament abans de transcorregudes 4 hores però no des del moment de l'ingrés al servei d'urgències, sinó des del moment del diagnòstic (12).

Paral·lelament, alguns experts han suggerit que aquesta estratègia s'hauria de limitar al subgrup de pacients amb PAC greu, que són els que més es beneficiarien d'un diagnòstic i tractament precoç (264).

Finalment, cal tenir en compte una altra limitació important en els estudis que han avaluat els beneficis d'una administració precoç del tractament antibiòtic dels pacients amb PAC que es basa en el fet que la majoria dels estudis no han recollit la variable de dies de símptomes previs abans del moment de l'ingrés (253).

A més a més, la realitat és que la majoria dels pacients amb PAC han estat greument malalts durant dies abans de dirigir-se a un servei d'urgències hospitalari (264).

Per tant, la "precocitat" en l'administració del tractament s'ha considerat només tenint en compte el temps transcorregut des del moment en que el pacient es presenta al servei d'urgències hospitalari, fet que suposa un enorme biaix.

Entre les limitacions d'aquest estudi es troben les detallades en l'objectiu anterior.

Per altra banda, una altra limitació es basa en el fet que, a l'hora de considerar si un pacient havia rebut o no precoçment el tractament antibiòtic, no es va considerar la simptomatologia prèvia dels pacients a domicili, tot i disposar d'aquesta variable en els pacients de la nostra sèrie. Així, la definició de la precocitat en l'administració del

tractament antibiòtic es va definir partint de l'hora d'admissió al centre hospitalari, tal i com han fet la resta d'experiències publicades. Tot i que la influència de la simptomatologia prèvia a l'ingrés en l'evolució dels pacients amb PAC s'ha analitzat en un objectiu posterior d'aquesta tesi, seria interessant tenir en compte aquesta variable a l'hora de considerar si l'administració s'ha realitzat, en realitat, de manera precoç.

Per altra banda, els principals avantatges del nostre estudi radiquen en la uniformitat de la nostra sèrie en relació al tractament antibiòtic, que fou el mateix en tots els pacients inclosos. Aquesta característica ha permès eliminar la possible influència de la variabilitat del tractament antibiòtic en els nostres resultats.

En segon lloc, el seu disseny observacional de l'estudi ha suposat la ignorància per part del metges responsables de que s'estava realitzant aquest estudi, fet que segurament hauria fet modificar els seus hàbits en la pràctica clínica diària.

En conclusió, l'impacte d'una administració precoç del tractament antibiòtic en la reducció de la mortalitat, la durada de l'estada hospitalària o el temps d'estabilitat clínica dels pacients amb PAC encara és un tema controvertit. A més a més, encara queden per aclarir alguns aspectes com conèixer quin és el límit màxim de temps en la instauració del tractament antibiòtic que permet obtenir el màxim benefici i que sigui factible d'aplicar sense comprometre la fiabilitat del diagnòstic de la PAC. Tal i com s'ha comentat, la intenció per part del metge del servei d'urgències d'aconseguir una administració de la primera dosi d'antibiòtic el més aviat possible associada a la forta pressió assistencial podria convertir-se en una prescripció errònia i, en la majoria de casos, fins i tot innecessària d'antimicrobians en una PAC de diagnòstic dubtós. Per tant, una possible solució seria determinar les característiques dels pacients que més es poden beneficiar de l'administració precoç del tractament antibiòtic i, valorar l'aplicació d'aquesta mesura exclusivament en aquest subgrup de pacients prèviament seleccionats.

6.10.-Desè objectiu

Determinació de les diferències en la gravetat a l'ingrés, mesurada amb els models PSI i CURB-65, en funció dels dies de símptomes previs abans de l'ingrés dels pacients

Els resultats obtinguts van mostrar diferències significatives en les mitjanes de dies de símptomes respiratoris previs entre les diferents classes de gravetat del PSI. No obstant, no es va observar una correlació entre una major o menor durada dels símptomes previs en les classes de gravetat més elevades. Malgrat aquesta observació, cal destacar que els pacients inclosos en la classe de més gravetat del PSI, la classe V, van presentar un mitjana de dies de simptomatologia prèvia molt menor a la de la resta de categories, probablement degut al fet que aquests pacients triguen menys temps en dirigir-se al servei d'urgències d'un centre hospitalari, fet associat a la gravetat de la simptomatologia de la PAC.

De la mateixa manera, no es van observar diferències significatives en les mitjanes de símptomes previs en funció de les classes de gravetat del model alternatiu CURB-65.

Adicionalment, la distribució de la proporció de pacients amb un nombre de símptomes previs ≤ 5 dies respecte els de > 5 dies fou la mateixa en les diverses classes de gravetat tant del PSI com del CURB-65. No obstant, destaca l'elevada proporció de pacients de PSI IV i V, aproximadament el 40%, que van presentar un nombre de dies de símptomes previs ≤ 5 dies.

Paral·lelament, es va observar una tendència a una menor durada dels dies de símptomes previs entre el grup de pacients d'alt risc segons el PSI (classes IV i V) respecte els de menys risc (classes I-III), així com dels pacients amb PAC greu segons el CURB-65 (CURB-65 de 2, 3, 4 i 5) respecte els de menys gravetat (CURB-65 de 0 i 1).

Així, els pacients de més risc o gravetat van presentar una tendència a presentar una mitjana d'aproximadament dos dies menys de símptomes previs al domicili.

Finalment, es va identificar una major proporció de pacients amb dies de símptomes previs a l'ingrés ≤ 5 dies entre els pacients considerats d'alt risc segons el PSI.

Segons aquests resultats, sembla ser que els pacients amb un nombre de dies de símptomes previs a l'ingrés ≤ 5 dies presentarien una major gravetat en el moment de l'ingrés hospitalari.

Una possible hipòtesi es basaria en el fet que els pacients de més gravetat es dirigeixen de manera més precoç al servei d'urgències hospitalari, probablement degut a una major intensitat en la presentació dels símptomes de la PAC. Aquests resultats poden obrir una nova possibilitat que consistiria en utilitzar els dies de simptomatologia prèvia a l'anamnesi com a una eina orientativa complementària en el difícil procés de l'estimació de la gravetat a l'ingrés dels pacients amb PAC. Tot i això, caldria fer una estricta valoració d'aquesta variable de forma independent o inclosa en algun dels models predictors ja disponibles, per tal de conèixer la seva veritable influència en la gravetat dels pacients amb PAC.

Fins a l'actualitat i, segons el nostre coneixement, no es disposa de cap estudi publicat que hagi analitzat o recollit la variable de dies de simptomatologia prèvia dels pacients al domicili abans de l'ingrés. Tampoc es disposa de cap experiència que hagi correlacionat la simptomatologia prèvia a l'ingrés dels pacients i la gravetat o la mortalitat dels pacients amb PAC mesurada pels diversos models predictors. Aquests dos fets dificulten enormement la comparació dels nostres resultats amb els d'altres investigadors.

Cal considerar, però, que es disposa de diversos estudis que han analitzat una variable similar a la simptomatologia prèvia, tot i que no l'han correlacionat amb la gravetat de la patologia. Un d'ells és el de Moussaoui R, un investigador que va avaluar retrospectivament els símptomes i l'estat general de salut que havien experimentat els pacients en el mes anterior a l'inici de l'episodi de la pneumònia. Als símptomes previs els va anomenar "*símptomes prepneumònia*" (265). Els resultats obtinguts foren que els pacients d'edat avançada, amb comorbiditats i/o amb pneumònia pneumocòccica havien presentat més símptomes prepneumònia que els que no presentaven aquestes condicions. No obstant, en aquest estudi la durada de la simptomatologia prèvia no fou contemplada.

Un segon estudi dut a terme en població pediàtrica amb PAC va analitzar els dies de febre que els pacients havien experimentat abans de l'ingrés de diferents etiologies de la pneumònia, però no els va correlacionar amb la gravetat a l'ingrés (266).

Determinació de la influència dels dies de símptomes previs abans de l'ingrés en l'evolució clínica de la PAC.

Els pacients que en el moment de l'ingrés havien presentat un nombre de dies de símptomes previs > 5 dies van presentar una evolució clínica de la PAC més lenta. Així, aquests pacients van presentar una mitjana superior de dies de simptomatologia respiratòria durant l'ingrés, fet que possiblement va influir en la tendència observada a que la seva estada hospitalària fos més llarga. Addicionalment, es va observar una tendència a una major proporció de pacients amb ingrés a la UCI en el grup amb > 5 dies de símptomes previs. No obstant, aquests resultats s'han d'interpretar amb prudència degut al baix nombre de casos amb aquesta característica (únicament 3 pacients).

Contràriament no es van observar diferències en la resta de variables clíniques analitzades com els dies de tractament antibiòtic, el reingrés hospitalari o la mortalitat.

De la mateixa manera, en l'anàlisi del subgrup de pacients de més gravetat (PSI de IV i V), els pacients que havien presentat un major nombre de símptomes previs a l'ingrés van presentar una major durada de la simptomatologia respiratòria i una tendència a una major estada hospitalària.

Segons l'anàlisi de les corbes de supervivència, la probabilitat del temps de resolució de la simptomatologia respiratòria o temps de defervescència fou diferent entre el grup de pacients amb ≤ 5 dies respecte els de > 5 dies de símptomes previs.

La mediana de temps de defervescència dels pacients amb > 5 dies de símptomes previs (11 dies) fou estadísticament superior a la dels pacients amb ≤ 5 dies de símptomes previs (9 dies). Per tant, la probabilitat d'estar asimptomàtic fou major entre els pacients que van presentar ≤ 5 de símptomes previs abans de l'ingrés respecte els de > 5 dies.

En resum, un major durada dels símptomes previs a l'ingrés es va associar significativament a un augment dels dies de defervescència, en els pacients de la nostra sèrie ($p=0,004$ amb el test de log-rank²).

