

Neumonía extrahospitalaria (adquirida en la comunidad)

Los avances en el conocimiento de la neumonía han favorecido el desarrollo de la microbiología moderna.

Autor: Daniel M. Musher, R. Thoner Fuente: N Engl J Med 2014;371:1619-28. *Community-Acquired Pneumonia*

Reconocida como una causa mayor de muerte, la neumonía ha sido intensamente estudiada desde finales del siglo XIX, lo que favoreció el avance de la microbiología moderna. A pesar de las cuantiosas investigaciones y el desarrollo de agentes antimicrobianos, la neumonía continúa siendo una causa importante de complicaciones y muerte. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un síndrome motivado por la infección pulmonar aguda en personas que no han estado recientemente hospitalizadas y que no han recibido una atención regular del sistema de salud.

Etiología

En la era preantibiótica, el **Streptococcus pneumoniae** era la causa el 95% de las neumonías. Aunque el neumococo sigue siendo la causa de NAC más comúnmente identificada, su frecuencia ha declinado y actualmente, en EE. UU. se detecta solo en el 10-15% de los pacientes internados. Entre los factores que han contribuido a esa declinación están el uso tan difundido de la vacuna neumocócica de polisacáridos en los adultos, la administración casi universal de la vacuna neumocócica conjugada en los niños y la disminución de las tasas de tabaquismo.

En Europa y otras partes del mundo donde las vacunas han sido usadas con menos frecuencia y las tasas de tabaquismo continúan elevadas, el neumococo sigue siendo el responsable de una proporción más elevada de casos de NAC. Otras bacterias causantes de NAC son: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gram-negativos.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen mayor riesgo de NAC por *H. influenzae* y *Mor. catarrhalis*. *P. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos también causan NAC en personas con EPOC o bronquiectasias, especialmente si están tomando glucocorticoides. Existe una amplia variación en la incidencia de NAC causada por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (denominadas causas bacterianas atípicas de la NAC), dependiendo en parte de las técnicas diagnósticas utilizadas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ayuda en este punto.

Otro tipo de neumonía bacteriana causada por especies de *Legionella* ocurre en ciertos sitios geográficos y tiende a seguir una exposición específica. Tanto las bacterias microaerófilas mixtas como las anaeróbicas (también conocidas como flora oral) suelen ser detectadas mediante la tinción de Gram en el esputo, y esos organismos pueden ser los responsables de los casos en los que no se halla el germen causal.

Durante los brotes de gripe, el virus circulante de influenza es la causa principal de NAC, la cual es considerada lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización, con infecciones bacterianas secundarias que complican gravemente el cuadro. En los pacientes con NAC, se suelen detectar el virus sincicial respiratorio, el virus parainfluenza, el metaneumovirus humano, el adenovirus, el coronavirus y los rinovirus, pero no está claro en qué medida cada uno de estos organismos es la causa de la enfermedad o predispone al paciente a la infección secundaria por patógenos bacterianos.

Otros virus causantes de NAC son el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio, recientemente reconocido en la Península Arábiga, y el virus de la influenza A aviaria (H7N9), el que hace poco ha sido identificado en China; varios virus fueron identificados partir de su propagación a otros lugares.

Las micobacterias no tuberculosas y, en las áreas endémicas, los hongos tales como las especies *histoplasma* y *coccidioides*, causan infecciones subagudas caracterizadas por tos, fiebre e infiltrados pulmonares nuevos. *Coxiella burnetii* puede causar neumonía aguda con tos, fiebre elevada y cefalea intensa, con niveles elevados de aminotransferasa. Existe una enorme cantidad de causas posibles de neumonía infecciosa y no infecciosa que se manifiestan por un síndrome similar al de la NAC.

La mayoría de los estudios sobre causas de NAC han sido realizados en hospitales de tercer nivel, por lo que pueden no ser representativos de la población general, aunque en estudios de pacientes ambulatorios se han detectado patógenos similares. A pesar de los grandes esfuerzos para determinar la causa, en la mitad de los pacientes hospitalizados por NAC en EE. UU. no se halla la etiología, lo que sugiere un área importante para la investigación futura.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de NAC es más difícil de lo esperado. El concepto típico es que la neumonía se caracteriza por un infiltrado en las imágenes pulmonares y la aparición de tos, fiebre, catarro bronquial, disnea, signos de consolidación y leucocitosis. Suele haber confusión y dolor pleurítico. Sin embargo, en alrededor del 30% de los pacientes con neumonía que requiere internación (especialmente los ancianos) no hay tos, producción de esputo ni leucocitosis (lo que indica una mayor proporción de pacientes ancianos). En los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, obesos, o que solamente tienen una radiografía simple de tórax, o en quienes la causa puede no ser infecciosa, puede ser difícil identificar los infiltrados nuevos.

