



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**Etiología de la Neumonía Adquirida en la Comunidad y Susceptibilidad a
Antibióticos en Pacientes Hospitalizados de 50 años de Edad o más en un
Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de México: 2010-2016**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

Dr. Edgar Ortiz Brizuela

TUTORES:

**Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida
Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos**

Ciudad de México, Julio de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios Y Santos
Profesor Titular del curso de Infectología del INCMNSZ

Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida
Médico adscrito al departamento de Infectología del INCMNSZ
Tutora de Tesis

Dr. Edgar Ortiz Brizuela
Médico Residente de Infectología del INCMNSZ

Índice:

I.	Agradecimientos.	Pág. 4
II.	Marco teórico y antecedentes.	Pág. 5
III.	Planteamiento del problema y justificación.	Pág. 6
IV.	Metodología.	Pág 7-10
V.	Resultados.	Pág 11-18
VI.	Discusión.	Pág 19-22
VII.	Conclusiones.	Pág 23.
VIII.	Referencias.	Pág 24-28

I. Agradecimientos

A mi familia y amigos. A su vez agradezco a la Dra. Mariana Luna López, a la Dra. Bárbara Castro Corrales, y el Dr. Stefan Michael Sieber Acuña por la recopilación de datos. Este trabajo se realizó como parte del proyecto titulado "Impacto de la implementación de las guías de manejo y control de antibióticos en la morbi-mortalidad y costos asociados a la neumonía adquirida en la comunidad en adultos mayores de 50 años de edad que requieren hospitalización" , Financiado por una donación del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (S0008-2013-1-0202505).

II. Marco teórico y Antecedentes:

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad común que se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, particularmente en los adultos mayores, siendo la principal causa infecciosa de muerte en este grupo de edad. 1 Tanto la etiología como el pronóstico de la NAC varían según la región geográfica y el momento de la realización del estudio, así como de acuerdo a las características de la población; Un conocimiento profundo de su epidemiología y microbiología local es fundamental para la formulación de esquemas empíricos antimicrobianos así como para el desarrollo de políticas nacionales de prevención.2-4

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En América Latina y, especialmente en México, hay una escasez de datos sobre estos puntos en los pacientes adultos; en consecuencia, se el objetivo de este estudio fue evaluar la etiología de la NAC en adultos ≥ 50 años de edad que requirieron hospitalización.

IV. METODOLOGIA

Contexto clínico y recolección de datos

De enero de 2010 a marzo de 2016, se realizó un estudio de cohorte bidireccional de pacientes de edad igual o mayor a 50 años con NAC hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México (INCMNZ). Obtuvimos un consentimiento informado por escrito de todos los pacientes, o sus cuidadores incluidos en la fase prospectiva del estudio. Se utilizó un cuestionario especialmente diseñado para recopilar información demográfica, clínica y de laboratorio en los días 0, 3, 5 y 30 después de la admisión. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación.

Definiciones

Definimos NAC como el desarrollo agudo de síntomas consistentes con una infección del tracto respiratorio inferior (≤ 7 días) más confirmación radiológica (es decir, radiografía de tórax o tomografía computarizada). Se consideraron los síntomas de una infección del tracto respiratorio inferior si se presentaban ≥ 2 de los siguientes: 1) antecedentes de fiebre o su determinación [≥ 38 ° C]; 2) tos nueva o aumentada, disnea, taquipnea o hipoxemia; 3) dolor torácico pleurítico. Se excluyeron pacientes con sospecha de neumonía por aspiración; Pacientes con neumonía nosocomial o asociada a los cuidados de la salud; y pacientes con un diagnóstico infeccioso alternativo.

Se definió la inmunosupresión si ≥ 1 de los siguientes estaban presentes: 1) la infección por el VIH; 2) Malignidad sólida o hematológica subyacente; 3) Trasplante

de órganos sólidos; 4) Esplenectomía; 5) Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 microL); Y 5) Corticosteroides orales a dosis equivalentes de ≥ 20 mg de prednisona por día durante ≥ 28 días u otros fármacos inmunosupresores en los 28 días anteriores. La vacunación neumocócica apropiada se consideró si los pacientes cumplían las recomendaciones del último Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP). 6 La gravedad de la PAC se determinó usando el CURB-65 y el Índice de Severidad de la Neumonía (PSI) .7,8 La mortalidad se definió como Mortalidad general de 28 días en el hospital.