De tot això en podem concloure que l'evolució o resolució de la pneumònia fou més lenta en el grup de pacients amb més dies de simptomatologia respiratòria prèvia al domicili, un fet que podria haver-se degut al subsegüent retràs en l'administració del tractament antibiòtic.

Cal recordar que, tal i com s'ha comentat anteriorment, el grup de pacients amb > 5 dies de símptomes previs al domicili van presentar una menor gravetat de la pneumònia en el moment de l'ingrés, però, tot i això, la seva evolució clínica fou més lenta fet que explicaria la tendència observada a que la seva estada hospitalària fos més llarga.

Aquests resultats semblen ser contraposats als obtinguts per altres experiències en les que s'ha demostrat una major temps d'estabilització clínica dels pacients amb PAC entre els pacients de més gravetat en el moment de l'ingrés (157,267). No obstant, aquests

estudis no han investigat la influència de la simptomatologia prèvia a l'ingrés tal i com s'ha realitzat en la nostra sèrie.

Comparant la durada de la simptomatologia respiratòria durant l'ingrés de la nostra sèrie, que fou de 11,9 dies, amb l'observada en d'altres experiències destaca el fet que alguns estudis han descrit una durada dels símptomes molt menor, com és el cas del treball de Rosón i col. que van observar una durada mitjana de 6 dies (206), o el de Zalacain i col., que fou de 5,8 dies (19).

Contràriament, altres estudis com el de Metlay i col. van descriure un temps de resolució de la totalitat dels símptomes de fins a 3 setmanes, malgrat que els pacients inclosos en el seu estudi presentaven un baix risc de mortalitat (valor mig de PSI de 55,2). No obstant, cal tenir en compte que, en aquest cas, es van considerar símptomes com la miàlgia o l'astènia de durada més llarga que, pel contrari, no foren inclosos en el nostre anàlisi (268).

Malauradament, l'avaluació de l'eficàcia del tractament antibiòtic en la PAC per part d'investigadors s'ha basat i es continua basant en la mesura de variables clíniques com la mortalitat, la taxa de recurrència i l'estada hospitalària (265). El nombre d'estudis publicats que han analitzat els dies de defervescència o dies de simptomatologia respiratòria és limitat, tot i que aquesta variable pot ser una eina útil per valorar l'eficàcia del tractament antibiòtic, especialment entre els pacients de baix risc de mortalitat (268,269).

Lamentablement, i segons el nostre coneixement, no s'ha publicat cap estudi que hagi correlacionat la simptomatologia prèvia a l'ingrés dels pacients amb la durada de la simptomatologia respiratòria durant l'ingrés o temps de defervescència.

Novament, aquesta limitació dificulta molt la comparació dels nostres resultats amb els d'altres autors.

Cal destacar, però, algunes experiències publicades que han realitzat anàlisis o comparacions relativament similars als del nostre objectiu.

Una d'elles és un estudi que va avaluar si l'existència de determinats símptomes respiratoris (tos, expectoració i dolor pleural) dels pacients previs a l'ingrés era un factor predictor de mal pronòstic de la PAC en pacients d'edat avançada (19). Tot i que en l'anàlisi univariatal la presència de símptomes previs va aparèixer com un factor protector, fet que aniria suposadament en contra de la nostra hipòtesi, en l'anàlisi multivariatal no va resultar ser un factor significatiu. Addicionalment, cal tenir en compte que aquests pacients no van considerar la durada dels símptomes previs, sinó que únicament la seva presència.

Un altre estudi, molt més antic, de Metlay i col. també va analitzar els símptomes dels pacients als 30 dies previs a l'inici de l'episodi de pneumònia (símptomes prepneumònia) i els van relacionar amb els símptomes posteriors experimentats pels pacients. Així, per exemple, del 82% dels pacients que presentaven tos a la setmana de l'ingrés, un 16% ja l'havia presentat com a símptoma prepneumònia. Les conclusions d'aquest estudi foren que una proporció considerable de pacients ja havia presentat determinats símptomes prèviament al moment en que s'havia inicial l'episodi de la PAC (269). La limitació d'aquest estudi per a ser comparat amb el nostre és que aquests autors no van correlacionar la durada dels símptomes prepneumònia amb el temps de resolució de la simptomatologia durant l'ingrés sinó únicament amb la presència o absència d'aquests de manera prèvia i posterior a l'episodi de pneumònia.

El nostre estudi presenta una sèrie de limitacions. En primer lloc cal tenir en compte que la variable dies de símptomes previs es va recollir de manera subjectiva a través de

dades de l'anamnesi dels pacients i, per tant, això implica biaixos associats a les diferències interindividuais de la percepció de la simptomatologia de la pneumònia.

Una altra limitació radica en el fet que l'avaluació dels dies de defervescència es va recollir en base a les anotacions al curs clínic per part del metge responsable, que era el que avaluava la presència o absència de símptomes respiratoris de la pneumònia. Això suposa, per una banda, que no es tracti d'una mesura objectiva i validada i, per l'altra que hi puguin haver biaixos associats a la variabilitat entre metges, tant en la percepció de la intensitat dels símptomes, com en la precisió en el registre de la informació dels pacients al curs clínic.

En el nostre estudi, en el càlcul dels dies fins a la resolució dels símptomes no es va incloure la valoració de variables clíniques més objectives, com els valors de la FR, la FC, la PAS o la saturació d'oxigen, entre d'altres.

Cal considerar que altres autors han avaluat el temps d'estabilització clínica de la PAC, una variable basada en criteris més precisos i objectius que el temps de resolució de la simptomatologia (157,270).

Per altra banda, una de les escales validades i que es podrien haver aplicat per tal de reduir la variabilitat de l'estimació de la durada de la simptomatologia respiratòria és el "**CAP score**", que permet avaluar els símptomes relacionats amb la pneumònia en pacients hospitalitzats amb PAC lleu-moderada-grau (271). Aquest model s'ha derivat d'un qüestionari basat en símptomes respiratoris (presència i gravetat de la dispnea, tos seca o productiva, facilitat d'expectorar i color de l'esput) i símptomes de benestar (estat general de salut i benestar). Les respostes a aquestes 8 preguntes s'usen per a calcular el PAC score i els valors baixos són indicatius de símptomes més greus.

En l'estudi de Moussaoui i col. que va analitzar la durada dels símptomes respiratoris mitjançant el model **CAP score**, es va observar un mitjana de temps de 14 dies,

lleugerament superior a la mitjana detectada en la nostra sèrie que fou de gairebé 12 dies (271).

Altres experiències han identificat símptomes com la tos i l'astènia com els de resolució més lenta, amb una durada d'uns 14 dies (268).

En conclusió, els resultats del nostre estudi indiquen que els pacients amb una menor durada de la simptomatologia prèvia a l'ingrés van presentar una major gravetat en el moment de l'ingrés hospitalari. Una possible hipòtesi es basaria en el fet que els pacients de més gravetat es dirigeixen més precoçment al servei d'urgències hospitalaris, probablement degut a que una major intensitat en la presentació dels símptomes de la PAC.

Adicionalment, els dies de símptomes previs a l'ingrés sembla ser un factor influent en la durada dels símptomes respiratoris dels pacients amb PAC, ja que, en el nostre estudi, una major durada dels símptomes previs a l'ingrés es va associar a una major durada de la simptomatologia respiratòria al llarg de l'ingrés.

Per altra banda, els estudis publicats fins a l'actualitat analitzant el temps de resolució de la simptomatologia o temps de defervescència en pacients amb PAC són limitats i, segons el nostre coneixement, no hi ha cap estudi que hagi relacionat aquesta variable amb la durada de la simptomatologia prèvia a l'ingrés.

No obstant, un coneixement més precís de la resolució de la PAC en el temps o de la seva estabilització clínica, és necessari per a poder caracteritzar millor la història natural d'aquesta patologia, conèixer la resposta al tractament antibiòtic i, probablement, individualitzar la durada d'aquest (270).

A més a més, cal considerar que la identificació dels factors que poden influir en l'estabilització clínica de la PAC, com la durada de la simptomatologia prèvia en la nostra sèrie, podria ser una informació molt útil a l'hora de reduir, si fos possible, la durada de la

teràpia antimicrobiana, així com planificar la teràpia seqüencial o la durada de l'estada hospitalària. (270).

Considerant aquests resultats i, tenint en compte que la durada de la simptomatologia respiratòria prèvia és una variable que es recull habitualment en l'anamnesi dels pacients amb pneumònia, s'obre una nova possibilitat que consistiria en utilitzar la dada de la durada de la simptomatologia respiratòria prèvia a l'anamnesi, com a una eina orientativa i complementària en el difícil procés de l'estimació de la gravetat a l'ingrés dels pacients amb PAC.

Més enllà, seria interessant analitzar aquesta variable integrada en un model predictor de pronòstic de la PAC, amb l'objectiu d'avaluar i validar el seu veritable impacte com a factor pronòstic o de gravetat de la pneumònia.

6.11- Onzè objectiu.**Determinació de les diferències en la T^a a l'ingrés i dels dies de normalització de la T^a o temps de resolució de la febre en relació a la gravetat a l'ingrés, estimada mitjançant els models PSI i CURB-65.**

Els resultats obtinguts van ser l'absència de diferències significatives en les T^{es} mitjanes a l'ingrés entre les diverses categories de gravetat, tant del model PSI com del model CURB-65.

De la mateixa manera, la proporció de pacients afebrils (considerant com una T^aingrés <37,8 °C) fou la mateixa en les diferents classes de gravetat, tant del model PSI com del CURB-65.

Per altra banda, tampoc es van observar diferències en les T^a mitjanes a l'ingrés ni en la proporció de pacients afebrils en comparar el grup de pacients considerats d'alt risc pel PSI (classes IV i V) respecte els de baix risc (classes I, II i III) i els de PAC greu, segons els CURB-65, (classes 2, 3, 4 i 5) respecte el de no greu (classes 0 i 1).