En el 17% de los pacientes internados por NAC de un estudio, la causa **no era infecciosa** sino que el cuadro estaba provocado por edema de pulmón, cáncer de pulmón u otras causas miscelánea. Aunque antes de prescribir antibióticos para el tratamiento empírico de la neumonía es necesario considerar las diversas causas del síndrome similar neumonía, esta precaución debe estar equilibrada con el hecho que los pacientes con NAC pueden estar lo suficientemente enfermos como para requerir internación o la iniciación precoz de antimicrobianos, lo que aumenta la posibilidad de una buena evolución.

Manifestaciones clínicas según las causas específicas de la NAC

A favor de la neumonía bacteriana típica o por legionella

- Presentación hiperaguda
- Presentación con shock séptico
- Ausencia de síntomas de las vías aéreas superiores
- Enfermedad de las vías aéreas superiores inicial seguida de deterioro agudo (lo que sugiere infección viral con sobreinfección bacteriana).
- Leucocitosis > 15.000 o ≤ 6000 células/mm³ con aumento de las formas de la banda
- Condensación segmentaria o lobar
- Nivel de procalcitonina $\geq 0,25$ g/L

A favor de la neumonía bacteriana atípica (micoplasma o Chlamydothyla)

- Ausencia de factores a favor de la neumonía bacteriana típica
- Ámbito familia
- Tos persistente > 5 días sin deterioro agudo
- Ausencia de producción de esputo
- Recuento de leucocitos normal o mínimamente elevado
- Nivel de procalcitonina, $\leq 0,1$ g/L

A favor de la neumonía no bacteriana (viral)

- Ausencia de factores que favorecen la neumonía bacteriana
- Exposición a contactos enfermos
- Síntomas del tracto respiratorio superior en el momento de la presentación
- Infiltrados pulmonares en parches
- Recuento de glóbulos blancos normal o mínimamente elevado
- Nivel de procalcitonina, $\leq 0,1$ g/L

A favor la neumonía gripal

- Ausencia de factores que favorecen la neumonía bacteriana típica
- Influenza activa en la comunidad Inicio repentino del síndrome símil influenza
- Prueba de diagnóstico positiva para el virus de la gripe

Técnicas para determinar la etiología

En los pacientes que requieren hospitalización, los médicos deben esforzarse por identificar el organismo causante, con la finalidad de hacer un tratamiento dirigido a un patógeno específico y facilitar un enfoque razonable para modificar el tratamiento si el paciente no responde satisfactoriamente al tratamiento empírico o sufren efectos medicamentos adversos.

En gran medida, la terapia dirigida al patógeno permite economizar antibióticos, disminuir el costo de la atención y reducir el riesgo de complicaciones, como la infección por *Clostridium difficile*. En los pacientes con NAC hospitalizados, los autores optan por la tinción de Gram y los cultivos de esputo, hemocultivos, tests para legionella, antígenos del neumococo en la orina y, PCR multiplex para *Myc. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae* y virus respiratorios, así como otros estudios indicados en los pacientes con factores de riesgo o exposición específicos.

Una concentración baja de **procalcitonina** sérica ($< 0,1$ g/L) puede ayudar a decidir la postergación o la interrupción de los antibióticos. El examen microscópico de la secreción pulmonar puede proporcionar información inmediata sobre posibles microorganismos causales. En más del 80% de los casos de neumonía neumocócica, los resultados de la tinción de Gram y del cultivo de esputo son positivos, en muestras de esputo de buena calidad (> 10 células inflamatorias por cantidad de células epiteliales). Estos resultados pueden obtenerse antes o durante las 6 a 12 horas posteriores a la iniciación de los antibióticos. El rendimiento disminuye si el lapso a partir del inicio de los antibióticos es más prolongado y con la menor calidad de las muestras de esputo.

Las nebulizaciones con solución salina hipertónica (esputo inducido) pueden aumentar la probabilidad de obtener una muestra de esputo válida. Los hemocultivos son positivos en alrededor del 20-25% de los pacientes con neumonía neumocócica, pero en un número menor de casos la neumonía está ocasionada causada por *H. influenzae* o *P. aeruginosa* y solo raramente por *Mor. catarrhalis*. En la neumonía por *Staph. aureus*, los hemocultivos casi siempre son positivos, pero solo son positivos en el 25% de los casos en los cuales la NAC está ocasionada por inhalación o aspiración.

Las técnicas diagnósticas más nuevas son importantes para establecer la causa de la NAC. El ensayo inmunoenzimático (ELISA) en muestras de orina detectó los polisacáridos de la pared celular del neumococo en el 77-88% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica y en el 64% de los pacientes con neumonía no bacteriémica.

El análisis por captura sensitiva multiplex es más sensible para los polisacáridos capsulares del neumococo pero en EE. UU. todavía no está disponible para la práctica clínica. El ELISA para la detección urinaria de legionella es positivo en casi el 74% de los pacientes con neumonía causada por *Legionella pneumophila* tipo 1, con mayor sensibilidad en los enfermos más graves. Para otros tipos de legionella se requieren otros medios de cultivo.