Recolección de muestras y pruebas de laboratorio

Durante la fase prospectiva del estudio (noviembre de 2014 a marzo de 2016), se evaluó la etiología con técnicas de detección convencionales (métodos basados en cultivo más antígenos urinarios) y métodos de detección molecular (es decir, PCR multiplex en tiempo real para bacterias atípicas y virus respiratorios). Para el período retrospectivo (enero 2010-octubre 2014), la etiología se evaluó caso por caso. Los cultivos bacterianos se realizaron con las técnicas convencionales (es decir, sangre, chocolate y macarrones de MacConkey) de sangre, respiratorio (es decir, esputo, aspirado endotraqueal, espécimen de lavado broncoalveolar) y muestras de líquido pleural cuando estaban disponibles.

Todas las muestras clínicas fueron recogidas lo más pronto posible después de la hospitalización. Se verificó la calidad de las muestras respiratorias inferiores; Las consideramos apropiada si la muestra contenía <10 células epiteliales escamosas y >25 células polimorfonucleares por campo de baja potencia (aumento, $\times 100$).⁹

La identificación y la prueba de susceptibilidad del aislamiento fueron realizadas por el sistema Vitek 2 (bioMérieux, St. Louis, MO). Utilizamos los puntos de corte del CLSI para definir el *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y usamos las definiciones descritas anteriormente para microorganismos resistentes a múltiples fármacos.¹⁰⁻¹² Las pruebas de antígeno urinario para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* se realizaron con kits comerciales (BinaxNOW®, Alere Inc., Waltham, MA, EE.UU.).^{13,14}

Los métodos moleculares se realizaron en hisopados nasofaríngeos y consistieron en un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiplex en tiempo real (RespiFinder®²² [Pathofinder]), y una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa del virus de la influenza A / B (RT-PCR) con el protocolo establecido por la CDC.¹⁵ El RespiFinder®²² tiene como objetivo la identificación de 18 virus respiratorios (adenovirus, coronavirus [229E, NL63, OC43, HKU1], metapneumovirus humano, virus de la gripe [A, AH5N1, B], parainfluenza [PIV - 1, - 2, -3, - 4], virus sincitial respiratorio [RSV - A, - B], enterovirus, bocavirus y rinovirus); Y 4 bacterias (*Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*)¹⁶.

Evaluación de la prevalencia de microorganismos

Dado que la búsqueda de la etiología no fue homogénea en todos los episodios de NAC, la prevalencia de cada patógeno se calculó en base al número de eventos en los que se realizaron pruebas para el microorganismo en particular. Además, se calculó la prevalencia en todos los pacientes incluidos y en un subconjunto de

pacientes que tenían los estudios mínimos indispensables para una adecuada evaluación (es decir, hemocultivos y cultivos respiratorios, más antígeno urinario de *S. pneumoniae*, más RespiFinder®22).

La prevalencia de *S. pneumoniae* se estimó en los episodios que tuvieron alguno de los siguientes: determinación de antígenos urinarios de *S. pneumoniae*, sangre o cultivos respiratorios. La prevalencia de *L. pneumophila* se calculó sobre el total de episodios en los que se realizó un RespiFinder®22 o una prueba para su antígeno urinario. Para las bacterias restantes, se determinó su prevalencia entre los pacientes en los que se realizó un cultivo de sangre o respiratorio. La prevalencia del virus de la gripe se calculó en todos los pacientes que tenían una RT-PCR de virus de influenza A / B, un RespiFinder®22, o ambos. Para los virus restantes, se evaluó la prevalencia de los episodios que tenían disponible un RespiFinder®22.

Métodos estadísticos

Se reportaron las variables categóricas como porcentajes y las variables continuas con medianas y rangos intercuartílicos. Utilizamos la prueba χ^2 para comparar proporciones. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software STATA v 11.0 (STATA, College Station, TX).

V. Resultados

Información y resultados de los pacientes

La información demográfica y clínica del paciente se describe en la tabla 1. Durante el período de estudio, se identificaron 866 episodios de NAC en 822 pacientes; 42,6% (369/866) eran varones y 98,9% (856/866) eran hispanos. La edad mediana fue de 73 años (IQR 61-82), 44.8% (388/866) tenían ≥ 75 años; La media del índice de comorbilidad de Charlson fue de 4 (IQR 3-6). El 39,2% (513/866) tenía historial de hipertensión, el 22,5% (195/866) fueron considerados inmunosuprimidos y el 12,7% (110/866) presentaron enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tres por ciento de los episodios de los pacientes (28/866) tuvieron una vacunación anti-neumocócica apropiada y el 18.4% (159/866) recibieron la vacuna contra la influenza estacional en el año anterior.