El temps mig de resolució o normalització de la T^a de tota la totalitat dels pacients fou de 2,8 dies (IC95%: 2,3-3,3 dies). Segons els nostres resultats, no es van obtenir diferències significatives en comparar el temps mig de resolució o normalització de la T^a entre les diverses classes del model PSI. El nombre de dies necessari per assolir un estat afebril va oscil·lar entre 2,5-4 dies en qualsevol de les classes de gravetat.

Contràriament, es van observar diferències significatives en els dies de normalització de la T^a entre les diverses classes de gravetat del CURB-65. Malgrat això, no es va observar una correlació positiva entre els dies de resolució de la febre i una major classe de gravetat. Cal destacar, però, la perllongada durada del temps de resolució de la febre (mitjana de 9 dies) que van requerir els pacients de més gravetat, els de classe 5, en

comparació als valors de la resta de classes que van oscil·lar entre 2 i 4 dies. No obstant, l'interval de confiança del valor de temps mig en la classe 5 fou molt ampli (4-13 dies), fet que indica l'elevada variabilitat dels dies de normalització de la Tª entre els pacients de més gravetat.

La probabilitat d'estar afebril, mesurat per les corbes de Kaplan-Meier, tampoc va mostrar diferències en comparar els pacients d'alt risc de PSI (risc IV i V) respecte els de baix risc (I, II, III), i els de PAC greu (2, 3, 4, i 5) segons el CURB-65 respecte els de PAC no greu (classes 0 i 1).

La febre és una de les variables o paràmetres utilitzats per a mesurar la gravetat, el risc i el pronòstic de la majoria de patologies infeccioses, entre elles la PAC.

Així, la febre s'utilitza com a marcador clínic per a determinar l'estabilitat clínica de la infecció que, a més a més, es troba inclòs en diversos models predictors de gravetat, com per exemple el PSI.

Adicionalment, l'augment de la Tª corporal per sobre de determinats valors, així com l'apirèxia o absència de febre, s'han identificat com factors independents predictors de mortalitat o de gravetat dels pacients amb PAC. De fet, les guies de la IDSA/ATS consideren la hipotèrmia (considerada com una Tª <36°C) com un criteri menor de gravetat de la PAC (21).

Altres estudis han observat una correlació positiva entre una Tª <37,0 °C i la mortalitat als 30 dies, ajustada per classe de CURB, dels pacients amb PAC, tot i que amb un valor límit de significança (p=0,047) (162).

Per altra banda, en altres experiències un valor de Tª >38°C al tercer dia de tractament antibiòtic s'ha considerat com un criteri de fracàs clínic en pacients amb pneumònia greu (237).

En relació a la definició d'estat afebril també s'han usat valors discordants. Mentre que la SEPAR considera un valor $< 37,8$ com a afebril (12), valor que s'ha pres com a valor de referència en el nostre treball, altres estudis han utilitzat altres punts de tall com per exemple una $T^{\circ} < 37,5^{\circ}\text{C}$ (223).

Dels resultats obtinguts en la nostra sèrie en podem concloure que la T° corporal a l'ingrés no sembla ser diferent en els pacients classificats en diferents classes de gravetat, fet que podria indicar que els seu valor no sembla tenir un pes específic en la classificació de la gravetat de la pneumònia segons aquests models predictors.

Analitzant el disseny dels models predictors específics de la PAC, s'observa que el model PSI inclou la variable febre, tot i que únicament es consideren els valors extrems de T° ($< 35^{\circ}\text{C}$ i $\geq 40^{\circ}\text{C}$) que són els que puntuen al model.

En canvi, ni el model CURB-65 ni en el nou model de gravetat de PAC dissenyat per Espanya i col., es troba inclosa la variable de T° corporal. En la derivació d'aquest últim model, cal destacar el fet que inicialment, en l'anàlisi univariats, els valors extrems de T° ($< 35,0^{\circ}\text{C}$ i $\geq 40^{\circ}\text{C}$), que coincidien amb els inclosos en el PSI, es va correlacionar amb la gravetat de la pneumònia. No obstant, aquesta correlació es va perdre en realitzar l'anàlisi multivariats i, en conseqüència, aquest marcador clínic fou finalment exclòs del model (214).

Contràriament, un altre model predictor, com el CPIS, dissenyat pel diagnòstic de la PAV, també va incloure la variable de T° corporal però utilitzant valors menys extrems que els del PSI (167). Així, un valor de $T^{\circ} \geq 36,5$ i $\leq 38,4$ obtindria un puntuació de 0; un valor d'entre $36,5$ i $\leq 38,9$ una puntuació de 1 i un valor $\geq 39,0$ i $\leq 36,0$ obtindria la puntuació més elevada de 2 punts.

Segons els resultats de la nostra sèrie que no mostren diferències en el valor de la T° en les diverses classes de gravetat del PSI, sembla adequat el fet que únicament els valors

extrems de T^a puntuïn en el PSI, ja que, en cas contrari, la inclusió o consideració de valors menys extrems de T^a podria esbiaixar la correcta classificació dels pacients segons la seva gravetat.

Malauradament, segons el nostre coneixement, no es disposa de cap experiència que hagi analitzat les diferències en la T^a a l'ingrés dels pacients segons la seva classe de gravetat mesurada per models predictors, fet que, novament, fa difícil la comparació i la validació dels resultats de la nostra sèrie.

Es disposa d'un estudi de publicació molt recent, de Valencia i col., que va analitzar les característiques clíniques dels pacients amb PAC de classe V de PSI (196). Aquests autors van analitzar la T^a corporal, entre d'altres variables, entre els pacients que van ser admesos en la UCI (valor mig de 37,3 ± 1,2) respecte els que van ser tractats en la planta d'hospitalització (valor mig de 37,5 ± 1,0) i no van observar diferències significatives. Addicionalment, en l'anàlisi multivariatal, la T^a no fou una variable predictora de l'ingrés a la UCI. Una possible interpretació d'aquests resultats podria ser que la T^a, a valors no extrems com els observats en aquests pacients, no sembla tenir un pes específic en el pronòstic dels pacients de més gravetat.

En comparació amb els nostres resultats, es pot observar que la T^a mitjana a l'ingrés dels pacients de PSI V d'aquest estudi és similar a l'observada en els nostres pacients de la mateixa classe de PSI (mitjana de 37,4°C), però, en canvi, és força inferior a l'observada en els pacients de classe 5 de CURB-65 (mitjana de 38,4°C).

En relació al temps de resolució de la febre, novament són limitats el nombre d'estudis que hagin avaluat la relació entre els dies de resolució de la febre en funció de les classes de gravetat dels pacients amb PAC.

Un d'ells és l'estudi de Rosón i col., un estudi espanyol de caràcter observacional prospectiu que inclogué un total de 533 pacients amb PAC. Aquests autors van analitzar

el temps mig de resolució de diversos símptomes de la pneumònia, entre ells el temps de resolució de la febre i, addicionalment, van estudiar si hi havia diferències entre les diferents classes de gravetat del model PSI, tal i com s'ha realitzat en la nostra sèrie (206)

El temps mig de resolució de la febre global de la sèrie fou de 3 dies, dada que coincideix amb l'observada en la nostra sèrie, de 2,8 dies. Aquests investigadors no van observar diferències en els dies de normalització de la T^a en comparar les diverses classes de gravetat del model PSI, resultats que, novament, són similars als del nostre estudi.

De manera semblant a la nostra sèrie, el temps de resolució de la febre per a totes les categories de PSI fou d'aproximadament uns tres dies.

Ara bé, els nostres resultats si van mostrar diferències significatives en els dies de resolució de la febre entre les classes de gravetat del model alternatiu CURB-65, especialment entre la classe de major gravetat, la de CURB-65 igual a 5, i la resta de categories. Lamentablement, Rosón i col. no van utilitzar aquest model predictor i, per tant, no és possible establir comparacions dels resultats entre ambdues experiències.

Altres experiències han avaluat senzillament el temps de resolució de la febre en els pacients amb PAC sense intentar establir una associació amb altres variables. Per exemple, l'estudi de Lehtomaki i col va demostrar que la resolució de la febre succeïa transcorreguts aproximadament uns 2,5 dies (185).

Un altre estudi del mateix any, de caràcter prospectiu, de cohorts i multicèntric que inclogué en un total de 668 pacients hospitalitzats amb PAC va determinar el temps d'estabilització clínica dels pacients amb aquesta patologia. Es va observar que el temps mig que van requerir els pacients fins a arribar a l'estat d'afebril fou de 2 dies (si la T^a definida era de 38,3°C) o de 3 dies (si era de 37,8°C o 37,2°C) (157). Aquests resultats posen en evidència el fet que la variació dels punts de tall utilitzats en les mesures de la T^a poden donar lloc a una gran disparitat en els resultats obtinguts. Malauradament, en

aquest estudi no es va analitzar aquesta variable en relació a la gravetat a l'ingrés dels pacients, mesurada amb algun dels models predictors específics de PAC.

Posteriorment, Welte i col. van desenvolupar un estudi prospectiu, multicèntric, controlat, no-cec en un total de 379 pacients amb PAC que comparava el tractament en monoteràpia amb moxifloxacina amb el tractament convencional de CFT endovenosa associada o no a eritromicina. Una de les variables estudiades fou l'evolució de la febre (272). La mitjana de T³ de tots els pacients a l'ingrés fou de 38,4°C i els dies de defervescència o de normalització de la T³ foren menors en el grup tractat amb la fluorquinolona (mitjana de 3,0 dies) respecte el grup tractat amb la biteràpia (4,0 dies). Malgrat que aquests investigadors van comparar l'evolució de la febre en el temps considerant els primers 5 dies de tractament, de manera similar al que s'ha realitzat en el nostre estudi, tampoc van investigar la correlació entre els dies de normalització de la T³ i la gravetat dels pacients en el moment de l'ingrés.

Finalment, es disposa d'un altre estudi que novament va estudiar la durada de la febre com una mesura objectiva de la resolució de la pneumònia. No obstant, aquest estudi inclogué únicament pacients pediàtrics, va calcular la durada de la febre des de l'inici del tractament antibiòtic i no des del moment de l'ingrés, i tampoc la va correlacionar amb la gravetat inicial de la infecció, fets que impedeixen comparar els resultats amb els de la nostra sèrie (266). Malgrat això, sorprèn la durada tan perllongada de la febre en aquests pacients, que fou d'uns 14 dies de mitjana, tot i cal considerar que únicament eren pacients pediàtrics.