La PCR es una técnica muy sensible y específica para identificar a los patógenos respiratorios, especialmente los virus. La PCR disponible en el comercio puede detectar a la mayoría de los virus respiratorios como así a *Myc. pneumoniae* y *Chl. pneumoniae*. Para la influenza, la PCR es mucho más sensible que las pruebas de antígeno rápidas y se ha convertido en el método de diagnóstico estándar.

Con la PCR se identifican el 20% al 40% de los virus respiratorios en los adultos hospitalizados por NAC. Sin embargo, puede ser difícil interpretar una prueba positiva, ya que los virus respiratorios causan neumonía en forma directa pero también predisponen a la neumonía bacteriana. Por lo tanto, la PCR positiva no excluye la posibilidad de que exista una neumonía bacteriana. Casi el 20% de los pacientes con NAC que tienen una neumonía bacteriémica confirmada están coinfectados con virus.

La detección de bacterias en las muestras respiratorias mediante la PCR también es problemática. En la mayoría de los casos, la bacteria causante de la neumonía llega a los pulmones luego de haber colonizado las vías aéreas superiores, de manera que la positividad de la PCR puede deberse tanto a la colonización como a la infección. Un estudio realizado en África mostró que la PCR cuantitativa del material del hisopado nasofaríngeo de pacientes con NAC, muchos de los cuales también tenían SIDA, fue positiva en el 82% de los pacientes con neumonía neumocócica, con pocos resultados positivos falsos. Falta determinar si este método se puede generalizar a los pacientes sin SIDA de los países desarrollados.

Tratamiento

Sistema de puntos para establecer la gravedad de la enfermedad

Los puntajes pueden predecir la gravedad de la enfermedad y ayudar a determinar si un paciente con NAC requiere o no ser internado en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los instrumentos de medición validados son el Pneumonia Severity Index (PSI), el puntaje CURB-65 (mide la confusión, el nitrógeno ureico en la sangre, la frecuencia respiratoria y la presión arterial en pacientes ≥ 65 años) y las guías de la Infectious Diseases Society of America y de la American Thoracic Society (IDSA/ATS). En última instancia, la decisión de hospitalizar a un paciente depende del criterio médico, pero se deben tener en cuenta todos los factores incluidos en esos sistemas. Debido a que el PSI también depende de la edad, si un adulto joven tiene un puntaje elevado también es un dato a tener en cuenta, ya que puede ser un signo de alarma.

Originalmente, el puntaje SMART-COP (evalúa la presión arterial sistólica, los infiltrados multilobares, la albúmina, la frecuencia respiratoria, la taquicardia, la confusión, el oxígeno y el pH), el cual fue diseñado para predecir cuáles son los pacientes que requieren la internación en la UCI, mostró sensibilidad para el 92% de los casos, comparado con el 74% del PSI y el 39% del CURB65-. Recientemente, los autores comprobaron que para seleccionar a los pacientes que requieren internación en la UCI, el PSI es más sensible que el SMART-COP y mucho más sensible que el CURB-65.

Recomendaciones para el tratamiento empírico

Las guías para el tratamiento empírico de la NAC han contribuido a uniformar el tratamiento de los pacientes hospitalizados y ha mejorado los resultados. Una vez realizado el diagnóstico de NAC se debe comenzar el tratamiento antimicrobiano, tan pronto como sea posible y considerando el lugar donde ha sido diagnosticada.

El período objetivo mínimo de 4 horas desde el primer contacto con el sistema de atención médica hasta la administración antibiótica fue cambiado por el de 6 horas debido principalmente a que los datos sobre los que estaba basada esa elección eran de baja calidad y porque el uso del período de 4 horas dio como resultado el exceso de diagnóstico de NAC y la prescripción innecesaria de antibióticos. El lapso de 6 horas permite un diagnóstico más seguro. En 2012, el período objetivo fue retirado por completo y reemplazado por la recomendación de iniciar el tratamiento inmediatamente en el mismo servicio donde se hizo el diagnóstico de neumonía.

Los pacientes ambulatorios generalmente se tratan en forma empírica. A menudo, no se investiga la etiología de la NAC debido al elevado costo de las pruebas diagnósticas. Para los pacientes internados sin enfermedades coexistentes o que han recibido antibióticos recientemente, las guías IDSA/ATS recomiendan la administración de un macrólido (ya que $<25\%$ de los neumococos de la comunidad tienen un nivel elevado de resistencia a esos antibióticos) o doxiciclina. Para los pacientes con enfermedades coexistentes o tratados recientemente con antibióticos, las guías recomiendan la levofloxacina o la moxifloxacina solas o un betalactámico (por ej., amoxicilina-clavulanato) más un macrólido.