La mediana del CURB-65 y del PSI en la presentación fue de 2 (IQR 1-3) y 4 (IQR 4-5), respectivamente. El diez por ciento (89/866) de los episodios presentaron choque séptico, el 16,2% (140/866) requirieron ventilación mecánica y el 36,8% (319/866) fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos. La mediana de la estancia fue de 11,5 días (IQR 8-27), con una mortalidad de 30 días del 17,1% (148/866).

Tabla 1. Características basales de los pacientes mayores de 50 años con CAP que requieren hospitalización.

Característica	n/N (%)
Masculino	369 / 866 (42.6%)
Hispano	856/866 (98.9%)
Edad en años, md (IQR)	73 (61-82)
50-64	31.1% (269/866)
65-74	24.1% (209/866)
≥75	44.8% (388/866)
Comorbilidades	
Índice de Comorbilidad de Charlson, md (IQR)	4 (3-6)
Hipertensión	513/866 (59.2%)
Diabetes mellitus	345/866 (39.8%)
Inmunosupresión	195/866 (22.5%)
Terapia inmunosupresora	100/866 (11.6%)
Trasplante de Órgano Sólido	21/866 (2.4%)
HIV	16/866 (1.9%)
Neoplasia de órgano solido	51/866 (5.9%)
Neoplasia hematológica	54/866 (6.2%)
Esplenectomía	5/866 (0.6%)
Enfermedades pulmonares	186/866 (21.5%)
EPOC	110/866 (12.7%)
Fibrosis pulmonar	43/866 (5%)
Asma	10/866 (1.2%)
Otras *	26/866 (3%)
Enfermedades Reumatológicas	120/866 (13.9%)
Exposiciones e historial de vacunación	
<i>S. pneumoniae</i>	66/866 (7.6%)
≤5 años	57/866 (6.6%)
Apropiado	28/866 (3.2%)
Influenza estacional	233/866 (26.9%)
≤1 año	159/866 (18.6%)
Historial de tabaquismo	216/866 (24.9%)
Tabaquismo actual	100/866 (11.6%)
Exposición al humo de leña	227/639 (26.2%)
Gravedad	
CURB-65, md (IQR)	2 (1-3)
PSI, md (IQR)	4 (4-5).
Estancia en la UCI	319/866 (36.8%)
Estancia hospitalaria (d), md (IQR)	11.5 (8-27)
Mortalidad (día 30)	148/866 (17.1%)

Muestras microbiológicas

Se realizaron muestras de sangre y de muestras respiratorias en 56,4% (488/866) y 56% (485/866) de los episodios, respectivamente. En 36,4% (315/866) ambos cultivos estaban disponibles. Se obtuvieron muestras de esputo en 38% (329/866) de los episodios; Aspiración traqueal en el 17,2% (149/866); Cultivos de lavado broncoalveolar en 4,6% (40/866); Y líquido pleural en el 3,3% (29/866) de los episodios. Se consideró apropiado el setenta por ciento (343/485) de las muestras respiratorias. Las pruebas de antígeno urinario para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* se realizaron en 59% (511/866) y 49,4% (428/866) de los episodios, respectivamente. El RespiFinder® 22 y la RT-PCR en tiempo real de la influenza A / B se realizaron en 28,3% (245/866) y 46,4% (402/866) de los episodios, respectivamente. Todos los pacientes que tuvieron una prueba de RespiFinder® 22, también tuvieron una RT-PCR de virus de influenza A / B en tiempo real.

Muestras microbiológicas por microorganismo estudiado

Se investigó la etiología bacteriana en cultivos de sangre o respiratorios en el 76% (658/866) de los episodios. Se analizó la presencia de *S. pneumoniae* por cultivos de sangre o respiratorios, y / o su determinación de antígeno urinario en el 87,5% (758/866) de los episodios; el 23,4% (203/866) de los episodios tenían los tres pruebas. Se realizó la búsqueda de *L. pneumophila* con el RespiFinder® 22 o la búsqueda de su antígeno urinario en 68,9% (597/866). Todos los virus probados se buscaron en el 28,3% (245/866) de los episodios a través de ambas pruebas, y el virus de la en un 18,1% extra (157/866) a través de RT-PCR. 9% (78/866) de los

episodios tuvieron una evaluación microbiológica apropiada a través de cultivos de sangre y respiratorios, RespiFinder® 22 y antígeno urinario de *S. pneumoniae*.

