Factores de Riesgo asociados a la severidad en Neumonía adquirida en la comunidad

Risk factors associated with the severity of pneumonia acquired in the community

Gustavo Cuellar¹

Celia Martínez de Cuellar²⁻³

1. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. Paraguay

2. Instituto de Medicina Tropical – Asunción Paraguay

Introducción: La neumonía constituye la principal causa infecciosa de hospitalización y muerte entre los adultos. Varios factores han sido asociados con la ocurrencia de la NAC, como ser la edad, el tabaquismo, la exposición ambiental, la malnutrición, NAC previa, asma, higiene bucal inadecuada, terapia inmunosupresora y esteroides orales. El objetivo general del estudio fue determinar las características clínicas y evolución de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados en la III Cátedra de Clínica, durante el periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre 2015.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en pacientes con NAC hospitalizados en la III Cátedra del Hospital de Clínicas, durante el periodo enero de 2013 a diciembre de 2015, en pacientes >15 con Neumonía Adquirida de la Comunidad con síntomas, signos y radiografía compatibles, hospitalizados en la III Cátedra del Hospital de Clínicas.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 70 pacientes con NAC fueron hospitalizados en la III Cátedra de Clínica Médica, La edad media de los pacientes fue de $59 \pm 18,1$ años, con predominio del sexo femenino 52,8% (37/70). El 81,8% fueron NAC de base derecha, siendo el 63% (44/70) unilateral y el 16% (11/70) con derrame pleural. El 98,5% (69/70) de los pacientes presentaron 1 o más factores de riesgo; la Hipertensión arterial fue la patología más frecuente 64,3% (45/70), seguido de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva Global (ICCG) 44% (31/70) y la diabetes 37% (26/70). Las neumonías severas (bilateral con o sin derrame y unilateral con derrame), fueron más frecuentes en los pacientes con diabetes, enfermedad renal, obesidad y asma, siendo esta frecuencia significativamente superior en los pacientes con diabetes.

Conclusiones: El estudio demostró que los pacientes con diabetes presentaron un riesgo significativamente superior comparados con aquellos que no presentaron esta patología, para el desarrollo de NAC grave.

Palabras clave: Diabetes, NAC, Comorbilidad

Abstract

Community Acquired Pneumonia (CAP) is the leading infectious cause of hospitalization and death among adults. Several factors have been associated with the occurrence of NAC, such as age, smoking,

environmental exposure, malnutrition, previous CAP, asthma, inadequate oral hygiene and immunosuppressive therapy. The general objective of the study was to determine the clinical characteristics and evolution of CAP in patients hospitalized in the III Cátedra de Clínica Médica – Hospital de Clínicas, during the period January 2013 to December 2015.

Methodology: An observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted in patients with CAP hospitalized in the III Cátedra de Clínica Médica – Hospital de Clínicas, during the period January 2013 to December 2015, in patients > 15 with CAP with compatible symptoms, signs and radiography.

Results: During the study period, 70 patients with CAP were hospitalized in the III Chair of Medical Clinic, the average age of the patients was 59 ± 18.1 years, with a predominance of the female sex 52.8% (37/70), 81.8% were right-sided CAP, 63% (44/70) unilateral and 16% (11/70) with pleural effusion. The 98.5% (69/70) of the patients presented one or more risk factors; hypertension was the most frequent pathology 64.3% (45/70), followed by Global Congestive Heart Failure (GCHF) 44% (31/10) and diabetes 37% (26/70). Severe pneumonias (bilateral with or without effusion and unilateral with effusion) were more frequent in patients with diabetes, kidney disease, obesity and asthma, this frequency was significantly higher in patients with diabetes.

Conclusions: The study showed that patients with diabetes presented a significantly higher risk compared to those who did not present this pathology, for the development of severe CAP

Key words: Diabetes, NAC, Comorbidity

Fecha de recepción: 02-01-2018

Fecha de aceptación: 26-03-2019

Correspondencia:

Nombre: Dra. Celia Martínez de Cuellar
zhelia.martinez@yahoo.com

Introducción

La neumonía adquirida de la comunidad (NAC) constituye una de las principales amenazas y la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas en todo el mundo, tanto en adultos como en niños (1). La incidencia anual de NAC es de 3 a 5 casos por 1000, especialmente en los adultos >65 años en quienes la tasa de incidencia es 10 veces mayor (2, 3, 4). La mortalidad por NAC es variable y en general muy elevada en pacientes con NAC grave. En pacientes ambulatorios es <3% y de alrededor del 5-10% en pacientes hospitalizados que no requieren atención en la UCI, incrementándose a 25% en los pacientes intubados, y casi el 50% en pacientes de la UCI que requieren vasopresores (5, 6).