Por el contrario, para el tratamiento de la NAC en pacientes ambulatorios, las guías del Reino Unido y Suecia recomiendan amoxicilina o penicilina. Varios factores favorecen el uso del tratamiento empírico con betalactámicos. Primero, la mayoría de los médicos no conoce el nivel de resistencia del neumococo en su comunidad, mientras que *Str. pneumoniae* es más sensible a las penicilinas que a los macrólidos o la doxiciclina. Segundo, aun teniendo en cuenta que la prevalencia de *Str. Pneumoniae* como causa de NAC ha disminuido, no parece inapropiado hacer tratamiento con un macrólido o doxiciclina, ante los cuales el 15% al 30% de las cepas de *Str. pneumoniae* son resistentes.

En algunas partes del mundo, las tasas de resistencia neumocócica a los macrólidos son muy superiores. Tercero, si un paciente no responde rápidamente a los betalactámicos se puede cambiar a un macrólido o a la doxiciclina pues es posible que se trate de una infección bacteriana atípica, como la producida por *Myc. Pneumoniae*. En EE. UU, debido a que un tercio de los aislados de *H. influenzae* y que la mayoría de los aislados de *Mor. catarrhalis* producen betalactamasa, en lugar de amoxicilina o penicilina es preferible la amoxicilina-clavulanato, especialmente en pacientes con enfermedades subyacentes.

Para los pacientes con NAC de causa aun no determinada que requieren hospitalización, las guías de IDSA/ATS recomiendan el tratamiento empírico con un betalactámico más un macrólido o una quinolona sola. Estos regímenes han sido ampliamente estudiados y, en general, logran la curación en casi el 90% de los pacientes con NAC de gravedad leve a moderada.

Para los pacientes que requieren internación en la UCI, las guías recomiendan como mínimo un betalactámico más un macrólido o una quinolona. Hay tres situaciones que requieren una atención especial: 1) cuando la influenza está activa en la comunidad, los pacientes con NAC deben ser tratados con oseltamivir, aun si han pasado más de 48 horas desde el comienzo de los síntomas.

Si existe una posibilidad elevada de que la infección esté causada por el virus de la influenza, el tratamiento debe continuar aunque el test antigénico rápido, relativamente insensible, sea negativo. Una PCR negativa para el virus de la influenza permite suspender la terapia antiviral.

Debido a la elevada tasa de sobreinfección bacteriana, es necesario prescribir ceftriaxona y vancomicina o linezolid (para *Staph. aureus* metilina-resistente [MRSA]), a menos que una muestra respiratoria de buena calidad no evidencie bacterias Gram positivas y no haya otros signos de infección bacteriana. Ante la sospecha de influenza se deben tomar precauciones para evitar las gotitas de Flügge y el contacto. 2) en los pacientes

con riesgo elevado de neumonía por Staph. aureus (por ej., quienes reciben glucocorticoides o tienen influenza) se debe agregar vancomicina o linezolidina para el tratamiento del MRSA.

Eventualmente, la ceftarolina, activa contra Staph. aureus, incluyendo el MRSA, Str.pneumoniae y H. influenzae, puede reemplazar a la ceftriaxona más vancomicina o linezolidina como régimen contra el MRSA, aunque todavía no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la neumonía por MRSA. 3) cuando se sospecha infección por P. aeruginosa, como sucede en los pacientes con enfermedades pulmonares estructurales (por ej., EPOC, bronquiectasias, especialmente si están recibiendo tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos inmunosupresores) está indicado un betalactámico antipseudomonas o carbapenem.

Las guías de IDSA/ATS recomiendan prescribir dos fármacos antipseudomonas porque es difícil predecir la sensibilidad de las especies pseudomonas. El tratamiento inicial puede ser empírico, pero los antibióticos deben adaptarse al organismo causal, lo que enfatiza la ventaja de establecer la causa de la infección.

Tratamiento empírico—¿Las dosis son las mismas para todos?

Las guías fueron escritas con el fin de uniformar las recomendaciones y conseguir un tratamiento antimicrobiano apropiado para la mayoría de los pacientes con NAC. Aunque no se pueden identificar con certeza a todos los organismos causantes sobre la base de los hallazgos en la presentación, la literatura médica apoya el concepto de que la gran cantidad de manifestaciones clínicas que tiene la NAC puede orientar en la selección del tratamiento.

Para seleccionar el régimen antimicrobiano, los autores recomiendan balancear la posibilidad de la falla terapéutica con el exceso de tratamiento derivado del intento por cubrir todas las causas posibles. Un paciente cuyas manifestaciones son escalofríos y fiebre de comienzo agudo, tos con expectoración, dolor pleurítico, leucocitosis o leucopenia marcada, con aumento del número de leucocitos en banda, condensación pulmonar segmentaria o lobar o, un nivel elevado de procalcitonina sérica (>0,25 µg/L) corresponde posiblemente a una neumonía bacteriana típica, como la neumonía neumocócica. Estos pacientes deben ser hospitalizados (con la guía del PSI) y tratados con un betalactámico (por ej., ceftriaxona o ampicilina sulbactam) más un macrólido o, con una quinolona (levofloxacina o moxifloxacina).