Aquest estudi presenta una sèrie de limitacions. Una d'elles es basa en el fet el valor de la T³ corporal pot presentar una elevada variabilitat en funció del moment del dia, l'instrument o la zona de l'organisme en la que es realitzi la determinació. Tot i que suposem que les mesures de T³ dels nostres pacients es van realitzar amb un mateix

instrument i, aproximadament, a les mateixes hores del dia, no es pot conèixer amb precisió quina ha estat la influència real d'aquests factors en els nostres resultats.

En segon lloc, tampoc s'han considerat altres factors que poden modificar el valor de la T^a corporal com el sexe, els trastorns neuropsiquiàtrics o la presència d'altres comorbiditats dels pacients estudiats, com la depressió crònica

Finalment, cal considerar el fet que a la literatura no hi ha una definició globalment acceptada del valor de T^a que es considera com a afebril. Tal i com s'ha comentat anteriorment, en el nostre anàlisi s'ha considerat com a afebril un valor de T^a <37,8 d'acord amb les guies de la SEPAR però cal tenir present que altres experiències han considerat valors diferents. Per tant, cal tenir en compte que es podrien haver obtingut resultats diferents si s'hagués considerat un altre punt de tall de T^a diferent a l'utilitzat.

Dels resultats obtinguts en el nostre estudi en podem concloure que la T^a corporal a l'ingrés no presenta valors significativament diferents en les diverses classes de gravetat dels pacients, tant del model PSI com del CURB-65, fet que suggereix que el seu valor no sembla tenir un pes específic en la classificació de la gravetat de la pneumònia mitjançant aquests models predictors.

No obstant, la febre és un marcador clínic que es troba inclòs en diversos models predictors de gravetat, com per exemple el mateix PSI, tot i que únicament els valors extrems, són els considerats en la puntuació d'aquest model. L'absència de diferència de les T^a mitjanes en pacients de diversa gravetat sembla recolzar aquesta hipòtesi, ja que podria succeir que la inclusió de valors menys extrems de T^a esbiaixés la correcta classificació dels pacients segons la seva gravetat.

En relació als temps mig de resolució de la febre, novament no es van observar diferències significatives en les diverses classes del model PSI, però sí entre les classes de CURB-65, tot i que no es va observar una correlació positiva entre els dies de resolució de la febre i una major classe de gravetat i només és destacable la durada tan

perllongada del temps de resolució de la febre (mitjana de 9 dies) que van requerir els pacients de més gravetat, els de classe 5.

Segons aquests resultats, el temps de resolució de la febre no sembla estar correlacionat amb la gravetat inicial dels pacients a l'ingrés estimada pels models predictors PSI i CURB-65.

No obstant, les experiències publicades que han analitzat les característiques de la febre en els pacients amb PAC són molt limitades i, en conseqüència, són necessaris futurs estudis per tal de determinar la veritable utilitat de la febre com a mesura objectiva de la resolució de la pneumònia.

Comparació de les diferències en l'evolució de la mitjana de T° durant la primera setmana d'ingrés en funció de l'edat dels pacients prenent com a punt de tall una edat < i ≥ de 65 anys.

La T° mitjana a l'ingrés de la totalitat dels pacients inclosos fou de 37,5 (IC95%: 37,3-37,7).

El percentatge de pacients que estaven afebrils en el moment de l'ingrés fou del 59,8%, (40,2% van presentar febre) mentre que el percentatge de pacients amb una T° ingrés >38,5°C fou del 51,5%.

Els resultats del nostre estudi mostren l'absència de diferències significatives en la proporció de pacients afebrils i de pacients amb una T° ingrés > 38,5 en comparar els pacients amb una edat < 65 anys respecte als ≥ 65 anys.

En analitzar les diferències de les T° mitjanes, en el moment de l'ingrés i a diàries durant la primera setmana d'aquest, no es van observar diferències significatives entre aquests dos grups (edat < 65 anys respecte ≥65 anys), excepte en la T° en el tercer dia de l'ingrés hospitalari. En aquesta data i, tal i com era previsible, els pacients d'edats més joves van presentar una valor de T° lleugerament i significativament superior. No obstant, cal

especificar que la diferència observada és tan petita, de tres dècimes, que caldria valorar realment la seva rellevança clínica.

Finalment, tampoc es van observar diferències en els dies de normalització de la T^a entre el grup de pacients amb edat < 65 anys respecte els ≥ a 65 anys.

Dades publicades en alguns estudis descriuen una incidència de febre en el 65-90% dels pacients amb pneumònia (4). La proporció de pacients que van presentar febre en la nostra sèrie, que fou del 40,2%, és força inferior a aquesta dada, la qual cosa podria estar relacionada amb el fet que, a diferència d'altres estudis, hem considerat valors < 37,8°C per a definir un estat afebril, i/o amb l'elevada proporció de pacients d'edat avançada, gairebé el 81%, inclosos en el nostre estudi.

Estudis publicats fa molts anys van descriure que l'augment de la T^a corporal no es presenta amb la mateixa intensitat entre els pacients d'edat avançada. Paral·lelament, altres experiències han observat una menor freqüència de l'aparició de la febre en individus d'edat avançada.

Wunderlich i Seguin ja van sospitar, l'any 1871, que els individus d'edat avançada podien presentar T^a corporals menors que els pacients més joves (181), hipòtesi que fou corroborada uns anys més tard per Howell (181). Estudis posteriors com el de Weitzman i col. van confirmar aquestes dades, en demostrar que la termoregulació es troba alterada en els pacients ancians degut als efectes propis de l'edat en el sistema nerviós autònom (273).

Un exemple d'això és l'estudi de Ewig i col., desenvolupat en pacients d'edat avançada (edat ≥ 65 anys) amb PAC en el que es va observar que gairebé la meitat (47%) dels pacients inclosos presentaven apirèxia en el moment de l'ingrés (205).

De la mateixa manera, en un estudi espanyol que va analitzar les característiques clíniques de pacients amb PAC d'edat avançada (≥ 65 anys), la proporció de pacients que

van presentar febre (considerada com $T^a \geq 37,8$ com el nostre anàlisi) fou únicament del 34,4%.

A l'estudi comparatiu de Chan i col. que va analitzar les característiques clíniques dels pacients d'edat avançada (≥ 60 anys) respecte els més joves (< 60 anys) també es va observar una major freqüència de la febre ($> 38^\circ\text{C}$) en els pacients d'edat més joves. Cal esmentar, però, que aquest estudi va incloure una cohort retrospectiva de pacients amb síndrome respiratòria aguda i no amb PAC (274).

Un altre estudi a considerar és el de Lim i col., una sèrie retrospectiva de pacients amb PAC en la que es va identificar la presència d'una T^a corporal baixa a l'ingrés, considerada com una $T^a < 37^\circ\text{C}$, com un factor fortament predictiu de mortalitat (192). És interessant destacar que els autors consideren que aquest fet podria estar relacionat amb l'elevada proporció de pacients d'edat avançada de l'estudi (48% de ≥ 75 anys) i podria ser el reflex de la reduïda resposta immunitària a la infecció descrita en aquestes edats. Així, l'absència de pirèxia en pacients amb PAC, molt més freqüent en pacients d'edat avançada que no en joves, seria un factor de risc de mortalitat.

Probablement, la justificació de l'efecte protector de la febre es basaria en el fet que aquesta variable guarda una correlació inversa amb l'edat i, en conseqüència, els pacients d'edat més avançada podrien patir un retràs en el diagnòstic de la pneumònia que augmentaria el seu risc tant de morbiditat com de mortalitat (275)./

Els resultats obtinguts en el nostre anàlisi no coincideixen amb els d'aquests autors.

Tal i com s'ha comentat, en la nostra sèrie no es van observar diferències en el valor de la T^a corporal en el moment de l'ingrés comparant els pacients d'edat major (≥ 65 anys) respecte els d'edat menor (< 65 anys) i, de la mateixa manera, la proporció de pacients afebrils fou la mateixa en ambdós grups.

Per altra banda, alguns treballs no han demostrat la presència de temperatures més baixes en subjectes sans d'edat avançada respecte els subjectes sans més joves (186). En comparar les temperatures corporals d'aquests subjectes mesurades en diferents zones de l'organisme, es va observar que les T^{es} mitjanes orals i axil·lars van ser menors en els grup d'edat avançada, però no en canvi les rectals.

Aquests resultats podrien justificar les discrepàncies observades en relació a la influència de l'edat en la T^a corporal, que podria inclús dependre de la zona de l'organisme en la que es realitza la determinació .

Un altre estudi més recent, de manera similar a l'observat en la nostra sèrie, tampoc va observar un major nombre de casos afebrils en individus d'edat major amb pneumònia. Es tracta d'un estudi prospectiu, multicèntric, realitzat al nostre país, que inclogué un total de 503 pacients amb PAC d'edat avançada (considerada com a ≥ 65 anys), el mateix punt de tall utilitzat en el nostre anàlisi, amb l'objectiu d'avaluar-ne les característiques clíniques, d'etiologia, d'evolució i els factors pronòstics ((19). La T^a mitjana del total de pacients de la sèrie fou de $37,9 \pm 0,9$ °C. La proporció de pacients que havien presentat febre (considerada com una $T^a \geq 38^\circ\text{C}$) en el moment de l'ingrés va resultar ser molt elevada, afectant al 76% dels pacients inclosos (380 casos). En analitzar la proporció de pacients febrils estratificant-los segons el sexe, edat (prenent com a punt de tall els 80 anys), procedència d'una institució geriàtrica, activitat física prèvia o comorbiditats no es van observar diferències significatives.

