



Nuevos retos en la neumonía comunitaria

Francisco Sanz Herrero^{a,*}, Nuria Marina Malanda^b, Beatriz Montull Veiga^c y María Pilar Sanjuán López^d

^aServicio de Neumología, Consorci Hospital General Universitari de Valencia, Valencia, España

^bServicio de Neumología, Hospital de Cruces, Bilbao, España

^cServicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^dServicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España

RESUMEN

Palabras clave:

Escalas pronósticas
Virus respiratorios
Influenza
Proteína C reactiva
Procalcitonina
Corticoides
Estatinas
Macrólidos

La neumonía comunitaria es una importante causa de morbimortalidad en la especie humana. La valoración de la gravedad de la neumonía es una herramienta fundamental para la asistencia de estos pacientes al permitir estratificarlos según el riesgo de muerte y poder proporcionar la intensidad de tratamiento más adecuada. Las escalas más utilizadas son el escala de PSI/Fine y CURB-65, fácilmente calculables en la práctica clínica y ampliamente validadas. Por otra parte, la adición de biomarcadores a dichas escalas ha demostrado aumentar su precisión la predicción de complicaciones y mortalidad.

El diagnóstico etiológico de la neumonía sigue constituyendo un reto para el clínico. Recientemente, y con la experiencia adquirida en la pandemia de gripe A H1/N1 en 2009, se han implementado el diagnóstico virológico de la neumonía por técnicas rápidas de reacción en cadena de la polimerasa así como la adquisición de experiencia con el tratamiento antiviral y las complicaciones, sobre todo la sobreinfección bacteriana como principal evento desfavorable en las neumonías virales.

Del mismo modo que el uso de la antibioterapia para el tratamiento de las infecciones cambió radicalmente el pronóstico y el tratamiento de éstas, progresivamente aparecen referencias en la bibliografía del efecto inmunomodulador de fármacos que no han estado inicialmente diseñados para el tratamiento de la neumonía, abriendo un horizonte esperanzador por el potencial papel modificador de la evolución en estos pacientes.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New challenges in community-acquired pneumonia

ABSTRACT

Keywords:

Prognostic scales
Respiratory viruses
Influenza
C-reactive protein
Procalcitonin
Corticosteroids
Statins
Macrolides

Community-acquired pneumonia is a major cause of morbidity and mortality. Severity assessment is a fundamental tool in the management of pneumonia that allows patients to be stratified according to risk of death and the most appropriate treatment intensity to be provided. The most widely used scales are the PSI/Fine and CURB-65 scales, which have been widely validated and are easy to calculate in clinical practice. Biomarkers can additionally be used to increase accuracy in predicting complications and mortality.

Etiologic diagnosis of pneumonia continues to pose a challenge to clinicians. With the experience acquired in the 2009 AH1/N1 influenza pandemic, virological diagnosis of pneumonia by rapid polymerase chain reaction techniques has recently begun to be used. Experience has also been gained in antiviral treatment and complications, especially bacterial superinfection as the main unfavorable event in viral pneumonias.

Just as the use of antibiotics to treat infections radically changed their prognosis and treatment, reports in the literature have progressively began to appear of the immunomodulatory effect of drugs that were not initially designed for the treatment of pneumonia, leading to hope for the potential modification of outcome in these patients.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanz_fraher@gva.es (F. Sanz Herrero).

Introducción

Las infecciones respiratorias, en concreto la neumonía comunitaria (NAC), son un evento fisiopatológico de gran importancia en la vida del ser humano por su curso desfavorable sin tratamiento y su mortalidad. Actualmente, el clínico dispone de herramientas para intervenir en la evolución de la NAC conociendo su gravedad, la respuesta inflamatoria del huésped y las diferentes etiologías, y es posible modificar su curso desfavorable con la utilización de antibióticos y otros tratamientos no antimicrobianos que modulan la respuesta inflamatoria contribuyendo a reducir las complicaciones y la mortalidad.

Escalas pronósticas y marcadores inflamatorios en la neumonía comunitaria

Las escalas pronósticas surgen con la idea de convertirse en reglas clínicas de predicción para mejorar la práctica clínica. Han demostrado su capacidad predictiva de mortalidad y se correlacionan de forma significativa con la decisión de ingreso en el hospital, la duración de la estancia hospitalaria, el reingreso a los 30 días tras el alta o la necesidad de ventilación mecánica o cuidados intensivos¹.