Si los factores de riesgo hacen sospechar una infección por P. aeruginosa, los autores recomiendan un betalactámico antipseudomonas (por ej., cefepima o piperacilina–tazobactam). En contraste con las guías de IDSA/ATS (que recomiendan utilizar 1 o 2 agentes antipseudomonas), los autores habitualmente prescriben un segundo agente antipseudomonas, pero solo a los pacientes gravemente enfermos.

Tratamiento empírico de la NAC

Ambulatorio *

Síndromes que sugieren neumonía bacteriana típica: amoxicilina-clavulanato, con la adición de azitromicina si se considera las especies de Legionella; alternativa: levofloxacina o moxifloxacina

Síndromes que sugieren neumonía por influenza: oseltamivir; observación para detectar la infección bacteriana secundaria

Síndromes que sugieren neumonía viral no gripal: terapia sintomática

Síndromes que sugieren neumonía por micoplasma o Chlamydia: azitromicina o doxiciclina

Pacientes hospitalizados †

Terapia empírica inicial: un betalactámico (ceftriaxona, cefotaxima o ceftarolina) más azitromicina. Alternativa: levofloxacina o moxifloxacina

Probabilidad de influenza: oseltamivir ‡

Gripe complicada con neumonía bacteriana secundaria: ceftriaxona o cefotaxima más vancomicina o linezolidina además de oseltamivir

Probabilidad de St. aureus: régimen antibacteriano más vancomicina o linezolidina

Probabilidad de neumonía por pseudomonas: azitromicina más betalactámico antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, cefepima, meropenem, imipenem o cilastatina). ≠

* La decisión de tratar la neumonía de forma ambulatoria debe hacerse después de evaluar la necesidad de hospitalización y solo si se planea visitas de seguimiento. El uso de quinolonas está típicamente reservado para pacientes ambulatorios con enfermedades coexistentes importantes o uso reciente de antibióticos de otra clase.

† Los pacientes hospitalizados por neumonía probablemente tengan una infección bacteriana y casi siempre son tratados con antibacterianos a menos que se haya una fuerte sospecha de otro diagnóstico. En todos los pacientes hospitalizados se debe determinar el microorganismo causal, y orientar la terapia antimicrobiana hacia los organismos identificados.

‡ En los pacientes gravemente enfermos, zanamivir intravenoso (luego de obtener la aprobación de una solicitud de emergencia para un fármaco coexistente en investigación).

§ Estos regímenes están destinados a las causas más probables de neumonía bacteriana secundaria a la neumonía por influenza, incluyendo Str. pneumoniae, H. influenzae, Str. pyogenes y St. aureus. La ceftarolina puede ser eficaz contra estos patógenos bacterianos, incluyendo MRSA, pero aún no está aprobado por la FDA para la neumonía por MRSA.

≠ Se puede añadir un segundo fármaco antipseudomonas (ciprofloxacina o un aminoglucósido) para los pacientes con NAC grave en quienes se sospecha P. aeruginosa, ya que la sensibilidad es difícil de predecir. Una vez obtenidos los resultados de la sensibilidad se puede reducir el tratamiento a un solo agente con actividad contra los bacilos gram negativos.

Para los pacientes con un cuadro más leve de este síndrome y que no requieren hospitalización, los autores reemplazan el betalactámico por vía parenteral por amoxicilina–clavulanato. El uso de la quinolona debe ser cauteloso y destinado solo a los pacientes con enfermedades coexistentes

importantes o que recientemente han recibido antibióticos de otras clases. A diferencia de las guías de IDSA/ATS, y debido al problema derivado de la resistencia neumocócica, los autores no utilizan doxiciclina o azitromicina solas para el tratamiento de los pacientes ambulatorios con sospecha de una infección bacteriana típica.

Los pacientes con NAC sin factores de riesgo que favorecen la infección bacteriana y que han estado expuestos a contactos enfermos conocidos, la presencia de síntomas de las vías aéreas superiores en el momento de la presentación, infiltrados pulmonares en parches, un recuento de leucocitos normal o levemente aumentado, con una fórmula leucocitaria normal y un nivel de procalcitonina sérica $\leq 0,1 \mu\text{g/L}$ es poco probable que tengan una neumonía bacteriana. Lo mejor sería tratar sus síntomas y observar su evolución.

Si ya han comenzado a recibir antibióticos para el tratamiento de la neumonía bacteriana típica, los mismos podrían ser suspendidos, especialmente si en los estudios iniciales no se hallaron bacterias. Si la influenza está activa en la comunidad y el síndrome es compatible (por ej., comienzo súbito, fiebre, tos y mialgias) está indicado el oseltamivir a menos que la PCR sea negativa para la influenza. La documentación del virus respiratorio de la influenza en estos pacientes, mediante la PCR, avala la conducta de observar solamente, sin administrar antibióticos.