Una de las principales causas del alto impacto de la neumonía en la morbilidad y la mortalidad constituyen las infecciones con bacterias resistentes a múltiples medicamentos y, entre ellas, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) juega una regla relevante tanto en la NAC como en las neumonías asociadas a asistencia respiratoria mecánica (7)

Las comorbilidades se asocian con un incremento de la morbilidad, mortalidad y costos. Hace más de una década, estudios basados en los estándares de calidad propuestos por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y documentados en una guía basada en la evidencia científica, ya definían que los factores de riesgo de las NAC son múltiples (8). Varios estudios han demostrado las diferentes comorbilidades, como los desórdenes neurovegetativos, enfermedades cardiovasculares, la

enfermedad pulmonar crónica, cánceres, infección por el VIH y la desnutrición, que incrementan la morbilidad y mortalidad (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

En nuestro país, tenemos pocos estudios tanto de la etiología como de los factores de riesgo en la NAC, así como también factores de riesgo asociados a severidad de la enfermedad. Es así, que el objetivo del presente estudio, fue determinar las características clínicas, la evolución y los factores asociados a severidad en la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados en la III Cátedra de Clínica, durante el periodo comprendido desde enero de 2013 a julio 2015..

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal

Sujetos de estudio:

Población Enfocada

Pacientes con NAC hospitalizados en el Hospital de Clínicas

Población Accesible

Pacientes con NAC hospitalizados en la III Cátedra del Hospital de Clínicas.

Población de estudio

Pacientes con NAC hospitalizados en la III Cátedra del Hospital de Clínicas, durante el periodo junio de 2013 a diciembre de 2015.

Criterios de Inclusión

Pacientes >15 con Neumonía Adquirida de la Comunidad con síntomas, semiología y radiografía compatibles, hospitalizados en la III Cátedra del Hospital de Clínicas, durante el periodo junio de 2013 a diciembre de 2015.

Criterios de Exclusión

Pacientes >15 con Neumonía adquiridas durante su hospitalización en la III Cátedra del Hospital de Clínicas, durante el periodo junio de 2013 a diciembre de 2015.

Pacientes >15 con sospecha de NAC, que no cuenta con radiología compatible.

Muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos, por conveniencia. Se revisaron las 70 historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de NAC al egreso durante el periodo comprendido entre junio de 2013 a diciembre de 2015.

Definición operacional

NAC: todo paciente con síntomas (fiebre, tos con expectoración muco-purulenta, dolor de puntada de costado y/o dificultad respiratoria), semiología y radiología compatible (infiltrados uni o bilateral, consolidación uni o bilateral y/o presencia de derrame pleural uni o bilateral).

NAC GRAVE: paciente con NAC bilateral o con derrame pleural

NAC NO GRAVE: paciente con NAC con neumonía lobar unilateral.

Reclutamiento

Para el mismo se utilizaron los datos plasmados en los expedientes clínicos de los pacientes con NAC hospitalizados en la III Cátedra de Clínica Médica durante el periodo de junio de 2013 a diciembre de 2015.

Variables**Variables de Interés**

NAC con clínica, semiología y radiología compatibles.

Otras Variables de Interés

Sexo (nominal)

Edad (discreta)

Patología de base (nominal)

Óbitos (dicotómica)

Instrumentos

Base de datos obtenidos de los expedientes clínicos de pacientes con NAC hospitalizados en la III Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas, durante el periodo junio de 2013 a diciembre de 2015.

Asuntos Estadísticos**Tamaño de la muestra**

El número total de pacientes con NAC, que se han hospitalizado en la III Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas, durante el periodo junio de 2013 a diciembre de 2015, que cumplieron los criterios de inclusión.

Análisis de datos

Para el análisis de potenciales asociados se consideró:

Las variables independientes: sexo, edad, patología de base, óbitos.

Las variables dependientes: casos de NAC con clínica y radiología compatible.