En este contexto, la utilización de biomarcadores, como la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR), y las citocinas podrían aportar alguna información adicional a las escalas y ser útiles como herramientas pronósticas en la práctica clínica diaria².

Las escalas pronósticas más reconocidas son la escala de PSI/Fine (Pneumonia Severity Index) y la escala CURB-65 (acrónimo en inglés de confusión, nivel de urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad mayor de 65 años). Permiten clasificar a los pacientes en alto, moderado o bajo riesgo de muerte, con lo que es posible ajustar la intensidad de los cuidados sanitarios. Pero también tienen sus limitaciones: escaso valor en pacientes ancianos o jóvenes sanos, no recogen ciertas comorbilidades muy prevalentes ni los factores sociales, no definen bien los criterios de ingreso hospitalario o la necesidad de cuidados intensivos (UCI), ni tampoco hacen referencia a la respuesta inflamatoria del paciente, aspecto clave en el pronóstico. La escala PSI/Fine se diseñó para predecir la mortalidad en la NAC, identificando a los pacientes de bajo riesgo que se pueden beneficiar del tratamiento ambulatorio. Estratifica a los pacientes en 5 grupos diferentes teniendo en cuenta variables demográficas, comorbilidades, síntomas, datos clínicos, de laboratorio y radiológicos. CURB65 (modificada CRB65 sin tomar en cuenta la urea), está basada en el análisis de 5 variables, convirtiéndola en una escala de sencillo manejo y propicia para uso extrahospitalario, y permite reconocer a los pacientes de alto riesgo de mortalidad y es más útil que la escala PSI para definir la necesidad de UCI. A pesar de ello está limitada, ya que no recoge datos demográficos, ni de comorbilidad ni factores sociales. Hay otras tantas escalas que nos pueden ayudar mejorando las limitaciones de las anteriormente descritas: la escala de la ATS/IDSA (American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America), muy útil a la hora de identificar al paciente crítico que precisa de tratamiento en UCI, o la escala SCAP (Severe Community-Acquired Pneumonia) que nos ayuda a predecir las complicaciones en la NAC y a identificar a los pacientes que precisan mayor monitorización y tratamiento más intenso^{2,3}.

Actualmente, se está investigando el papel de los biomarcadores (PCT y PCR) en la evolución y el pronóstico de las neumonías y su utilidad asociados a las escalas pronósticas. La PCR es un marcador precoz y muy sensible de infección, pero inespecífico de inflamación secundaria a infección, ya que puede elevarse en otras situaciones como en el postoperatorio, puerperio, infarto de miocardio, politraumatismos o pacientes sanos tras la realización de ejercicio intenso. Pueden verse alterados sus valores con la administración de inmunosupresores o glucocorticoides. Se utiliza en el diagnóstico y como valor pronóstico y evolutivo en la NAC, además de la estratificación

del riesgo de infección y monitorización de la respuesta al tratamiento. La PCT es el precursor polipeptídico de la hormona calcitonina el cual se sintetiza en las células C de la tiroides. A diferencia de la PCR, sus valores se elevan de forma más rápida y es capaz de discriminar el origen inflamatorio o infeccioso del proceso estudiado, convirtiéndose en un marcador muy específico de infección bacteriana. Destaca por tener un elevado valor predictivo negativo para descartar infección bacteriana con valores bajos de PCT, lo que es muy útil a la hora de la decisión de administrar tratamiento antibiótico a un proceso infeccioso. Además, se ha observado que valores elevados de PCT se asocian con un aumento de la mortalidad, sobre todo en presencia de infección sistémica o sepsis. En ocasiones puede presentar valores normales a pesar de infección cuando ésta se encuentra muy localizada (absceso, empiema encapsulado) o si ha recibido de inicio un tratamiento antibiótico efectivo, e incluso en algunos tipos de infecciones bacterianas intracelulares o en la tuberculosis^{4,5}.

Los últimos estudios intentan dar respuesta a la hipótesis de si realmente los biomarcadores pueden aportar alguna información adicional a los obtenidos con las escalas pronósticas y facilitar la valoración clínica inicial del paciente con NAC.