Els resultats de la nostra sèrie indiquen que l'edat tampoc sembla ser un factor influent en els valors de T^a corporal dels pacients amb PAC durant la primera setmana de l'ingrés. De la mateixa manera, els nostres pacients tampoc van presentar diferències en el temps de resolució de la febre associades a l'edat.

Fins a l'actualitat, segons el nostre coneixement, no es disposa d'estudis que hagin estudiat l'evolució diària de la febre durant la primera setmana de tractament així com tampoc el temps de resolució de la febre, tot comparant diversos grups d'edat.

Aquest fet dificulta novament la comparació dels nostres resultats amb els d'altres experiències.

Les limitacions d'aquest estudi són les mateixes que les detallades en l'anàlisi anterior.

Finalment, de tots aquests resultats en podem concloure que en la nostra sèrie no s'han observat diferències en la presència de febre o el valor de la T^a corporal a l'ingrés, ni els dies de resolució de la febre entre els pacients d'edat avançada (≥ 65 anys) respecte els d'edat més joves (< 65 anys). En conseqüència, el factor edat no sembla ser un factor que pugui influir o esbiaixar la utilitat d'aquest marcador de pronòstic, gravetat i evolució clínica dels pacients amb PAC de la nostra sèrie.

CONCLUSIONS

7.-CONCLUSIONS

Primer objectiu

El nou model CURB-65, basat únicament en cinc variables clíniques de fàcil obtenció, sembla mostrar una millor capacitat predictora de la mortalitat hospitalària als 30 dies que el PSI o que el model no específic de pneumònies, el MPM-II, en els pacients amb PAC no crítics del nostre àmbit hospitalari.

Segon i tercer objectiu

Ambdós models predictors específics de pneumònia, PSI i CURB-65, mostren una baixa exactitud en la predicció de la durada de l'estada hospitalària i de la necessitat d'un posterior reingrés hospitalari en els pacients amb PAC de la nostra sèrie. Únicament el model PSI sembla obtenir una modesta capacitat discriminatòria en la predicció d'una estada hospitalària superior a la mitjana de la sèrie.

Quart i cinquè objectiu

L'edat i l'estat de confusió mental dels pacients a l'ingrés s'han identificat com a factors independents predictors de mortalitat hospitalària en els pacients de la nostra sèrie.

Els pacients amb una edat superior a 80 anys presenten un risc de mortalitat hospitalària 3,49 vegades superior que els d'edat igual o menor. De la mateixa manera, els pacients amb un estat mental confús o alterat en el moment de l'ingrés hospitalari presenten un risc de mortalitat hospitalària 7,8 vegades superior que els d'estat mental orientat.

Sisè i setè objectiu

La selecció de la dosificació de CFT no s'ha vist condicionada per les característiques demogràfiques o clíniques dels pacients a l'ingrés, exceptuant l'edat, que ha influït en una major freqüència de prescripció de la dosi menor de CFT en els pacients més grans.

Contràriament, la gravetat a l'ingrés dels pacients, mesurada tant pel model PSI com pel CURB-65, no es mostra com un factor condicionant en l'elecció de la dosificació de la CFT.

No s'observen diferències en l'evolució clínica dels pacients en funció de la dosificació de CFT prescrita, fet que qüestiona la necessitat d'administrar la dosi de 2g/dia en pacients hospitalitzats no crítics amb PAC del nostre àmbit hospitalari.

Vuitè i novè

Entre els pacients que han rebut una administració precoç del tractament antibiòtic s'ha identificat una major proporció de casos procedents d'institucions geriàtriques, així com una major proporció de casos amb PAC plurilobar.

Adicionalment, el grup de pacients amb administració precoç ha presentat una mitjana de Tª corporal a l'ingrés més elevada i una tendència a una menor PAD a l'ingrés.

Per tant, aquests factors es mostren com a condicionants de l'administració precoç de la primera dosi d'antibiòtic als pacients de la nostra sèrie.

La gravetat dels pacients a l'ingrés, mesurada amb els models específics PSI i CURB-65, no sembla ser un factor influent en la precocitat de l'administració del tractament antibiòtic.

L'administració precoç del tractament antibiòtic redueix l'estada hospitalària i mostra una tendència a una menor durada de la simptomatologia respiratòria i de l'oxigenoteràpia durant l'ingrés dels pacients amb PAC de la nostra sèrie.

Desè objectiu

Els pacients amb una menor durada de la simptomatologia respiratòria prèvia a l'ingrés semblen presentar una major gravetat en el moment de l'ingrés hospitalari.

Els pacients amb una major durada de la simptomatologia respiratòria prèvia a l'ingrés presenten una evolució de la pneumònia més lenta, manifesta per una major durada del temps de resolució dels símptomes respiratoris, així com una tendència a una estada hospitalària més perllongada.

Onzè objectiu

No s'observen diferències en la T^a corporal a l'ingrés en relació a la gravetat dels pacients, estimada pels models predictors PSI i CURB-65.

El temps de resolució de la febre tampoc es correlaciona amb la gravetat inicial dels pacients a l'ingrés, estimada per aquests models predictors específics de pneumònia.

De la mateixa manera, no s'observen diferències en la T^a corporal i el temps de resolució de la febre entre els pacients d'edat avançada respecte els més joves.

BIBLIOGRAFIA

8.-BIBLIOGRAFIA

1. Carratalà Fernández J, Verdaguer Rius R. Infeccions pleuropulmonars. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2006; 1217-28.
2. Mizgerd JP. Mechanisms of disease. Acute lower respiratory tract infection. *N Eng J Med* 2008; 358(7):716-27.
3. Johanson WG Jr, Gould KG Jr. Lung defense mechanisms. *Basics RD*. 1977;6:1-6.
4. Donowitz GR, Mandell GL: Acute Pneumonia. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2005; 819-45.
5. Marrie TJ, Campbell GD, Walker DH, Low DE. Pneumonia. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed. New York: McGraw-Hill 2005; 1528-41
6. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 18:362-8.
7. Kollef MH, Morrow LE, Baughman P, Craven DE, McGowan JE, Micek ST, et al. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes-proceeding of th HCAP summit. *Clin Infect Dis* 2008, 46:S296-334.
8. Carratalà J, Garcia-Vidal C. What is healthcare-associated pneumonia and how is it managed? *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(2):168-73.
9. Alvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez-Lerma F, Garau J, Guerrero A et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. *Med Intensiva* 2005; 29(1):1-62.

10. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1:671-4.
11. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkolan K, Kporpi M et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137:977-88.
12. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(5):272-89.
13. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1990; 20: 563-73.
14. Article 64 dins Mandell llibre. Dorff GJ, Rytell MW, Farmer SG, Scanlon G. Etiologies and characteristics features of pneumonias in a municipal hospital. *Am J Med Sci* 1973; 266:349-58.
15. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10: S1(doi:10.1186/cc4927).
16. Marrie TJ, LieLing W. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 127(4):1260-70.
17. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134-41.
18. Marrie TJ. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 192-7.
19. Zalacaín R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003; 21:294-301.

20. Arancibia S, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:154-60.
21. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27-72.
22. File TM, Tan JS, Boex JR. The clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a new perspective. *Clin Infect Dis* 2006; 42:798-800.
23. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Resp J* 2002; 20(Suppl 36):20-7.
24. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Manterola JM, Matas L, Domínguez J, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:852-8.
25. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S et al. Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:377-83.
26. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362:1991-2001.
27. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, Torres A, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125:1343-52.
28. Sopena N, Sabrià M and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127:213-9.
29. Yu VL, Ramírez J, Roig J, Sabria M. Legionnaires disease and the update IDSA guidelines for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1734-6.



30. Sopena N, Sabriá-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Domínguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1988; 113:1195-200.
31. Skerrett SJ. Diagnostic testing to establish a microbial cause is helpful in the management of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997; 12:308-21.
32. Van der Eerden MM, Vlaspolder F, Graaff CS, Groot T, Jansen HM, Boersma WG. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:241-9.
33. Davydov L, Ebert SC, Restino M, Gardner M, Bedenkop G, Uchida KM, et al. Prospective evaluation of the treatment and outcome of community-acquired pneumonia according to the Pneumonia Severity Index in VHA hospitals. *Diag Microb Infect Dis* 2006; 54:267-75.
34. Rosón B, Fernández-Sabé, Carratalà J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:222-6.
35. Porcel JM, Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Galindo C, Carratalà J, et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest* 2007;131(5):1442-7.
36. Roig J, Sabriá M, Pedro-Botet ML. Legionella sp. Community-acquired and nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:145-51.
37. Templeton KE, Schellinga SA, van den Eeden WCJFM, Graffelman AW, van der Broek PJ, Claas ECJ. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005; 42:345-51.

38. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedeinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.
39. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, Marcos MA, de Roux A, Torres A. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21:702-5.
40. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention. *Lancet* 2004; 363:600-7.
41. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin -6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am Respir J Crit Care Med* 2001; 164:396-402.
42. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH Jr. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors [Clinical Review 167]. *J Clin Endocrinol metab* 2004; 84:1512-25.
43. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2006; 28:816-23.
44. Guarner J, Packard MM, Nolte KB, Paddock CD, Shieh W, Tondella MLB et al. Usefulness of immunohistochemical diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens compared with culture and gram stain techniques. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(4):619-24.
45. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired

- pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-84.
46. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:757-62.
47. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia. *BMJ* 2005; 330:456-60.
48. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras J, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59:960-5.
49. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV Study-a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1499-509.
50. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain R, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:787-98.
51. Garcia Vázquez E, Mensa J, Martínez JA, Marcos MA, Puig J, Ortega M, Torres A. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:190-5.
52. Epstein BJ, Gums JG. Optimal pharmacological therapy for community-acquired pneumonia: the role of dual antibacterial therapy. *Drugs* 2005; 65(14):1949-71.
53. Mufson MA, Stanek RJ. Revisiting combination antibiotic therapy for community-acquired invasive *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42:303-4.