Se utilizó la estadística analítica, utilizando la tabla 2X2 y la prueba de chi cuadrado. Se determinó la razón de productos cruzados (odds ratio) y el valor de la *p*. Se consideró el nivel de significancia de 0,05.

Asuntos Éticos

El trabajo se realizó bajo las normas de la Declaración de Helsinki. No se realizó ningún tipo de experimentación clínica, la confidencialidad no fue quebrantada, por otro lado, este estudio aporta conocimientos para el manejo de las NAC, lo que constituye un beneficio social.

Resultados

Durante los años 2013 – 2015, ingresaron a la III Cátedra de Clínica Médica, 70 pacientes con diagnóstico de Neumonía Adquirida de la Comunidad (NAC). La edad media de los pacientes fue de $59 \pm 18,1$ años y sin diferencias en relación al sexo (Tabla 1).

**Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con Neumonía.
III CCM - HC – FCM 2013 – 2015**

Datos	N=70
Edad media $\pm$ DS	59 $\pm$ 18,1
Sexo M/F	33 (47,1%) / 37 (52,8%)

El 63% (44/70) de los pacientes presentaron Neumonía unilateral y el 16% (11/70) presentaron derrame pleural (Tabla 2). El 81,8% (36/44) de las neumonías unilaterales estaban localizadas en la base derecha (Tabla 3).

**Tabla 2. Características de las Neumonías.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015**

Características de las Neumonías	N=70	%
Localización		
Unilateral	44	63
Bilateral	26	37
Derrame pleural		
SI	11	16
NO	59	84

**Tabla 3. Localización de las Neumonías Unilaterales.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015**

Localización unilateral	N=44	%
Base derecha	36	81,8
Base y campo medio derecho	1	2,3
Base izquierda	7	15,9

El 98.5% (69/70) de los pacientes con NAC presentaron 1 o más factores de riesgo. En la Tabla 4, se observan las patologías de base identificadas en los pacientes con NAC, donde la Hipertensión arterial fue la patología más frecuente 64.3% (45/70).

**Tabla 4. Patologías de base identificadas en pacientes con NAC.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015**

Patología	N=70	%
HTA	45	64,3
ICCG	31	44,3
Diabetes	26	37,1
Cardiopatía dilatada	14	20,0
EPOC	10	14,3
Enfermedad Renal	10	14,3
Dislipidemia	7	10,0

Leucosis/Linfoma	7	10,0
Obesidad	7	10,0
Tabaquismo	5	7,1
Asma	5	7,1
Anemia	4	5,7
Neutropenia	4	5,7
LES	4	5,7
Etilista	3	4,3
FARV	3	4,3
HTP	2	2,9
Sx Coronario Ag	2	2,9
ACV	2	2,9
AR	2	2,9

En la tabla 5, se observa que la presencia de diabetes (46,2%), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (15,4%), Enfermedad renal (19,2%), Leucosis/Linfoma (15,4%), Obesidad (11,5%), Asma (11,5%), Neutropenia (7,7%) y etilismo (7,7%) fueron más frecuentes en las NAC bilaterales y la cardiopatía dilatada (25%), dislipidemia (11,4%), tabaquismo y anemia (9,1%) fueron más frecuentes en las NAC unilateral, sin embargo, estos datos no fueron significantes.

Tabla 5. Patologías de base identificadas en pacientes con NAC bilateral y unilateral.
III CM - HC – FCM 2013 - 2015

Patología	Neumonía Bilateral		Neumonía Unilateral		p
	N=26	%	N=44	%	
HTA	18	69,2	27	61,4	0,5
ICCG	12	46,2	19	43,2	0,8
Diabetes	12	46,2	14	31,8	0,2
Cardiopatía dilatada	3	11,5	11	25,0	0,1
EPOC	4	15,4	6	13,6	0,8
Enfermedad Renal	5	19,2	5	11,4	0,3
Dislipidemia	2	7,7	5	11,4	0,6
Leucosis/Linfoma	4	15,4	3	6,8	0,2
Obesidad	3	11,5	4	9,1	0,7
Tabaquismo	1	3,8	4	9,1	0,4
Asma	3	11,5	2	4,5	0,2
Anemia	0	0,0	4	9,1	--
Neutropenia	2	7,7	2	4,5	0,5
LES	0	0,0	4	9,1	--
Etilista	2	7,7	1	2,3	0,2
FARV	1	3,8	2	4,5	0,8
HTP	0	0,0	2	4,5	--
Sx Coronario Ag	1	3,8	1	2,3	0,2
ACV	1	3,8	1	2,3	0,7
AR	0	0,0	2	4,5	--