Detección de Patógenos y Análisis de Susceptibilidad Antimicrobiana

Los resultados microbiológicos de todos los episodios ensayados se describen en las Tablas 3 y 4. Se identificó un patógeno en 28,4% (246/866) de todos los episodios. Las tasas de detección de los pacientes con una evaluación microbiológica adecuada fueron mayores en comparación con los pacientes evaluados con los métodos clásicos (62,8% [49/78] vs 17% [129/758] $p = <0,001$). Se detectaron uno o más virus en el 15,2% (132/866) de todos los episodios, y en el 32,8% (132/402) de los episodios de virus; De ellos, el 4% (16/402) tenía 2 o más virus identificados (Rango 0-3). Se encontró una o más bacterias en el 14,9% (129/866) de todos los episodios y en el 16,2% (123/758) de todos los episodios de bacterias; De ellos, el 2,9% (22/758) tenía dos o más bacterias identificadas (Rango 0-3). Se encontró una combinación viral-bacteriana en el 2,3% (20/866) y en el 14,1% (11/78) de todos los episodios, y los episodios con una evaluación microbiológica adecuada, respectivamente.

El virus más frecuentemente identificado fue el virus de la influenza (14,4% [58/402] y 6,7% [58/866] entre todos los episodios), el rinovirus (11,8% [29/245] y el 3,3% [29/866] Los episodios), coronavirus (7,8% [19/245], 2,2% [19/866] entre todos los episodios) y RSV (7,3% [18/245], 2,1% [18/866] entre todos los episodios). En conjunto, se detectaron coronavirus, RSV, hMPV, PIV y adenovirus en el 24% (60/245) de los episodios. Los aislados bacterianos más frecuentes fueron *S.*

pneumoniae (6.5% [49/758]), *Enterobacteriaceae* (4.7% [31/658]) y *Staphylococcus aureus* (2.6% [17/658]). Tablas 2 y 3. . En las imágenes 1, 2 y 3 se muestra su distribución estacional.

Entre los episodios con una etiología bacteriana identificada y un patrón de sensibilidad antibiótica analizable, 18% (19/103) fueron considerados multidrogo-resistentes. Treinta y seis por ciento (8/22) de los *S. pneumoniae* aislados eran resistentes a la penicilina; 28,1% (9/32) de las *Enterobacteriaceae* eran productores de ESBL; Y 5,6% (1/17) del *S. aureus* eran resistentes a meticilina. Entre las bacterias Gram-negativas no fermentadoras el 11,1% (1/9) fue MDR

Rendimiento diagnóstico

El rendimiento microbiológico de los hemocultivos fue de 5,5% (27/488), 14,9% (49/329) de los cultivos de esputo, 12,5% (5/40) de los cultivos de lavado broncoalveolar, 20,1% (30/149) Cultivos de aspiración traqueal, 13,8% (4/29) de los cultivos de líquido pleural. El once por ciento (47/402) y el 49% (120/245) de la RT-PCR y RespiFinder® 22 fueron positivos, respectivamente. Entre los pacientes que tuvieron ambas pruebas el virus de la influenza fue detectado en 44 episodios; De ellos, el RespiFinder® 22 identificó 43 casos de virus de la influenza, y el protocolo RT-PCR CDC identificó 30 casos de virus de la influenza. Las pruebas de antígeno urinario para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* fueron positivas en el 6,7% (34/511) y en el 0,5% (2/428) de los episodios, respectivamente.

Tabla 2. Detección bacteriana y fúngica entre pacientes de 50 años de edad con CAP que requieren hospitalización, 2010-2016.