En diversos trabajos se ha observado que la PCR no se correlaciona bien con las escalas pronósticas como en algunos textos se defendía. En cambio, la PCT e incluso algunas citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) 6 y 8 pueden proporcionar datos interesantes. Masiá et al, expusieron que la PCT elevada asociada en las neumonías leves (PSI I-III) predice la etiología bacteriana, mientras que en las graves (PSI III-V) se asocia a mayor mortalidad⁶. Krüger et al corroboraron el valor añadido de la PCR a las escalas pronósticas en la predicción de mortalidad, mejorando la información que proporciona la valoración de la cifra de leucocitos y la PCR⁷. Otros autores demostraron que valores bajos de PCT en los sujetos clasificados como de elevado riesgo en las diferentes escalas pronósticas (PSI y CURB65), tienen escasa probabilidad de mortalidad, presentado alto valor predictivo negativo, por lo que puede ser de utilidad para la decisión del tratamiento ambulatorio en el paciente de bajo riesgo⁸. Recientemente, en el trabajo de Menéndez et al se amplía el estudio de la PCR y PCT, añadiendo nuevas variables como son las citocinas proinflamatorias. Los autores concluyen que la PCR mejora de forma significativa el valor pronóstico asociado a las escalas PSI y CURB65, no así la PCT. En cambio, las citocinas IL6 e IL8 sí alcanzan una significación estadística, aunque su utilidad en la práctica habitual es baja, ya que su análisis no está disponible⁹.

En definitiva, las escalas pronósticas (PSI y CURB65) son unas herramientas muy útiles en la práctica clínica al permitir la valoración de gravedad de un paciente con neumonía. A pesar de ello, hay ciertas limitaciones, su complejidad para recordarlas o llevar a cabo su cálculo por falta de medios técnicos, por ello resulta muy interesante la búsqueda de biomarcadores como la PCR y PCT. De hecho, estudios recientes han arrojado resultados esperanzadores por aportar información adicional en la identificación de la gravedad, en la diferenciación entre origen bacteriano o viral, e incluso en la toma de decisiones, como la necesidad de ingreso hospitalario, identificación precoz de complicaciones o de mala evolución. El futuro de las investigaciones se encamina a validar en la práctica clínica el uso de marcadores con estudios prospectivos y, además, a incrementar el conocimiento de la respuesta del huésped, patrón inflamatorio de citocinas y la capacidad de modular la respuesta e influir en el pronóstico. No obstante, no podemos olvidar que el juicio clínico debe prevalecer y no puede sustituirse por el valor de estos parámetros.

Importancia de los virus como etiología en la neumonía comunitaria

La incidencia de NAC de origen viral en adultos es muy inferior a la bacteriana, con cifras que oscilan entre un 10-30% dentro de aquellas en las que se consigue un diagnóstico etiológico, mientras que en

niños menores de 5 años, los virus producen la mayoría de sus neumonías¹⁰.

Tipos de virus en la neumonía adquirida en la comunidad

Dentro de los virus como agentes etiológicos de la neumonía, el virus influenza es el más predominante en el adulto, seguido de otros, como el virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, parainfluenza y, con menor frecuencia, adenovirus, varicela y metaneumovirus¹⁰. Jennings et al¹¹ estudiaron a 304 pacientes con NAC, diagnosticando etiología viral en 88 (29%), siendo rinovirus e influenza las causas más frecuentes. El virus influenza es el responsable de epidemias cada invierno y afecta al 5-30% de la población¹². Puede producir neumonía, sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas, y predispone a sobreinfección pulmonar por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*^{12,13}. Entre los virus de la familia influenza cabe destacar la pandemia causada por el virus influenza de origen porcino H1N1 en 2009. Si bien el curso de la infección por este virus fue generalmente leve y con una mortalidad inferior a la gripe epidémica, se describieron numerosos casos de neumonías graves así como una mortalidad considerable en pacientes jóvenes, identificándose como factores de mal pronóstico la patología pulmonar crónica, la inmunodepresión, la patología cardíaca, el embarazo, la diabetes mellitus y la obesidad¹⁴. Por otra parte, el VRS es la causa más frecuente de neumonías y bronquiolitis en niños, ocasionando también neumonía en pacientes ancianos e inmunocomprometidos¹⁵. El virus varicela zóster puede producir neumonía hasta en el 50% de los adultos infectados, conllevando una mortalidad considerable¹⁶. Sobre todo en pacientes embarazadas, fumadores, inmunosuprimidos y de sexo masculino. Parainfluenza y citomegalovirus, causan infección principalmente en pacientes inmunodeprimidos, así como el metaneumovirus que aparece de forma estacional.