El 48.5% (34/70) de los pacientes presentaron NAC grave (Neumonía bilateral con o sin derrame y Neumonía unilateral con derrame) y el 51.4% (36/70) presentaron NAC no grave (Neumonía unilateral sin derrame). No se observó diferencias significativas en relación a la edad, en los pacientes con NAC grave y los pacientes con NAC no grave ($58,2 \pm 17,8$ y $59,7 \pm 17,7$, respectivamente), tampoco se observó diferencias en relación al sexo (Tabla 6).

Tabla 6. Datos demográficos de los pacientes con NAC grave y no grave.
III CM - HC – FCM 2013 - 2015

Datos demográficos	NAC Grave		NAC no grave	
	N=34	%	N=36	%
Edad (media $\pm$ DS)	58,2 $\pm$ 17,8		59,7 $\pm$ 17,7	
Masculino/Femenino	16/18	47,1/59,9	17/19	47,2/52,8

Las neumonías graves (bilateral con o sin derrame y unilateral con derrame), fueron más frecuentes en los pacientes con diabetes, enfermedad renal, obesidad y asma, siendo esta frecuencia significativa en los pacientes con diabetes, quienes tienen un riesgo de 3 veces más (Tabla 7).

Tabla 7. Patologías de base identificadas en pacientes con NAC grave y no grave.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015

Patología	Neumonía Grave		Neumonía No grave		p	OR	IC 95%
	N=34	%	N=36	%			
HTA	23	63,9	22	64,7	0,5	--	--
ICCG	13	36,1	18	52,9	0,3	--	--
Diabetes	17	47,2	9	26,5	0,03	3,0	1,1 - 8,2
Cardiopatía dilatada	5	13,9	9	26,5	0,2	--	--
EPOC	5	13,9	5	14,7	0,9	--	--
Enfermedad Renal	6	16,7	3	8,8	0,2	--	--
Dislipidemia	3	8,3	4	11,8	0,7	--	--
Leucosis/Linfoma	4	11,1	3	8,8	0,6	--	--
Obesidad	5	13,9	2	5,9	0,2	--	--
Tabaquismo	2	5,6	3	8,8	0,7	--	--
Asma	4	11,1	1	2,9	0,1	--	--
Anemia	0	0,0	4	11,8	--	--	--
Neutropenia	2	5,6	2	5,9	0,9	--	--
LES	2	5,6	2	5,9	0,9	--	--
Etilista	2	5,6	1	2,9	0,5	--	--
FARV	1	2,8	2	5,9	0,5	--	--
HTP	1	2,8	1	2,9	0,9	--	--
Sx Coronario Ag	1	2,8	1	2,9	0,9	--	--
ACV	1	2,8	1	2,9	0,9	--	--
AR	0	0,0	2	5,9	--	--	--

En el 77.1% (54/70) de los pacientes se tomaron muestras de cultivo, de estas 11,1% (6/54) fueron positivas (Gráfico 1); el 77,7% (42/54) de las muestras biológicas obtenidas para cultivo fueron de sangre, el 16,6% (9/54) de esputo y 5,6% (3/54) de líquido pleural.

Gráfico 1. Pacientes con Neumonía en quienes se tomó muestras de cultivo.
III CM - HC – FCM 2013 - 2015

Tabla 8. Cultivos de muestras biológicas en Neumonías.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015

Cultivo realizados	N= 54	%
Sangre	42	77,7
Esputo	9	16,6
Líquido pleural	3	5,6

Los Gram negativos fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia, como se observa en la Tabla 9. En sangre fueron aislados todos los microorganismos, con excepción de un paciente en quien se aisló en líquido pleural (*A. baumannii*). *K. pneumoniae* se aisló tanto en hemocultivo como en esputo.

Tabla 9. Microorganismos aislados en pacientes con Neumonía.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015

Microorganismos	N=6	%
Gram negativos	4	66,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	
<i>E. coli</i>	1	
Gram positivos	2	33,3
<i>S. aureus</i> MR	1	
<i>Enterococo fecalis</i>	1	

La mortalidad global fue de 2.85% (2/70), los demás pacientes presentaron buena evolución y alta una vez concluido el tratamiento. La mortalidad fue superior pero no significativa en los pacientes ≥ 75 años (7,7%) (Tabla 10).