La infección por *Myc. pneumoniae* es más frecuente en los adultos jóvenes, y se manifiesta con poca fiebre y tos seca durante ≥ 5 días, sin deterioro agudo, especialmente si la enfermedad se ha desarrollado dentro del ámbito familiar. El tratamiento apropiado de una infección por *Myc. Pneumoniae* es un macrólido, en particular si las pruebas virológicas son negativas.

Cuando los pacientes están hospitalizados por NAC pero no se ha identificado un organismo causante, la mayoría de los médicos asume que se trata de una infección bacteriana y prescribe un tratamiento con cursos completos de antibióticos de amplio espectro. Algunos estudios indican que el uso de biomarcadores permite distinguir la neumonía bacteriana de la no bacteriana.

En un metaanálisis de 14 estudios aleatorizados, el uso del nivel de procalcitonina como guía para indicar antibióticos se asoció con una reducción de la administración de antibióticos sin un aumento de la mortalidad o falla terapéutica. Sin embargo, las pruebas solo representan uno de los factores a considerar para abstenerse de indicar antibióticos.

Duración del tratamiento

Al principio de la era de los antibióticos, la neumonía era tratada durante 4 días; algunos estudios aun muestran que la penicilina G procaína era curativa. La duración estándar del tratamiento posterior fue de 5 a 7 días.

Un metaanálisis de ensayos que estudiaron comparativamente el tratamiento durante ≤ 7 días y ≥ 8 días no halló diferencias en los resultados mientras que los estudios prospectivos mostraron que 5 días de tratamiento son tan efectivos como 10 días y que 3 días de tratamiento son tan efectivos como 8 días. No obstante, los profesionales fueron aumentando gradualmente la duración del tratamiento de la NAC hasta alcanzar los 10-14 días. Un abordaje responsable para equilibrar la administración de antibióticos con el problema del tratamiento antibiótico insuficiente sería limitar la terapia a los pacientes internados que tienen una pronta respuesta al tratamiento.

La neumonía causada por *Staph. aureus* o un bacilo Gram negativo tiende a ser destructiva, con el agravante que pueden desarrollarse abscesos pequeños, los que inducen al médico a prolongar el tratamiento, dependiendo de la presencia o ausencia de enfermedades coexistentes y la respuesta al tratamiento.

Hematógenos

La neumonía por *Staph. aureus* obliga a continuar el tratamiento durante al menos 4 semanas, pero la neumonía segmentaria o lobar causada por este organismo puede ser tratada durante 2 semanas. La neumonía cavitaria y los abscesos pulmonares suelen ser tratados durante semanas, algunos especialistas continúan el tratamiento hasta la resolución del cuadro. La falta de respuesta a un tratamiento aparentemente apropiado debe motivar una nueva evaluación y no simplemente seleccionar un antibiótico alternativo.

Razones para la falta de respuesta al tratamiento de la NAC

- Identificación correcta del organismo pero inadecuada elección del antibiótico o la dosis
- Resistencia de organismo al antibiótico seleccionado
- Dosis incorrecta (por ej., en un paciente que es obesidad mórbida o sobrecarga de líquidos)
- Falta de administración de los antibióticos
- Identificación correcta del organismo y el antibiótico pero la infección está encapsulada (por e., empiema)
- Impedimentos (por e., cáncer de pulmón, cuerpo extraño)
- Identificación incorrecta del organismo causante
- Sin identificación del organismo causante y tratamiento empírico dirigido a un organismo equivocado
- causa no infecciosa
- Fiebre inducida por medicamentos
- Presencia de una infección concurrente no reconocida

Fármacos inmunomoduladores

Los macrólidos inhiben importantes vías de señalización intracelular e inhiben la producción de los factores de transcripción, como el factor nuclear κB y la proteína activadora 1, que a su vez disminuyen la producción de citocinas inflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión. Muchos estudios retrospectivos, pero no todos, han mostrado que para el tratamiento de la neumonía neumocócica o la NAC de cualquier etiología, el agregado de un macrólido al antibiótico betalactámico reduce la morbilidad y la mortalidad, por inhibición de la respuesta inflamatoria.

Las **estatinas** bloquean la síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, la síntesis de farnesil pirofosfato y de la geranilgeraniil pirofosfato (necesarios para activar las proteínas G), aminorando de este modo la respuesta inflamatoria. Los estudios de observación muestran mejores

resultados en los pacientes que estaban recibiendo estatinas al momento de la internación por neumonía, aun considerando que tales pacientes tienden a tener un número mayor de enfermedades coexistentes relacionada con la enfermedad arterial coronaria.

No hay datos disponibles de estudios aleatorizados para examinar estos efectos de los macrólidos o las estatinas en los pacientes con NAC. El beneficio potencial de los macrólidos debe estar balanceado con el leve aumento de las muertes súbitas cardíacas en los pacientes que toman azitromicina. Sin embargo, otros estudios han comprobado resultados conflictivos. Un ensayo aleatorizado de simvastatina adyuvante en pacientes con neumonía asociada al ventilador fue interrumpido tempranamente debido a que no había un beneficio en la mortalidad a los 28 días de los pacientes que estaban tratados con simvastatina.