Especie	Todos los episodios n/N (%)	Episodios analizados para bacterias * n/N (%)	Episodios con una evaluación microbiológica apropiado † n/N (%)
Bacterias	14.9% (129/866)	17% (129/758) ‡	21.8% (17/78)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5.7% (49/866)	6.5% (49/758) ‡	14% (11/78)
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.6% (31/866)	4.7% (31/658)	3.8% (3/78)
<i>Escherichia coli</i>	2.1% (18/866)	2.7% (18/658)	1.3% (1/78)
<i>Klebsiella</i> spp.	1.4% (12/866)	1.8% (12/658)	1.3% (1/78)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.3% (3/866)	0.5% (3/658)	1.3% (1/78)
<i>Proteus mirabilis</i>	0.1% (1/866)	0.2% (1/658)	--
<i>Salmonella</i> spp	0.2% (2/866)	0.3% (2/658)	1.3% (1/78)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2% (17/866)	2.6% (17/658)	2.56% (2/78)
Otros <i>Streptococci</i> *	1.2% (10/866)	1.5% (10/658)	2.6% (2/78)
<i>Haemophilus influenza</i>	1% (9/866)	1.4% (9/658)	1.3% (1/78)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.6% (5/866)	0.8% (5/658)	--
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0.6% (5/866)	0.8% (5/658)	--
<i>Bordetella pertussis</i>	0.5% (4/866)	0.6% (4/658)	1.3% (1/78)
CNS**	0.1% (1/866)	0.2 % (1/658)	--
Otros***	0.3% (3/866)	0.5 % (3/658)	--
<i>Legionella pneumophila</i>	0.2% (2/866)	0.3% (2/597) §	--
NFGNB	1% (9/866)	1.4% (9/658)	--
<i>Pseudomonas</i> sp.	0.9% (8/866)	1.2% (8/658)	--
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.1% (1/866)	0.2% (1/658)	--
Micobacterias	0.6% (5/866)	0.8% (5/658)	--
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.5% (4/866)	0.6% (4/658)	--
MAC	1% (1/866)	0.2 % (1/658)	--
Hongos	0.2% (2/866)	0.3% (2/658)	--
<i>Aspergillus</i> sp.	0.1% (1/866)	0.2% (1/658)	--
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	0.1% (1/866)	0.2 % (1/658)	--

Abreviaturas: *Staphylococcus* negativos a la coagulasa del SNC; MAC complejo *Mycobacterium avium*; NFGNB Bacilos gramnegativos no fermentadores.

* Otros estreptococos incluyen *S. agalactiae*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *S. pyogenes* y *S. gallolyticus*. ** *S. hominis* y *S. epidermidis*. *** *N. elongata*, *Salmonella* sp. *C. fetus*. * Episodios probados para bacterias incluyeron cultivos de muestras de sangre y / o de muestras respiratorias. ‡ *S. Pneumoniae* se evaluó por muestras de sangre o de muestras respiratorias, o por antígeno urinario. § *Legionella pneumophila* se probó a través de RespiFinder® 22 o antígeno urinario. † La evaluación microbiológica completa se refiere a todas las muestras clásicas y moleculares presentes por episodio.

Figura 1. Distribución estacional del total de CAP entre los pacientes de 50 años con PAC que requirieron hospitalización, 2010-2016.

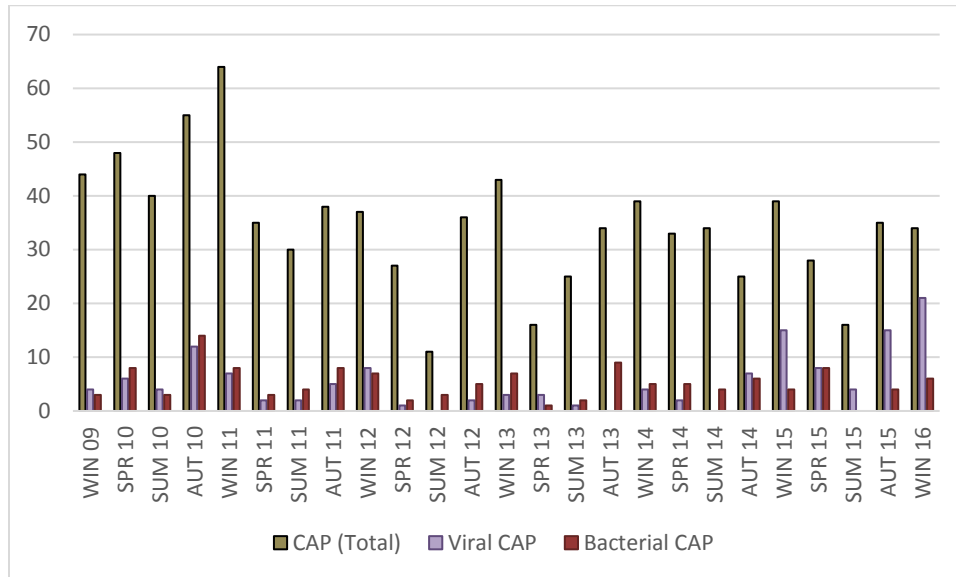


Figura 2. Distribución estacional de la PAC viral entre los pacientes de 50 años de edad con NAC que requirieron hospitalización, 2010-2016.