**Tabla 10. Mortalidad por NAC según grupo etario.
III CM - HC – FCM 2013 – 2015**

Edad (años)	Pacientes con NAC		Óbitos		p
	N=70	%	N	%	
15 - 44	15	21,4	0	0	.-
45 - 64	26	37,1	0	0	.-
65 - 64	16	22,9	1	6,3	.-
≥ 75	13	18,6	1	7,7	0,2

Discusión

Con el presente estudio se evaluó las patologías de base asociados con la NAC Grave. La edad media de los pacientes incluidos fue de $59 \pm 18,1$; no observándose diferencias en cuanto a la edad en los pacientes con NAC grave y NAC no grave. Asimismo, no se observó diferencias en cuanto al sexo. Las NAC unilaterales fueron más frecuentes y no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de NAC graves y no graves.

Si bien se realizaron cultivos, para la detección del microorganismo causante, en más de la mitad de los casos de NAC, el retorno bacteriológico se obtuvo en menos del 15% de los casos. Otros estudios como el EPIC (Etiology of the pneumonia in the community) permitieron la identificación del microorganismo causante en el 38% de los pacientes (16). En China, los microorganismos más frecuentemente aislados como causantes de las NAC, fueron *Mycoplasma pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*, siendo otros patógenos comunes *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* fueron poco frecuentes (17, 18, 19, 20). En el presente estudio, fueron más frecuentes los Gram negativos y entre ellos, *Klebsiella pneumoniae*, *A. iwoffi*, *A. baumannii* y *E. coli*. Una limitante del presente estudio es que no se realizaron pruebas laboratoriales para la identificación de *M. pneumoniae* y virus respiratorios, sin embargo, la clínica, el laboratorio y la respuesta al antimicrobiano fueron compatibles con NAC de etiología bacteriana.

Varios factores han sido asociados para la ocurrencia de la NAC, como ser la edad, el tabaquismo, la exposición ambiental, la malnutrición, NAC previa, EPOC, asma, higiene bucal inadecuada, terapia inmunosupresora, esteroides orales y el tratamiento con drogas anti-ácidas (20). En el mismo sentido, el grupo de estudio EPIVAC ha reportado los factores de riesgo para la NAC en adultos europeos, entre los cuales se encuentran el tabaquismo, el abuso del alcohol, las enfermedades crónicas respiratorias o cardiovasculares, la epilepsia, la demencia, la disfagia, VIH, enfermedad renal y hepática (17).

Si bien, varios factores de riesgo fueron observados en nuestra población de estudio, siendo los más frecuentes la Hipertensión arterial, la Insuficiencia congestiva global, la diabetes, la enfermedad renal, el EPOC y la cardiopatía dilatada, no se observó asociación de otros factores con la gravedad de la enfermedad, con excepción de la diabetes, demostrándose que en aquellos pacientes que presentaban la mencionada patología tuvieron un riesgo de 3 veces más de desarrollar una NAC grave. La falta de asociación de los demás factores de riesgo podría deberse al número limitado de pacientes incluidos.

Varios estudios han demostrado que la diabetes, principalmente aquella de ≥ 10 años, así como el control inadecuado de la glucemia estaban asociadas con un mayor riesgo de hospitalización por neumonía (13, 17, 21, 22, 23, 24).

Varios estudios han demostrado que la mortalidad por NAC se incrementa con la edad del paciente, así Hedlund J y col mostraron una mortalidad que varió según grupo etario; en los grupos de edad de 15 – 44 años, 45 a 64 años, 65 a 74 años y en ≥ 75 años la mortalidad fue de 1,4%; 3,3%; 6,9% y 9,3%; respectivamente (23). El presente estudio registró una mortalidad global de 2.8% y al analizar la mortalidad por grupo etario, se observó que la mortalidad fue superior en pacientes ≥ 75 años, sin embargo, la misma no fue significativa.