Complicaciones no infecciosas

La neumonía por influenza y la neumonía bacteriana están estrechamente asociadas a cuadros cardíacos. En un hospital de veteranos, el infarto de miocardio y las arritmias mayores cardíacas (sobre todo la fibrilación auricular) se observaron en el 7% al 10% de los pacientes internados por NAC; el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió casi en el 20% de los casos, y ≥ 1 de esas complicaciones ocurrieron en el 25% de los pacientes.

Es posible que el infarto de miocardio ocurra cuando a raíz de la inflamación pulmonar se liberan citocinas que regulan hacia arriba la inflamación en una placa aterosclerótica inestable. El mecanismo de la fibrilación auricular es poco claro; esta arritmia suele resolverse espontáneamente en pocas semanas. La insuficiencia cardíaca probablemente sea el reflejo del estrés en el corazón junto con la disminución de la oxigenación. Estos cuadros cardíacos se asocian con un aumento importante de la mortalidad.

Resultados

La tasa de muerte a los 30 días en los pacientes hospitalizados por NAC es aproximadamente 10-12%. Dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria, cercal del 18% de los pacientes vuelve a internarse. Muchos pacientes, especialmente los ancianos, pueden tardar varios meses en retornar a su estado de salud anterior, y algunos no lo hacen nunca. En aquellos que sobreviven 30 días, la mortalidad al año está notablemente aumentada, y en el caso de la neumonía neumocócica sigue elevada durante 3-5 años, lo que indica que la presencia de NAC sirve como un marcador de enfermedades subyacentes que acortan la vida.

Futuras direcciones

Los problemas de la NAC que aun están sin resolver, siguen siendo importantes. A pesar de los esfuerzos más diligentes, en la mitad de los pacientes no se identifica ningún organismo causal.

No está claro qué proporción de estos casos son atribuibles a la infección por patógenos bacterianos típicos o atípicos, flora oral, virus, u otros agentes patógenos. El creciente uso de la PCR permite establecer la frecuencia con la que las especies *Legionella*, *Chlamydia* y *Mycoplasma*, junto con otros patógenos, causan la NAC. Falta aun determinar si la disponibilidad de las pruebas diagnósticas sensibles como la PCR permitirá aumentar el uso de terapias dirigidas y reducir el uso del tratamiento antibiótico empírico, y si la creciente resistencia bacteriana a los antibióticos puede agravar la dificultad para seleccionar un régimen terapéutico eficaz.

Se necesitan ensayos aleatorizados para determinar si la actividad antiinflamatoria de los macrólidos o las estatinas agrega beneficios al tratamiento de la NAC.

Referencias

Referencias

1. Heffron R. Pneumonia, with special reference to pneumococcus lobar pneumonia. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1939.
2. Gray BM, Musher DM. The history of pneumococcal disease. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, eds. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. Washington, DC: ASM Press, 2008:3-17.
3. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307-16.
4. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1395-405. [Erratum, *Clin Infect Dis* 2011;52:967.]
5. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67:11-8.
6. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 2008;133:610-7.
7. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, et al. Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2013;208:1813-20.
8. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
9. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CGUS. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369:155-63.
10. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342: 681-9.
11. Current cigarette smoking among adults — United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:889-94.
12. Huijts SM, Pride MW, Vos JM, et al. Diagnostic accuracy of a serotype-specific antigen test in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2013;42:1283-90.
13. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:305-16.
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the

management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:Suppl 2:S27-S72.

15. Falguera M, Carratalà J, Ruiz-Gonzalez A, et al. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology* 2009; 14:105-11.
16. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50:202-9.
17. Beovic B, Bonac B, Kese D, et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:584-91.
18. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza — Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:325-9.
19. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) — United States, May–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1071-4.
20. Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X, et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16416-21.
21. Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1438-44.
22. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-8.
23. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:157-75.
24. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome corona- 13:752-61.
25. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368:2277-85. [Erratum, *N Engl J Med* 2013;369:1869.]
26. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011;66:340-6.
27. Marrie TJ, Poulin-Costello M, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. *Respir Med* 2005; 99:60-5.
28. Esposito AL. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia: effect of age on manifestations and outcome. *Arch Intern Med* 1984;144:945-8.
29. Polverino E, Torres A, Menendez R, et al. Microbial aetiology of healthcare associate pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax* 2013;68:1007-14.
30. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-9.
31. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
32. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-9.
33. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013;8(4):e60273.
34. Musher DM, McKenzie SO. Infections due to *Staphylococcus aureus*. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:383-409.
35. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.
36. Boulware DR, Daley CL, Merrifield C, Hopewell PC, Janoff EN. Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia among HIV-infected adults with urine antigen detection. *J Infect* 2007;55:300-9.
37. Smith MD, Sheppard CL, Hogan A, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infections in adults with bacteremia and community-acquired pneumonia: clinical comparison of pneumococcal PCR and urinary antigen detection. *J Clin Microbiol* 2009;47:1046-9.
38. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009;136:1576-85.
39. Blazquez RM, Espinosa FJ, Martínez-Toldos CM, Alemany L, García-Orenes MC, Segovia M. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of *Legionella pneumoniae* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:488-91.
40. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One* 2011;6(10):e26047.
41. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:500-11.
42. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 2013;208:432-41.
43. Sangil A, Calbo E, Robles A, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year: the role of respiratory viruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2765-72.
44. Strlin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:3-11.
45. Albrich WC, Madhi SA, Adrian PV, et al. Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;54:601-9.
46. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37:1409-20.
47. Wiemken T, Kelley R, Ramirez J. Clinical scoring tools: which is best to predict clinical response and long-term outcomes? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27: 33-48.

48. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
49. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
50. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis* 2011;53:503-11.
51. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:375-84.
52. Abers MS, Musher DM. Clinical prediction rules in community-acquired pneumonia: lies, damn lies and statistics. *QJM* 2014;107:595-6.
53. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64:Suppl 3:iii1- iii55.
54. Spindler C, Str.lin K, Eriksson L, et al. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults — Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis* 2012;44:885-902.
55. Johnstone J, Mandell L. Guidelines and quality measures: do they improve outcomes of patients with communityacquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013;27:71-86.
56. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community- acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther* 2010; 32:293-9.
57. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakh MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 2007;131:1865-9.
58. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med* 2008;168:351-6.
59. Doern GV, Richter SS, Miller A, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005;41:139-48.
60. Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1418-26.
61. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, Jin Y, Marrie TJ. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community- acquired pneumonia: a population- based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:329-34.
62. Metersky ML, Waterer G, Nsa W, Bratzler DW. Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest* 2012;142:476-81.
63. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568-75.
64. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55: 1198-204.
65. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60(1):1-24.
66. Fernández-Sabé N, Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Clinical diagnosis of *Legionella pneumoniae* revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis* 2003;37:483-9.
67. Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, et al. Clinical predictors for *Legionella* in patients presenting with communityacquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009;9:4.
68. Helms CM, Viner JP, Sturm RH, Renner ED, Johnson W. Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann Intern Med* 1979;90:543-7.
69. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabrià M, García-Parés D, Reynaga E, García-Nu.ez M. Comparative study of communityacquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2004;36:330-4.
70. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;81:133-9.
71. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, Alexander ER, McMahan R. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 1966;197:859-66.
72. Afzal Z, Minard CG, Stager CE, Yu VL, Musher DM. Clinical diagnosis, viral PCR, and antibiotic utilization in community- acquired pneumonia. *Am J Ther* 2013 December 17 (Epub ahead of print).
73. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
74. Townsend EH Jr, Decancq HG Jr. Pneumococccic segmental (lobar) pneumonia: its treatment with a single injection of procaine penicillin G. *Clin Pediatr (Phila)* 1965;4:117-22.
75. Sutton DR, Wicks AC, Davidson L. One-day treatment for lobar pneumonia. *Thorax* 1970;25:241-4.
76. Wood WB Jr. Pneumonia. In: Cecil RL, Loeb RF, eds. *A textbook of medicine*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1959:113-30.
77. Jenkinson SG, George RB, Light RW, Girard WM. Cefazolin vs penicillin: treatment of uncomplicated pneumococcal pneumonia. *JAMA* 1979;241:2815-7.
78. 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: 783-90.
79. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004;20:555-63. [Erratum, *Curr Med Res Opin* 2004;20:967.]
80. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate- severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355.
81. Scalera NM, File TM Jr. Determining the duration of therapy for patients with community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:191-5.
82. Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:761-3.
83. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18- e55. [Erratum, *Clin Infect Dis* 2011;53:319.]

84. Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:124-8.
85. Shorr AF, Zilberberg MD, Kan J, Hoffman J, Micek ST, Kollef MH. Azithromycin and survival in Streptococcus pneumonia pneumonia: a retrospective study. *BMJ Open* 2013;3(6):pii:e002898.
86. Corrales-Medina VF, Musher DM. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Infect* 2011;63:187-99.
87. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
88. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90.
89. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Cardiovascular risks with azithromycin. *N Engl J Med* 2013;369:580-1.
90. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014;311:2199-208.
91. Papazian L, Roch A, Charles PE, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1692-700.
92. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28:1205-10.
93. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10.
94. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007;45:158-65.
95. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:182-7.
96. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92.
97. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125:773-81.
98. Bazaz R, Marriott HM, Francis SE, Dockrell DH. Mechanistic links between acute respiratory tract infections and acute coronary syndromes. *J Infect* 2013; 66:1-17.
99. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2013; 66:27-33.
100. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 2013;309:355-63.
101. Bruns AH, Oosterheert JJ, El Moussaoui R, Opmeer BC, Hoepelman AI, Prins JM. Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med* 2010;25: 203-6.
102. Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997;12:423-30.
103. Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1145-6.
104. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:763-8.