Clínica y datos analíticos

No hay un patrón sintomático característico de neumonía viral y, aunque la expectoración purulenta y el dolor pleurítico pueden ser más propios de la infección bacteriana y las mialgias de la viral, la expectoración purulenta puede hacer sospechar sobreinfección bacteriana^{10,13,17}.

Los hallazgos de laboratorio muestran, en ocasiones, alteración en las pruebas de función hepática, trombocitopenia, un recuento de leucocitos y neutrófilos menor que en los pacientes con etiología bacteriana, y una PCR de valores inferiores a la infección bacteriana¹².

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se realiza ante un cuadro clínico y radiológico compatible. Algunos autores afirman que los infiltrados intersticiales son propios de la neumonía viral, mientras que la consolidación lobar lo sería de la bacteriana, pero se considera que no hay ningún patrón radiológico que permita conocer la etiología¹¹.

El diagnóstico etiológico definitivo de las NAC, se obtiene en menos del 60% de los casos y el porcentaje de virus varía según las series. La mayoría de estos casos son leves y se pueden tratar de forma ambulatoria, por lo que el diagnóstico etiológico no está indicado cuando la evolución es favorable¹¹. Por tanto, es poco frecuente solicitar pruebas específicas para la detección de virus en la práctica clínica habitual y su determinación está fundamentalmente recomendada para pacientes de alto riesgo y los que presentan complicaciones graves, con el fin de iniciar el tratamiento apropiado¹².

Hay varios métodos disponibles para el diagnóstico: cultivo viral, detección rápida de antígeno, serología, títulos de anticuerpos específicos frente al virus y reacción en cadena de la polimerasa, este úl-

timo de gran utilidad, ya que permite identificar múltiples virus respiratorios y estar disponible en pocas horas^{18,19}.

Tratamiento

Los antivirales más frecuentemente utilizados son la amantadina y rimantadina, y los inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, que son eficaces frente a una gran variedad de virus respiratorios. Los 2 primeros son efectivos en la prevención de influenza A, pero sin actividad frente a influenza B y con tasas de resistencias cercanas al 80%¹³. El tratamiento recomendado durante la pandemia producida por el virus H1N1, fue oseltamivir, que se administra por vía oral, mientras que zanamivir se administra vía inhalada y peramivir intravenosa¹⁴. La ribavirina administrada en aerosol ha sido aprobada para el tratamiento contra VRS, pero tiene uso limitado por baja eficacia y efectos adversos¹³. El tratamiento con cidofovir para la infección por adenovirus ha demostrado ser más efectivo que la ribavirina o el ganciclovir. Para la neumonía producida por el virus varicela zóster, el tratamiento de elección es aciclovir; su efecto adverso más frecuente es la nefropatía obstructiva reversible, además puede producir necrosis tubular aguda, molestias gastrointestinales y síntomas neurológicos¹⁶.

En la mayoría de los casos se instaura un tratamiento sintomático o antibioterapia empírica por la sospecha de etiología bacteriana, pero teniendo en cuenta que la sobreinfección por bacterias es una complicación importante y frecuente en estas neumonías, el completar el tratamiento antibiótico no sería considerado una mala praxis.

Cómo diferenciar una etiología viral de una bacteriana

La PCT presenta valores séricos inferiores en las neumonías virales frente a las bacterianas y permite facilitar la decisión del tratamiento antibiótico en pacientes con NAC. En el trabajo de Christ-Crain se recomendó no prescribir antibióticos en pacientes con PCT < 0,1 µg/l, pero sí con valores > 0,25 µg/l²⁰.

Respecto a la decisión del tratamiento, hay varias razones a favor y en contra del tratamiento antibiótico complementario en la neumonía viral. Sin embargo, éste se debe considerar en cada caso en particular, sobre todo en pacientes de riesgo o con sospecha de sobreinfección bacteriana.

Tratamiento no antibiótico de la neumonía

Los antibióticos constituyen la piedra angular del tratamiento de la neumonía; sin embargo, nuevas terapéuticas no antibióticas que modulan la respuesta inflamatoria podrían tener un impacto potencial en el pronóstico de los pacientes con neumonía grave.