Conclusión

Las patologías de base más frecuentemente identificadas en los pacientes con NAC fueron la Hipertensión arterial, la Insuficiencia Cardíaca Congestiva Global y la diabetes. Solo aquellos pacientes con diabetes presentaron NAC severa con un riesgo significativamente superior a aquellos que no presentaron esta patología. El retorno bacteriológico fue muy bajo, se observó un predominio de microorganismos Gram negativos. La mayoría de los pacientes recibió cefalosporinas de 3era generación sola o asociada con buena evolución. Se observó una baja mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, O'Brien KL, Campbell H, Black RE. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405–16.
2. Almillar J, Bolivar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolomé M, Balanzó X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757–763.
3. Ewig S, Birkner N, Strauss R, E Schaefer,² J Pauletzki,⁴ H Bischoff,⁵ P Schraeder,² T Welte,⁷ and G Hoeffken. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64:1062–1069.
4. Martson BJ, Plouffe JF, File TM, Jr, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, Kolczak MS, Breiman RF. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med*. 1997;157:1709–1718.
5. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:717–723.
6. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med*. 2007; 35:1493–1498.
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243–50.
8. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, Soni NJ, Restrepo MI. GLIMP investigators. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1364–76.

9. Jerónimo Pachón, Juan de Dios Alcántaraa, Elisa Corderoa, Carmen Lamaa, Antonio Riveroa. Clinical management of community-acquired pneumonia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* Vol. 21. Núm. 7. Agosto 2003
10. Andrés Martín, D. Moreno-Pérez. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *AnPediatr(Barc)*. 2012;76(3):162.e1-162.e18
11. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *EPIVAC Study Group. Respir Med*. 2009 Feb;103(2):309-16.
12. van de Garde EM, Souverein PC, Hak E, Deneer VH, van den Bosch JM, Leufkens HG. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes. *J Hypertens*. 2007 Jan;25(1):235-9.
13. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1):ofu024.
14. Jette B. Kornum, MD, Reimar W. Thomsen, MD, Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Hospitalization With Pneumonia. *Diabetes Care* 2008 Aug; 31(8): 1541-1545.
15. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy*. 2007 Mar;27(3):325-32.
16. S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink, S. Fakhra, R. Balk, A.M. Bramley, C. Reed, C.G. Grijalva, E.J. Anderson, D.M. Courtney, J.D. Chappell, C. Qi, E.M. Hart, F. Carroll, C. Trabue, H.K. Donnelly, D.J. Williams, Y. Zhu, S.R. Arnold, K. Ampofo, G.W. Waterer, M. Levine, S. Lindstrom, J.M. Winchell, J.M. Katz, D. Erdman, E. Schneider, L.A. Hicks, J.A. McCullers, A.T. Pavia, K.M. Edwards, and L. Finelli, for the CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-27.
17. Tao LL1, Hu BJ, He LX, Wei L, Xie HM, Wang BQ, Li HY, Chen XH, Zhou CM, Deng WW. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125: 2967-72.
18. Bao Z, Yuan X, Wang L, Sun Y, Dong X. The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237: 1256-61. 17.
19. Liu YN1, Chen MJ, Zhao TM, Wang H, Wang R, Liu QF, Cai BQ, Cao B, Sun TY, Hu YJ, Xiu QY, Zhou X, Ding X, Yang L, Zhuo JS, Tang YC, Zhang KX, Liang DR, Lü XJ, Li SQ, Liu Y, Yu YS, Wei ZQ, Ying KJ, Zhao F, Chen P, Hou XN. A multicentre study on the pathogenic agents in 665 adult patients with community-acquired pneumonia in cities of China. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2006;29:3-8. 18.
20. Liu Y1, Chen M, Zhao T, Wang H, Wang R, Cai B, Cao B, Sun T, Hu Y, Xiu Q, Zhou X, Ding X, Yang L, Zhuo J, Tang Y, Zhang K, Liang D, Lv X, Li S, Liu Y, Yu Y, Wei Z, Ying K, Zhao F, Chen P, Hou X. Causative agent distribution and antibiotic therapy assessment among adult patients with community acquired pneumonia in Chinese urban population. *BMC Infect Dis*. 2009;9: 31
21. Almirall J1, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017 Jul 25.
22. Hedlund J Scand. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Factors of importance for the short-and long term prognosis. *J Infect Dis Suppl*. 1995;97:1-60.
23. Hedlund J, Hansson LO, Ortqvist A. Short- and long-term prognosis for middle-aged and elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia: impact of nutritional and inflammatory factors. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27:32-37
24. Sligl WI, Eurich DT, Marrie TJ, Majumdar SR. Age still matters: prognosticating short- and long-term mortality for critically ill patients with pneumonia. *Crit Care Med*. 2010; 38:2126-2132.