54. Kolditz M, Halank M, Häfken G. Monotherapy versus combination therapy in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Treat Resp Med* 2006; 5(6):371-83.
55. Laterre P. Monotherapy or combination therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. not yet the end of the story?. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1510-2.
56. Chui LM, Menhinick M, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1075-9.
57. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Querol-Borras JM, Labrador T, Nieto A et al. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(1):75-83.
58. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11):3977-82.
59. Martínez FJ. Monotherapy versus dual therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4): S328-40.
60. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-42.
61. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García , et al. Addition of a macrolide to a beta-lactams regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
62. Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia, *Chest* 2005; 128:940-6.

63. Weiss K, Low DE, Cortes L, Beaupre A, Gauthier R, Gregoire P, et al. Clinical characteristics at initial presentation, and impact of dual therapy on the outcome of bacteriemic *Streptococcus pneumoniae* in adults. *Can Respir J* 2004; 11:589-93.
64. Leroy O, Saux P, Bedos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005, 128:172-83.
65. Torres A. Monotherapy in severe community-acquired pneumonia. Is it worthy? *Chest* 2005; 128:10-2.
66. Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, Frei CR, Anzueto A, Mortensen EM. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteriemic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:447-51.
67. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35(6):1493-9.
68. Bordón J, Peyrani P, Brock GN, Blasi F, Rello J, File T, et al. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2008, 133:618-24.
69. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Barlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637-44.
70. Meehan TP, Finc MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
71. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakhri M. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics. *Chest* 2007;131:1865-9.
72. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Current specification manual for national hospital quality measures [Joint Commission on

- Accreditation of Healthcare Organizations Web site]. Available at: <http://www.jointcommission.org/PerformanceMeasurement/PerformanceMeasurement/Current+NHQM+Manual.htm>. Accessed July 10, 2006.
73. Mills GD, Laing R. Severe community acquired pneumonia. *BMJ* 2006; 333:1181-2.
74. Siegel RE, Hlpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110:965-71.
75. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers J-WJ, Hustinx WMN et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicenter randomised trial. *BMJ* 2006; 333:1193-5.
76. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the management of community acquired Pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(suppl 4):IV1-64. Anonymous (2001) BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 56 (Suppl 4): 1-64).
77. Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Commetta A, Calandra T. Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:82-8.
78. Cunha BA. Empiric oral monotherapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia: an idea whose time has come. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:78-81.
79. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company, Penarroja-Matutano G et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111:367-87.

80. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:1009-34.
81. Appelbaum PC. Microbiological and pharmacodynamic considerations in the treatment of infection due to antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl 2):S29-S34.
82. Bail P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:31-40.
83. Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:24-36.
84. Nightingale CH, Drusano GL, Ambrose PG, Murakawa T. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York: Marcel Dekker, 2002.
85. Calbo E, Garau J. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections. *Respiration* 2005; 72:561-71.
86. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:589-96.
87. Boseli E, Breith D, Rimmel, Djabarouti S, Saux MC, Chassard D, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33:104-9.
88. Grau S, Alvarez-Lerma F, Dominguez-Gil A. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic indices in daily practice. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:913-6.

89. Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone. A pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(9):685-94.
90. Ohno A, Ishii Y, Kobayashi I, Yamaguchi K. Antibacterial activity and PK/PD of ceftriaxone against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates from patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2007; 12:296-301.
91. Rivkin AM. Hepatocellular enzyme elevations in a patients receiving ceftriaxone. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(1):2006-10.
92. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:230-7.
93. Pallares R, Capdevila O, Linares J, Grau I, Onaga H, Tubau F, et al. The effect of cephalosporin resistance on mortality in adult patients with nonmeningeal systemic pneumococcal infections. *Am J Med* 2002; 113:120-6.
94. Vallès X, Marcos A, Pinart M, Piñer R, Marco F, Mensa JM, Torres A. Hospitalized community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. Has resistance to antibiotics decreased? *Chest* 2006; 130 (3):800-6.
95. Karchmer AW. Increased antibiotic resistance in respiratory tract pathogens: PROTEKT US-an update. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 3):S142-50.
96. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J and Spanish members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): Decreasing penicillin resistance in children's isolated. *J Clin Microbiol* 2004; 42(12): 5571-7.

97. Low DE. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news. *Clin Infect Dis* 2005; 41:S228-33.
98. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest* 2007; 131:1205-15.
99. Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Schultze-Werninghaus G, Torres A. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: how important is drug resistance? *Med Clin North Am* 2001; 85:1367-79.
100. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance : a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
101. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474-80.
102. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90:223-9.
103. Metlay JP. Update on community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:163-7
104. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006, 42:224-33.
105. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:777-90.
106. Tlayjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM, Baddour LM. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 788-97.

107. Fenoll A, Asensio G, Jado I, Berrón S, Camacho MT, Ortega M, et al. Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(suppl):13-9.
108. Mensa J, Moreno-Martínez A, Horcajada JP. Macrólidos. En: Drobnic L. Tratamiento antimicrobiano. 3ª Ed. Madrid: Ergon, 2002; 283-96.
109. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:747-50.
110. Anderson K, Tan J, File TJr, DiPersio J, Willey B, Low D. Emergence of levofloxacin-resistance pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37:376-81.
111. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, Jorgensen JH, Le Magueres P. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:630-1.
112. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteriemic pneumococcal disease: implications for patients management. *Clin Infect Dis* 2006; 43:432-8.
113. Pérez-Trallero E, Marimón JM, González A, Ercibengoa M, Larruskain J. In vivo development of high-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 42:560-4.
114. Linares J, De La Campa AG, Pallares R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* [letter]. *N Engl J Med* 1999; 341:1546-7.
115. Ho PL, Que TL, Tsang DN, NG T, Chow K, Seto W. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1310-3.
116. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288-97.

117. Mykietiuk A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 457-62.
118. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1747-55.
119. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1093-101.
120. Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167(18): 1938-43.
121. Mandell LA, File TM. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37:761-762.
122. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM. Jr, Musher DM, Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
123. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community acquired pneumonia. Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:828-833.
124. Hoepelman IM, Mollers MJ, van Schie MH, Greefhorst APM, Schlösser NJJ, Sinnighe Damsté EJ, et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9:141-146.

125. Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:515-23.
126. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752-60.
127. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(9):783-90.
128. Nota informativa. Alerta de seguretat. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Direcció General de Recursos Sanitaris, 2008.
129. Fowler S, Webber A, Cooper S, Phimister A, Price K, Carter Y, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:990-5.
130. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:S19-31.
131. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9(6):730-3.
132. Micromedex®. Healthcare Series (Internet database). Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex.
133. Heim-Duthoy KL, Caperton EM, Pollock R, Matzke GR, Enthoven D, Peterson PK. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob Ag Chemother* 1990; 34(6):1146-9.

134. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S et. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88:1352-5.
135. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaepeter H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2:1411-3.
136. Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005; 25(10):1389-95.
137. Kirejczyk WM, Crowe HM, Mackay JM, Quintiliani R, Cronin EB. Disappearing "gallstones". biliary pseudolithiasis complicating ceftriaxone therapy. *Am J Roentgenol* 1992; 159:329-30.
138. Zimmerman AE, Katona BG, Jodhka JS, Williams RB. Ceftriaxone-induced pancreatitis. *Ann Pharmacother* 1993; 27(1): 36-7.
139. Gulian 1986 JM, Dalmaso C, Pontier F, Gonard V. Displacement effect of ceftriaxone on bilirubin bound to human serum albumin. *Chemotherapy* 1986, 32:399-403.
140. Roche Pharmaceuticals. Rocophin ® (ceftriaxone) package insert. Nutley, NJ, 1998.
141. Shiffman ml, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99:1772-8.
142. Acun C, Erdem LO, Sogut A, Erdem CZ, Tomac N, Gundogdu S. Ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis and urinary bladder sludge. *Ped Intern* 2004; 46:368-70.
143. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130(4):301-11.
144. Oakes M, MacDonald H, Wilson D. Abnormal laboratory test values during ceftriaxone therapy. *Am J Med* 1984; 77:89-96.

145. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
146. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-83: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987; 65:195-220.
147. Niederman M, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB et al. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
148. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Cheresky A, Epton MJ et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51:1010-6.
149. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148:1418-26.
150. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158:1102-8.
151. Gordon GS, Throop D, Berberian L, Niederman M, Bass J, Alemayehu D et al. Validation of the therapeutic recommendations of the American Thoracic Society (ATS) guidelines for community acquired pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1996; 110:55S.
152. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990; 89:713-21.

153. Ewig S, Schafer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16:1193-201.
154. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138:109-18.
155. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a Pneumonia Prognostic Index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993; 94:153-9.
156. Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR, et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1995; 10:359-68.
157. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines *JAMA* 1998; 279:1452-7.
158. Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, Benzer TI, Singer DE. Change in physician knowledge and attitudes after implementation of a pneumonia practice guideline. *J Gen Intern Med* 1999; 14:688-94.
159. Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Infectious Disease Society of America. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
160. Woodhead M. Assessment of illness severity in community acquired pneumonia: a useful new prediction rule? (Editorial). *Thorax* 2003; 58:371-2.
161. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TCJ, Harrison TG, Rose D, Leinonen M and Saikku P. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56:296-301.
162. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.