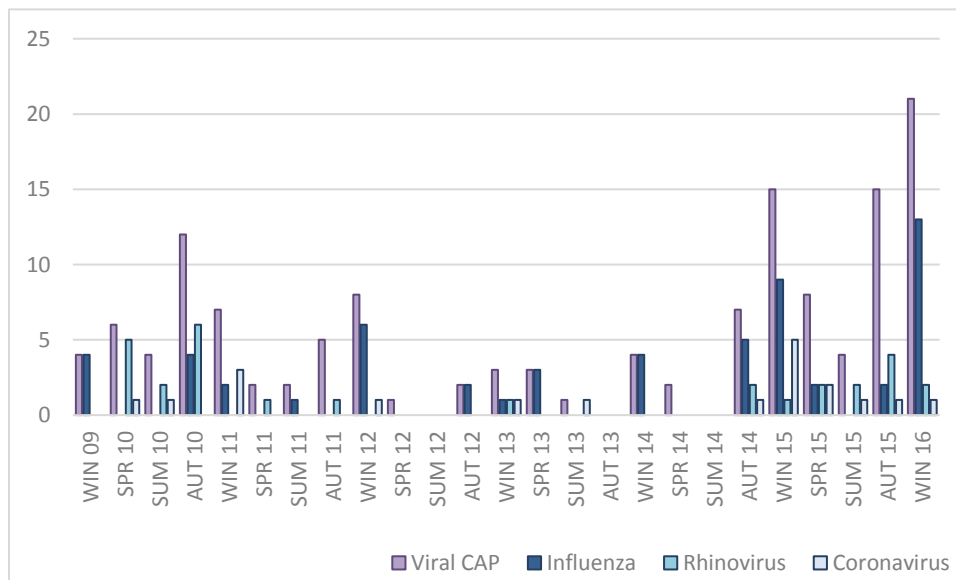
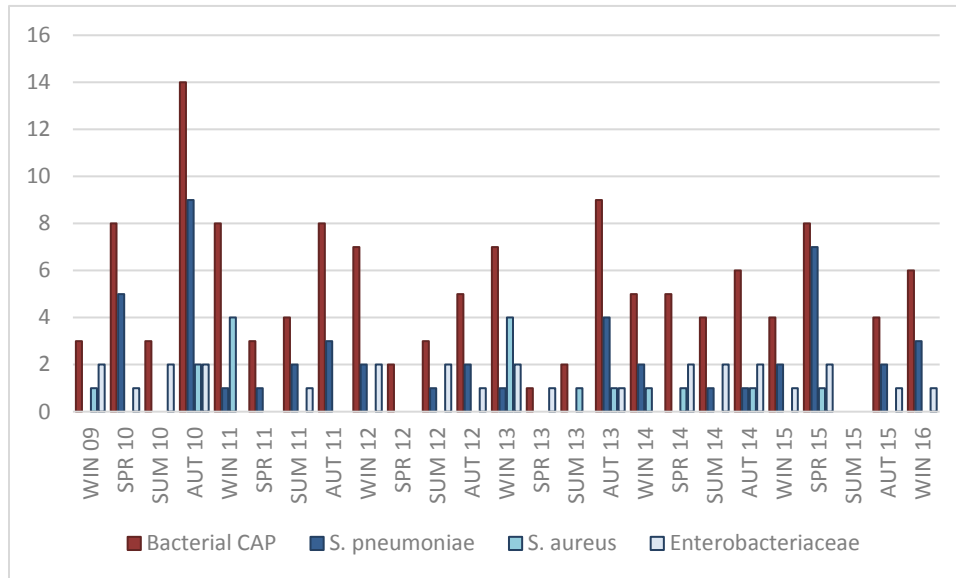


Figura 3. Distribución estacional de la CAP bacteriana entre los pacientes de 50 años con NAC que requirieron hospitalización, 2010-2016.



Tratamiento antimicrobiano

La ceftriaxona se inició empíricamente en 54,9% (475/866) de los episodios, piperacilina-tazobactam en 35,2% (305/866), carbapénemicos (es decir, imipenem, meropenem o ertapenem) en 6,2% (54/866) y Moxifloxacino en 5% (43/866). Claritromicina y oseltamivir se añadieron en el 82,1% (711/866) y el 46,8% (405/866) de los episodios, respectivamente. Se administró cobertura contra MRSA con vancomicina y linezolid en 19,1% (165/866) y 0,2% (2/866) de los episodios.

De los pacientes con un patrón de sensibilidad antimicrobiana 78,6% (81/103) tuvieron un tratamiento empírico apropiado. De los pacientes con neumonía por virus de la influenza, recibieron de forma empírica el oseltamivir 56,9% (33/58). Entre los pacientes con una prueba de influenza negativa, el 11% (38/344) inició oseltamivir, el 100% (38/38) suspendió el antiviral después del resultado.