– *Corticoides*. La llegada de patógenos al espacio alveolar provoca una respuesta inflamatoria compleja que tiene como objetivo el control de la infección y depende de un adecuado equilibrio entre la expresión de numerosas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias²¹. Aunque la inflamación está en un principio compartimentalizada en el pulmón afectado²², también se ha descrito un aumento de los valores de citocinas a nivel sistémico, lo que se ha asociado con mayor gravedad, presencia de neumonía bilateral, bacteriemia, necesidad de ventilación mecánica, y puntuación elevada en el APACHE II y en la escala del síndrome de disfunción multiorgánica^{23,24}. Los glucocorticoides tienen un demostrado papel como inhibidores de varios brazos de la cascada inflamatoria: disminuyen la extravasación, inhiben la adhesión y la migración de los leucocitos, y previenen la liberación de mediadores proinflamatorios²⁵. Diversos ensayos clínicos han evaluado el papel coadyuvante de los corticoides en tratamiento de la NAC obteniéndose resultados contradictorios. En varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, con escaso número de pacientes, se ha observado que la

rama que recibió corticoides presentó menores valores de TNF, IL-1 β , IL-6 y PCR, tanto en el BAL como en el suero, y con tendencias a una menor mortalidad, aunque no estadísticamente significativa en el grupo que recibió corticoides²⁶. Otros estudios similares, con una metodología y número de pacientes similares, no han podido corroborar estos datos. Confalonieri et al²⁷ en el año 2005 evaluaron la eficacia y seguridad de la perfusión continua durante 7 días de dosis bajas de hidrocortisona en 46 pacientes ingresados en UCI por neumonía grave. El ensayo se detuvo precozmente al encontrar en el análisis interino una disminución significativa de la mortalidad (grupo tratado con hidrocortisona 0% frente a grupo placebo 30%; $p = 0,009$), estancia en UCI (10 frente a 18 días; $p = 0,01$) y otros objetivos clínicos. En un estudio retrospectivo posterior²⁸ en 308 pacientes con neumonía clases IV y V del PSI, también se observó una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con corticoides sistémicos (*odds ratio* [OR]: 0,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,20-0,98; $p = 0,044$). Recientemente, se ha publicado un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego donde se aleatorizaron 213 pacientes con neumonía a recibir placebo o 40 mg de prednisolona 1 vez al día durante 7 días, en régimen de administración oral o intravenosa en consonancia con la vía de administración del tratamiento antibiótico²⁹. Los pacientes en el grupo prednisolona presentaban un descenso más rápido de los valores de PCR y una defervescencia más rápida comparada con placebo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los objetivos de mejoría clínica a los 7 y 30 días, tiempo de estancia y tiempo hasta alcanzar la estabilidad clínica. El fallo tardío fue más frecuente en el grupo prednisolona (19,2 frente a 6,4%; $p = 0,04$). Por tanto, a pesar de los diferentes estudios publicados, el uso de los corticoides en la neumonía continúa siendo controvertido y queda recomendado en los pacientes con NAC grave en los que se demuestra una deficiencia en los valores de cortisol.

– **Estatinas.** Los inhibidores de la 3-hidroxy-3-methyl-glutaryl coenzima A (HMG-CoA) reductasa, estatinas, inhiben la vía del mevalonato y producen efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes, anticoagulantes y presentan un efecto antibacteriano en estudios experimentales³⁰.

La evidencia surgida de diferentes estudios retrospectivos que incluyen gran número de pacientes, ha observado una reducción significativa de la mortalidad a los 30 y 90 días de los pacientes con neumonía que estaban en tratamiento con estatinas^{31,32}. Recientemente, una numerosa serie ha confirmado estos hallazgos en los pacientes mayores de 40 años con neumonía. Sin embargo, los estudios prospectivos son más conflictivos entre sí. Majumdar et al, después de varios análisis de posibles factores de confusión, no encontraron un beneficio significativo del uso de estatinas ni en la mortalidad ni en el ingreso en UCI en pacientes ingresados por neumonía³³. Por contra, en el estudio prospectivo observacional de pacientes ingresados por neumonía, Chalmers et al³⁴ mostraron que el uso de estatinas se asociaba con una reducción de la mortalidad a los 30 días (OR: 0,46; IC del 95%, 0,25-0,85) y del desarrollo de derrames paraneumónicos complicados (OR: 0,44; IC del 95%, 0,25-0,79) y menores valores de PCR al ingreso. Es importante considerar que los estudios observacionales y retrospectivos pueden generar sesgos y no permiten extraer conclusiones sólidas; además, los paciente incluidos en los estudios pueden presentar el llamado “efecto del usuario sano”, según el cual los pacientes en tratamiento con estatinas pueden tener, además, una mayor probabilidad de recibir estrategias preventivas, como la vacunación o la abstinencia tabáquica, pudiendo ser un factor de confusión. Se necesitarán estudios aleatorizados y controlados para analizar el impacto de las estatinas en el pronóstico de la neumonía.