163. Garau J, Calbo E. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2008; 371(9):455-8.
164. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:151-7.
165. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BDW. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age and Ageing* 2006; 35:286-91.
166. España P, Capelastegui A, Gorordo I, Esteben C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174(11):1249-56.
167. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, suter PM, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1121-9.
168. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
169. Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:173-9.
170. Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-

- associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Int Care Med* 2004; 30:217-24.
171. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993; 270(20):2478-86.
172. Tamm M, Todisco T, Feldman C, Garbino J, Blasi F, Hogan P, et al. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azithromycin plus ceftriaxone, or ceftriaxone plus clarithromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:162-71.
173. Kollef K, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. The Modified APACHE II score outperforms CURB65 pneumonia severity score as a predictor of 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2008; 133:363-9.
174. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel J, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: R125 (doi:10.1186/cc5036).
175. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, Hernández I. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest* 2005; 128:4:2223-9.
176. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33: 257-63.
177. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and

- prognosis in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. *Int Care Med* 2007; 33:2069-79.
178. Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hernández I, Shum C, Gutiérrez F. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007; 53(12):2193-201.
179. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, Bingisser R, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 16:913-20.
180. Kalsoulis K, Kontakiotis K, Baltopoulos G, Kotsoyili A, Legakis IN. Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia. *Respiration* 2005; 72:381-7.
181. Mackowiak PA: Temperature Regulation and the pathogenesis of fever. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2005; 703-18.
182. Thompson HJ. Fever: a concept analysis. *J Advanced Nursing* 2005; 51(5):484-92.
183. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998; 158:1870-81.
184. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest* 2000; 117:855-69.
185. Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal adenoviral, mycoplasmal and viral pneumonia in young men. *Eur Resp J* 1998; 1:324-9.
186. Jones SR. Fever in the elderly. In: Mackowiak PA, ed. *Fever: Basic mechanisms and management*. New York: Raven Press 1991; 233-42.
187. Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. *Eur Respir J* 2006; 27:9-11.
188. Rebaso P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp* 2005; 78(4):222-30.

189. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obsokoy DS, Meehan TP et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118:384-92.
190. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP et al. A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. *Thorax* 2006; 61:419-24.
191. Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M and Torres A. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59:421-7.
192. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55:219-23.
193. Van der Eerden MM, Graaff CS, Bronsveld W, Jansen HM, Boersma WG. Prospective evaluation of pneumonia severity index in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine* 2004; 98:872-8.
194. Angus DC, Marrie TJ, Obsokoy DS et al. Severe community acquired pneumonia. Use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnosis criteria. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166:717-23.
195. Ward HM, Lee JD, Handslip PDJ. Management of community-acquired pneumonia: CURB-65 appears to underestimate severity relative to the Pneumonia Severity Index (abstract). *Thorax* 2003; 58:33-4.
196. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, Ferrer M, Agustí C, Angrill J, et al. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia. characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest* 2007, 132:515-22.
197. Spindler C, Örtqvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28(4). 816-23.

198. Yan Man S, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SSL, Mak P, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62:348-53.
199. Ewig S, Torres A, Woodhead M. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J* 2006; 27:6-8.
200. Kamath AV, Myint PK, Maisoy DN, Harrison BDW. A prospective study of the value of CURB (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure) criteria in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58:33-4.
201. Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004; 59:364-6.
202. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:766-72.
203. Marrie TJ. The pneumonia severity index score: time to move to a prospective study of patients with community-acquired pneumonia who are discharged from emergency departments to be managed on an ambulatory basis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:50-2.
204. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler DL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283:749-55.
205. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schäfer H, Göke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Resp J* 1999; 14:370-5.
206. Rosón B, Catarrala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33:158-65.

207. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang Y, Burnham dc, Metlay JP, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients. *Arch Intern Med* 1998; 158:1350-6.
208. Renaud B, Coma E, Labarère J, Hayon J, Roy P-M, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:41-9
209. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:881-94.
210. Carratalá J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsaguó X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2005; 142:165-72.
211. Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, Benzler TI, Metlay JP, Chang Y, et al. Understanding physicians adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors. *Arch Intern Med* 2000; 160:98-104.
212. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 118:1339-43.
213. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, Xia EL, España PP, Capelastegui A, et al. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index versus clinical judgment. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124:121-4.
214. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21:695-701.
215. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by Canadian Infectious Diseases Society and Canadian

- Thoracic Society. Canadian community-acquired pneumonia working group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
216. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110:451-7.
217. Barlow G, Nathwani D, Davey p. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007; 62:253-9.
218. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-75.
219. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Genne L. et al. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Q J Med* 2001, 94:521-6.
220. Schellongowski P, Benesch M, Lang T, Traunmüller F, Zauner C, Laczika K et al. Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients. *Intensive Care Medicine* 2004; 30:430-6.
221. Menéndez R, Cremades MJ, Martínez-Moragón E, Soler JJ, Reyes S, Perpiña M. Duration of length of stay in pneumonia: influence of clinical factors and hospital type. *Eur Respir J* 2003; 22:643-8.
222. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-8.
223. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Martínez E, Perpiñá M. Initial risk class and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 18:151-6.

224. Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín-Sánchez AM, , García-Rey C, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. *Clin Microb Infect* 2008; 14:322-9.
225. Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1998; 31:376-80.
226. Jasli H, Mortensen EM, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008, 46:550-6.
227. Ewig S. Community-acquired pneumonia: epidemiology, risk and prognosis. *Eur Respir Mon* 1997; 3:13-35.
228. Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Mortality during hospitalisation for pneumonia in Alberta, Canada, is associated with physician volume. *Eur Respir J* 2003; 22:148-55.
229. Riquelme R, Torres A, El Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1450-5.
230. Fernández-Sola J, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1649-54.
231. Nuerti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342:68:1-9.
232. Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Factors associated with death among adults > 55 years of age hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:413-21.

233. Conte HA, Chen YT, Mehal W, Scinto PJ, Quagliarello VJ. A prognostic rule for elderly patients admitted with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106:20-8.
234. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:910-4.
235. Teramoto S, Yamamoto Y, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, et al. Lower respiratory tract infection outcomes are predicted better by an age > 80 years than by CURB-65. (letter). *Eur Respir J* 2008; 31:477-8.
236. García-Ordóñez MA, García-Jiménez JM, Páez F, Álvarez F, Poyato B, Franquelo M, et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2001; 20:14-9.
237. Hoogwerf M, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman IM, Bonten MJ. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microb Infect* 2006; 12(11):1097-104.
238. Hayton WL, Stoeckel K. Age-associated changes in ceftriaxone pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:76-86.
239. Patel IH, Sugihara JG, Weinfeld RE, Wong EGC, Siemsen AW, Berman SJ. Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:438-42.
240. Luderer JR, Patel IH, Durkin J, Schneck DW. Age and ceftriaxone kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35(1):19-25.
241. Rello J, Catalán M, Diaz E, Bodí M, Álvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2002; 28:1030-5.
242. Goonetilleke AKE, Dev D, Aziz I, Hugues C, Smith MJ, Basran GS. A comparative analysis of pharmacokinetics of ceftriaxone in serum and pleural fluid

- in humans: a study of once daily administration by intramuscular and intravenous routes. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 969-76.
243. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-12.
244. Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic analysis of ceftriaxone, gatifloxacin, and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with the use of Monte Carlo simulation. *Pharmacother* 2005; 25(9):1161-7.
245. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong ELY, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:421-9.
246. Pollock AA, Tee PE, Patel IH, Spicehandler J, Simberkoff MS, Rahaf JJ. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Ag Chemother* 1982; 22(5):816-23.
247. Patel IH, Chen S, Parsonnet M, Hackman MR, Brooks MA, Konikoff J, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Ag Chemother* 1981; 20(5):634-41.
248. Stoeckel K, McNamara PJ, Brandt R, Plozza-Nottebrock H, Ziegler WH. The effects of concentration-dependent plasma protein binding on the pharmacokinetics of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new parenteral cephalosporin. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:650-7.
249. Martin C, Viviani X, Alaya M, Lokiec F, Ennabli K, Said R et al. Penetration of ceftriaxone (1 or 2 grams intravenously) into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Ag Chemother* 1996; 40(3):812-5.
250. Simon N, Dussol B, Sampil E, Purgus R, Brunet P, Lacarelle B, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in haemodialysed patients. *Clin Pharmacok* 2006; 45(5):493-501.

251. Pines JM, Morton MJ, Datner EM, Hollander JE. Systematic delays in antibiotic administration in the emergency department for adult patients admitted with pneumonia. *Acad Emerg Med* 2006; 13:939-45.
252. Schouten JA, Hulscher ME, Kullberg BJ, Cox A, Gyssens IC, van der Meer JW, et al. Understanding variation in quality of antibiotic use for community-acquired pneumonia. effect of patient, professional and hospital factors. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:575-82.
253. Silber SH, Garrett C, Singh R, Sweeney A, Rosenberg C, Parachiv D, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124:1798-804.
254. Mitchiner JC, Hutto SL. The effect of selected hospital characteristics on the timeliness of antibiotic administration for pneumonia. *Am J Med Qual* 2007; 22:259-64.
255. Kahn KL, Rogers WH, Rubenstein LV, Sherwood MJ, Reinisch EJ, Keeler EB, et al. Measuring quality of care with explicit process criteria before and after implementation of the DRG-based prospective payment system. *JAMA* 1990; 264:1969-73.
256. McGarvey RN, Harper JJ. Pneumonia mortality reduction and quality improvement in a community hospital. *QRB Qual Rev Bull* 1993; 19:124-30.
257. Rosenstein AH, Hanel JB, Martin C. Timing is everything: impact of emergency department care on hospital length of stay. *J Clin Outcomes Manage* 2000; 7:31-6.
258. Dedier J, Singer DE, Chang Y, Moore M, Atlas SJ. Processes of care, illness severity, and outcomes in the management of community-acquired pneumonia at academic hospitals. *Arch Intern Med* 2001; 161:2099-104.

259. Waterer G, Kessler L, Wunderink R. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130:11-5.
260. Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad Emerg med* 1999; 6:1243-8.
261. Fee C, Weber EJ. Identification of 90% patients ultimately diagnosed with community-acquired pneumonia within four hours of emergency department arrival may not be feasible. *Ann Emerg Med* 2007; Jan 6 [Epub ahead of print].
262. Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, Siddiqui F, Nsa W et Bratzler DW. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? *Chest* 2006;130:16-21.
263. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168(4):351-6.
264. Pines JM. Measuring antibiotic timing for pneumonia in the emergency department: another nail in the coffin. *Ann Emerg Med* 2007; 49(5): 561-3.
265. el Moussaoui R, Opmeer BC, Borgie CAJM, Nieuwkerk P, Bossuyt PMM, Speelman P, et al. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130(4):1165-72.
266. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2004, 163,140-4.
267. LaJoie AF, Marrie T, Rossi P, Blasi F, Lunca C, Fernandez P, et al. The pneumonia severity index predicts time to clinical stability in patients with community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(7):739-43.

268. Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, Singer DE. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998; 92:1137-42.
269. Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997; 12:423-30.
270. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1783-90.
271. el Moussaoui R, Opmeer BC, Bossuyt PM, Speelman P, de Borgie CAJM, Prins JM. Development and validation of a short questionnaire in community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59:591-5.
272. Welte T, Peterman W, Schürmann D, Bauer TT, Reimnitz P and the MOXIRAPID study group. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1697-705
273. Weitzman ED, Moline ML, Czeisler CA, Zimmerman JC. Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms, and entrainment. *Neurobiol Aging* 1982; 3:299-309.
274. Chan TY, Miu KY, Tsui CK, Yee KS, Chan MH. A comparative study of clinical features and outcomes in young and older adults with severe acute respiratory syndrome. *Geriatr Soc* 2004; 52:1321-25.
275. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1453-9.

ANNEXOS

9.-ANNEXOS

Annex 1.- MODEL DE PNEUMONIA SEVERITY INDEX (PSI)

VARIABLE	PUNTS
Edat home	Edat (anys)
Edat dona	Edat (anys)-10
Residència de tercera edat	+10
Altres patologies	
<i>Neoplàsia</i> ¹	+30
<i>Malaltia hepàtica</i> ²	+20
<i>Insuficiència cardíaca congestiva</i> ³	+10
<i>Malaltia cerebrovascular</i> ⁴	+10
<i>Malaltia renal</i> ⁵	+10
Exploracions físiques	
<i>Confusió mental</i> ⁶	+20
<i>FR ≥ 30 rpm</i>	+20
<i>PAS < 90 mmHg</i>	+20
<i>T^a < 35 °C o ≥ 40°C</i>	+15
<i>Pols ≥ 125 bpm</i>	+10
Valors analítics	
<i>pH arterial <7.35</i>	+30
<i>BUN > 30 mg/dL</i>	+20
<i>Na⁺ < 130 mmol/L</i>	+20
<i>Glucosa ≥ 250 mg/dl</i>	+10
<i>Hematòcrit < 30%</i>	+10
<i>PaO₂ < 60 mmHg</i>	+10
<i>Vessament pleural</i>	+10
TOTAL PUNTS	

¹ Qualsevol càncer, excepte de pell de cèl·lules escamoses o basals, actiu en el moment del diagnòstic de la pneumònia o diagnosticat al llarg de l'any anterior.

² Cirrosi o una altra hepato patologia crònica (hepatitis crònica activa).

- ³ Disfunció ventricular sistòlica o diastòlica documentada (radiografia, historial, examen físic, ECG..)
- ⁴ Infart o accident vascular transitori documentat per RMN o tomografia.
- ⁵ Malaltia renal crònica o valors d'urea o creatinina anormals .
- ⁶ Desorientació respecte al temps, espai o persones que no es crònic, estupor o coma.

Càlcul del grau de risc de FINE

La puntuació de cada pacient és la suma total obtinguda de l'escala anterior

<i>Risc I</i>	Pacients < 50 anys, sense cap comorbiditat i que NO presentin: confusió mental, FC \geq 125 bpm, FR \geq 30 rpm, PAS < 90mmHg i T ^a <35°C o \geq 40°C.
<i>Risc II</i>	Puntuació \leq 70
<i>Risc III</i>	Puntuació 71-90
<i>Risc IV</i>	Puntuació 91-130
<i>Risc V</i>	Puntuació > 130

Annex 2.- MODEL CURB-65

La puntuació de cada pacient és la suma total obtinguda de l'escala anterior

	<i>Puntuació</i>
<i>Confusió</i>	1
<i>Nitrogen ureic plasmàtic >7mmol/L</i>	1
<i>FR \geq 30</i>	1
<i>PAS < 90 o PAD \leq 60</i>	1
<i>Edat \geq 65</i>	1
<i>Total Punts</i>	

Annex 3.- MODEL MPM-II (Mortality Probability Model)

VARIABLE	β	X	βX
Constant	-5.46836		
Coma o estupor profund	1.48592		
Freqüència cardíaca ≥ 150 bpm	0.45603		
Pressió sistòlica ≤ 90 mmHg	1.06127		
Insuficiència renal crònica	0.91906		
Cirrosi	1.13681		
Neoplasma metastàssic	1.19979		
Fallo renal agut	1.48210		
Arritmia cardíaca	0.28095		
Accident cerebrovascular	0.21338		
Hemorràgia gastrointestinal	0.39653		
Massa intracraneal	0.86533		
Edat	0.03057		
Reanimació cardiopulmonar prèvia a l'ingrés	0.56995		
Ventilació mecànica	0.79105		
Admissió en cirurgia per causes mèdiques o no programada	1.19098		

Cada variable prendrà el valor de $x=1$ si es presenta al pacient i el valor de $x=0$ si no es presenta, excepte per l'edat en la que $x=$ nombre d'anys del pacient.

Variables:

Coma o estupor profund: No per drogues. Si es prenen fàrmacs relaxants o anestèsics considerar l'estat anterior.

Coma: Cap resposta a l'estimulació, pessic o dolor. Equival a un Glasgow de 4 o 5.

Estupor profund: Postures de decorticació, flexió espontània o com a resposta a l'estimulació dolorosa. Equival a un Glasgow de 4 o 5.

Freqüència cardíaca \geq bpm en l'hora prèvia o posterior a l'ingrés.

PAS \leq 90 mmHg en l'hora prèvia o posterior a l'ingrés.

Insuficiència renal crònica: valor de creatinina sèrica $>$ 2.0 mg/dl i cronicitat documentada. Si és aguda només marcar en fallo renal agut.

Cirrosi: història d'abús important de consum d'alcohol amb hipertensió portal, varius esofàgiques o amb confirmació mitjançant biòpsia.

Neoplàsia maligna metastàsica: cal considerar:

- ✓ Metàstasis òbvies o confirmades.
- ✓ Neoplàsies hematològiques malignes
- ✓ Leucèmia Crònica amb sepsis, anèmia, infart o angina, síndrome de lisis de tumor (augment de l'àcid úric), edema pulmonar o sola tractament.

Insuficiència renal aguda: fallo renal agut o necrosi tubular aguda. No incloure quan és pre-renal.

Arrítmies cardíagues: arrítmies, taquicàrdia paroximal, fibril·lació amb resposta ventricular, bloqueig de 2on o 3er grau. No considerar arrítmies estables o cròniques.

Accident cerebrovascular: embolisme, oclusió. AVC, infart, malformacions CV agudes (infart o hemorràgia) No considerar malformacions cròniques arteriovenoses

Hemorràgia GI: hematemesi, "metenas", "grans de café". No és suficient una úlcera perforada o una baixada del valor de l'hemoglobina.

Massa intracraneal: abscess, tumor, hemorràgia subdural documentada per TAC.

Edat: en anys

Reanimació cardiopulmonar: compressió toràctica, desfibril·lació o massatge cardíac.

Ventilació mecànica: necessitat del ventilador en el moment de l'ingrés o immediatament després.

Cirurgia no programada: no s'inclouen la cirurgia programada o la inserció de Swan-Ganz preoperatòria en el cas de cirurgia programada.

Annex 4.- FULL DE RECOLLIDA DE DADES CLÍNIQUES DELS PACIENTS

DADES DEMOGRÀFIQUES:

INICIALS: UNITAT/LLIT:
N.H.CLÍNICA: N.INGRÉS:
DIAGNÒSTIC:
GÈNERE: EDAT:
DATA INGRÉS: HORA INGRÉS:
DATA ALTA: DIAGNÒSTIC AL ALTA:
PREINGRÉS: DEFUNCIÓ: SI/NO
REINGRÉS:

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC

CÉFTRIAXONA:

Dosi: Via:
Data/hora pautaada:
Data/hora administrada:
Data fi:

AZITROMICINA:

Dosi: Via:
Data/hora pautaada:
Data/hora administrada:
Data fi:

DADES CLÍNIQUES A L'INGRÉS

ANTECEDENTS:

Ús de drogues, alcohol o tabac:

SIGNES I SÍMPTOMES A L'INGRÉS:

Dies símptomes previs:

Dolor:

Febre:

Tos:

FR:

Dispnea:

FC:

Sibilàncies:

PAS/PAD:

Crepitants:

Tipus oxigenoteràpia:

Data retirada oxigenoteràpia

Altres:

EXPLORACIONS RADIOLÒGIQUES

Data/hora de la primera RxTx:

Resultat:

Data Rx tòrax millorada:

Nº Rx tòrax a l'ingrés:

EVOLUCIO CLÍNICA, Tª, FC i TA

<i>Dia</i>	<i>Tª</i>	<i>FC</i>	<i>PAS/PAD</i>	<i>Evolució clínica</i>
+1				
+2				
+3				
+4				
+5				
+6				
+7				
+8				
+9				

DADES ANALÍTIQUES

Bioquímiques:

	INGRÉS	½ TRACTAMENT	FI TRACTAMENT
Glucèmia			
Urea sèrica			
Creatinina sèrica			
Hemoglobina			
Hematòcrit			
Leucòcits			
% Neutròfils			
Neutròfils totals			

Gasometria arterial:

	INGRÉS	½ TRACTAMENT	FI TRACTAMENT
<i>pH arterial</i>			
<i>PaCO₂</i>			
<i>Bicarbonat arterial</i>			
<i>PaO₂</i>			
<i>SatB O₂</i>			

Dades microbiològiques:

Data	Tipus	Resultat	Microorganisme	Antibiograma

Total cultius negatius:

Total negatius positius:

Resultat antigen pneumocòccic orina/ Data:



Universitat de Barcelona

Servici de Biblioteques
Biblioteca de Comunicació
i Hemeroteca General



Universitat Autònoma de Barcelona

Biblioteca
de Comunicació
i Hemeroteca General

T UAB/08650

1501152960