VI. Discusión

Este análisis nos permitió identificar los siguientes hallazgos. Nuestra tasa de mortalidad (17,1%) y nuestras tasas de admisión a la UCI (36,8%) fueron más altas en comparación con las reportadas en otras regiones del mundo (tasas de mortalidad: Japón 11,5%, USA / Canadá 7,3%, Europa 9,1% y otros países latinoamericanos América 13,3%, admisiones en la UCI: Japón 14,7%, Estados Unidos / Canadá 14,1%, Europa 5% y otros países de América Latina 17,4%^{4,17}). Estas diferencias pueden explicarse parcialmente debido a las diferencias de edad entre la población estudiada. Edad reportada en el estudio anteriormente citado fueron: EE.UU. / Canadá $64,2 \pm 16,9$, Europa $70,8 \pm 17,4$ y América Latina $61,2 \pm 20,0$; Sus comorbilidades y las tasas de vacunación (la proporción reportada de inmunización contra el neumococo / influenza en el estudio anteriormente citado fueron: EE.UU. / Canadá 30% / 24%, Europa 18/18% y América Latina 5% / 6%). Otros factores que pueden haber contribuido a estas diferencias comorbilidades, pero debido a nuestro diseño metodológico no hemos podido demostrar fueron el momento de la terapia antimicrobiana y un retraso en la atención médica.

A pesar del carácter bidireccional de nuestro estudio, pudimos identificar la etiología de la CAP en el 28,4% de los episodios. Esta relación de detección se encuentra dentro del rango reportado de estudios previos (14-50%).^{3,18,19} La diferencia encontrada entre los pacientes que se sometieron a una evaluación adecuada frente a los métodos clásicos apoya la utilidad en el diagnóstico etiológico de los métodos moleculares, ya que se ha demostrado que duplica aproximadamente la tasa de detección de patógenos^{19,20}. De deducir que podríamos haber obtenido mayores

tasas de detección etiológica si estos métodos moleculares se hubieran realizado en un mayor número de pacientes. Otras razones que pudieron haber disminuido nuestro rendimiento diagnóstico fueron la incapacidad de obtener muestras de tracto respiratorio inferior en todos los pacientes, el uso de antibióticos antes de la recolección de muestras y patógenos no identificados.^{3,20}

Nuestras tasas de NAC viral (33,8%) fueron similares a los estudios recientes que evaluaron la etiología de la NAC con pruebas moleculares (23-30%) ^{3,20}. En México, encontramos que el virus de la influenza es el virus más comúnmente detectado (14,4 %); Aún más notable, como la etiología más común de la NAC. Este hallazgo se destaca cuando comparamos nuestras tasas de detección de virus de influenza con las notificadas previamente (6-7,1%). En los estudios anteriores, las causas virales más comunes de la NAC fue el rinovirus humano (9-12,7%), no obstante, nuestras tasas de detección de rinovirus se encontraban dentro de este rango (11,8%). Aunque no se realizaron controles asintomáticos con el fin de descartar el transporte nasal asintomático de rinovirus, su baja detección en individuos asintomáticos de estudios previos, nuestros altos índices de detección de rinovirus humanos apoyan su función patogénica en el desarrollo de infecciones respiratorias bajas.^{3,18, 21} El 24% de los episodios se detectaron en el resto del virus (coronavirus, RSV, hMPV, PIV y Adenovirus), de acuerdo con estudios previos (11-28%) ³.

Las bacterias fueron la causa de la NAC en el 17% de los casos, con una incidencia similar a la reportada en estudios previos con métodos microbiológicos similares (14-51%) ^{3,18,19} Estudios más recientes que han evaluado la etiología de la PAC

con nuevos Los métodos moleculares que incluyen otros patógenos bacterianos han encontrado mayores tasas de detección bacteriana (81,1%). Estos métodos moleculares objetivos para *S. pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydia pneumoniae*; *Chlamydia psittaci*; *Legionella pneumophila*; Y *Legionella* spp.²⁰