– **Macrólidos.** Independientemente de su efecto antimicrobiano, los macrólidos poseen efectos inmunomoduladores, como la alteración en la función de los leucocitos, la expresión de citocinas y la producción de moco. En la bibliografía, numerosos estudios retros-

pectivos y prospectivos sugieren una mejoría en la supervivencia de los pacientes con neumonía tratados con regímenes de antibióticos que contienen macrólidos, incluso en los casos en los que el microorganismo era sensible al betalactámico³⁵⁻³⁷. Metersky et al observaron en una cohorte de 2.209 pacientes con neumonía bacteriémica como la cobertura antibiótica frente a microorganismos atípicos se asociaba independientemente con una disminución del riesgo de mortalidad a los 30 días si el antibiótico utilizado era un macrólido³⁸. Restrepo et al³⁹, en un estudio retrospectivo de pacientes con sepsis grave debida a NAC, observaron una mejoría en la supervivencia a los 30 y 90 días en los pacientes que recibieron macrólidos y que se mantenía tras evaluar los casos con microorganismos resistentes a macrólidos.

Cada vez hay una mayor evidencia de que un adecuado equilibrio en la respuesta inmune del huésped desempeña un papel crucial en el pronóstico de la neumonía. Con toda probabilidad, el tratamiento de la neumonía se basará en un futuro en el empleo de antibióticos y terapias inmunomoduladoras. Sin embargo, todavía serán necesarios más estudios que permitan extraer conclusiones sólidas e indicaciones precisas, así como evitar los posibles efectos deletéreos de estos nuevos tratamientos.

Bibliografía

- España Yandiola P, Capelastegui A, Quintana J, Díez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135:1572-9.
- España Yandiola P, Capelastegui A. Neumonía adquirida en la comunidad de carácter grave: valoración y predicción. *Medicina Respiratoria*. 2008;1:7-17.
- Niederman M. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology*. 2009;327-35.
- 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*. 2008;31:349-55.
- Valencia M, Badía J, Cavalcanti M, Ferrer M, Agustí C, Angrill J, et al. Pneumonia Severity Index Class V Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2007;132:515-22.
- Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest*. 2005;128:2223-9.
- Krüger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, Von Baum H, et al. Proatrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia. Results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med*. 2007;33:2069-78.
- Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;136:823-31.
- Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587-91.
- 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.
- Jennings LC, Anderson TTP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63:42-8.
- Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:143-7.
- De Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004;125:1343-51.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero A, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009;361:674-9.
- Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352:1749-59.
- Martínez JM, Gutiérrez A, Maraví E, Jiménez I. Neumonía grave por varicela. *Rev Clin Esp*. 2003;203:591-4.
- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
- Whitley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, et al. Detection of novel influenza A(H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*. 2009;45:203-4.
- Templeton KE, Scheltinga SA, Eeden WC, Graffelman AW, Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005;41:345-51.

20. Christ-Crain M, Stolz DJ, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-7.
21. Rano A, Agustí C, Sibila O, Torres A. Associated inflammatory response in pneumonia: role of adjunctive therapy with glucocorticoids. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:179-84.
22. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Comparmentalized cytoquine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
23. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, De la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med*. 1999;27:1745-53.
24. Fernández-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratala J, Gudiol F, Manresa F. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10:813-20.
25. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2004;329:480-8.
26. Agustí C, Rañó A, Filella X, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest*. 2003;123:488-9.
27. Confalonieri M, Urbino G, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia. A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242-8.
28. García-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;30:951-6.
29. Snijders D, Daniels JM, De Graaff CS, Van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia. A randomized double blind clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:975-82.
30. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:362-4.
31. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31:611-7.
32. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sorensen HT. Readmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: a population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med*. 2008;168:2081-7.
33. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community-acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333:999.
34. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:1002-7.
35. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may suboptimal for severe bacteriemic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001;161:1837-42.
36. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy may lower mortality in severely ill patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400-4.
37. Martínez JA, Horcajada JP, Marco F, et al. Addition of macrolide to a β -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteriemic pneumococcal pneumonia. *CID*. 2003;35:389-95.
38. Metersky ML, Ma A, Houck P, et al. Antibiotics for bacteriemic pneumonia. Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest*. 2007;131:466-73.
39. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33:153-9.