En nuestro estudio, *S. pneumoniae* fue la etiología bacteriana más frecuente (6,5%), que se encuentra en el límite inferior de los informes previos (5-13%)^{3,22}. Estas tasas de prevalencia pueden subestimarse dado que sólo el 23,4% Los pacientes fueron evaluados para *S. pneumoniae* por su detección de antígeno urinario, sangre y cultivos respiratorios; Se ha informado previamente que estas pruebas son complementarias.²³ Esta diferencia se hace más evidente cuando se compara con tasas de detección tan altas como 35,6% con estudios que incluyen métodos moleculares para su detección.²⁰ Además, otras explicaciones potenciales de estos hallazgos son la introducción de PCV13 en el programa de inmunización universal para niños menores de 2 años de edad desde 2011 (que conduce a la inmunidad de los rebaños); Y la vacuna polisacárida neumocócica 23-valente no conjugada para adultos mayores de 65 años desde 2006.²⁴ Nuestras tasas de detección de *Enterobacteriaceae* (4.7%) y *S. aureus* (2.6%) fueron comparables con otros estudios (1.4-11.5% y 1.6 -10,2%, respectivamente) .^{3,20}

En cuanto a los organismos causantes de neumonía atípica (*Legionella* spp., *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*), sólo se detectaron dos casos de

Legionella spp, claramente por debajo de las tasas previamente reportadas (4-10%)^{3,18}, La razón más probable de este hallazgo es que fueron evaluados principalmente por métodos moleculares, y no incluimos serología, ni cultivo en medios especiales para su detección. Para el diagnóstico de microorganismos atípicos, los informes anteriores han encontrado la serología con una mayor sensibilidad que complementa las pruebas de PCR.^{25,26} Además, estos microorganismos se han asociado con una presentación más leve, así como menores tasas de hospitalización; En consecuencia, dado que sólo incluimos pacientes hospitalizados, esto puede haber disminuido aún más su prevalencia. Además, no tuvimos ningún brote asociado con estos microorganismos durante el período de estudio.

VII. Conclusiones

Este análisis nos permitió identificar la PAC como una enfermedad grave asociada con altas tasas de mortalidad y prolongación de la estadía en personas mayores de 50 años en México. También encontramos que la causa viral más común es la etiología viral (principalmente el virus de la gripe, el rinovirus humano y el coronavirus) y *S. pneumoniae* y *Enterobacteriaceae* como causa bacteriana más frecuente; Ambos asociados con altas tasas de resistencia a fármacos para sus primeras opciones de tratamiento. Nuestros hallazgos también demostraron una baja cobertura vacunal, enfatizando la necesidad de implementar maniobras que mejoren las tasas de vacunación en este grupo de edad.

VIII. Referencias

1. Niederman MS. In the Clinic: Community-Acquired Pneumonia. *Annals of internal medicine* 2015;163:ITC1-17.
2. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine* 2004;164:637-44.
3. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine* 2015;373:415-27.
4. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respiratory medicine* 2013;107:1101-11.
5. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:388-416.
6. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on

Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbidity and mortality weekly report 2014;63:822-5.

7. 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.

8. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine* 1997;336:243-50.

9. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic proceedings* 1975;50:339-44.

10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18:268-81.

11. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Beekmann SE, Doern GV. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004-2005. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48:e23-33.

12. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 23rd Informational Supplement Document M100-S23, CLSI, Wayne. Clinical and Laboratory Standards Institute 2013.
13. Murdoch DR. Diagnosis of Legionella infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2003;36:64-9.
14. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. Journal of clinical microbiology 2001;39:3495-8.
15. CDC protocol of real time RTPCR for swine influenza A (H1N1). at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf.)
16. Reijans M, Dingemans G, Klaassen CH, et al. RespiFinder: a new multiparameter test to differentially identify fifteen respiratory viruses. Journal of clinical microbiology 2008;46:1232-40.
17. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, et al. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. PloS one 2015;10:e0122247.
18. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2008;63:42-8.

19. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41:345-51.
20. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62:817-23.
21. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of infectious diseases* 2016;213:584-91.
22. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Jr., et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Archives of internal medicine* 1997;157:1709-18.
23. Sorde R, Falco V, Lowak M, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Archives of internal medicine* 2011;171:166-72.
24. Carnalla-Barajas MN, Soto-Nogueron A, Sanchez-Aleman MA, Solorzano-Santos F, Velazquez-Meza ME, Echaniz-Aviles G. Changing trends in serotypes of

S. pneumoniae isolates causing invasive and non-invasive diseases in unvaccinated population in Mexico (2000-2014). *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2017;58:1-7.

25. Hohenthal U, Vainionpaa R, Meurman O, et al. Aetiological diagnosis of community acquired pneumonia: utility of rapid microbiological methods with respect to disease severity. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2008;40:131-8.

26. Pillet S, Lardeux M, Dina J, et al. Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PloS one* 2013;8:e72174.

27. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjala H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;59:62-70.

28. van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005;60:672-8.