



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Análisis del uso de antimicrobianos y la utilidad de
procalcitonina en el inicio y desescalamiento antimicrobiano
en pacientes mayores de 50 años de edad hospitalizados con
neumonía adquirida en la comunidad**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. MARIO GONZALEZ GAMEZ**

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MARIA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA
DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



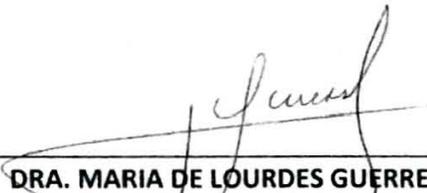
DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



DRA. MARIA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA

Asesor de Tesis. Profesor e Investigador en Ciencias Médicas. Departamento de Infectología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



DR. GUILLERMO RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

Asesor de Tesis. Profesor Titular del Curso de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

Asesor de Tesis. Médico Adscrito al departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

INDICE

Agradecimientos -----	4
Introducción y marco teórico -----	5
Justificación -----	20
Hipótesis del estudio -----	22
Objetivo general -----	22
Material y métodos -----	24
Resultados -----	26
Discusión -----	48
Referencias -----	53

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mis asesores de tesis la Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida, el Dr. Guillermo Ruiz-Palacios y el Dr. Eduardo Carrillo Maravilla, por su atención, su amabilidad, su excelente disposición siempre que la requería.

Agradezco a mis maestros, que durante el curso de Medicina Interna me ayudaron a formarme como especialista y que me enseñaron lo más importante de esta carrera que es el preocuparse siempre por el paciente

A mis compañeros y amigos de medicina interna quienes hicieron más ameno el camino, que fue largo.

Por último, agradezco a mi familia que siempre me han apoyado siempre. En especial, agradezco mucho a mi esposa Ary y a mi hijo Luis Mario, que son lo más preciado en mi vida. También a mi madre, padre y hermanos que siempre me han apoyado.

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad es responsable de una gran mortalidad y morbilidad, asociada a altos costos para el sistema de salud. La OMS estima que la infección de vías respiratorias bajas, es la causa más común de muerte por enfermedades infecciosas, provocando la muerte de aproximadamente 3.46 millones de personas por año (1,2).

El estudio de la Carga Mundial de Enfermedad (3), reportó que las infecciones del tracto respiratorio inferior, continúan ocupando el segundo lugar como causa de mortalidad y años de vida perdidos en el 2013.

En el año 2010, en México se reportaron 156,636 casos de neumonía, con una incidencia de 144.5 por 100,000 habitantes (4). La mortalidad atribuida a neumonía ha disminuido progresivamente de 8.9% a 4.1% desde 1984 al 2010 (8). Esto se ha relacionado con la mejoría de la atención sanitaria, mayor cobertura de salud y vacunación contra influenza y neumococo.

Existen más de 100 microorganismos involucrados en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad; estos microorganismos incluyen bacterias, virus, hongos y parásitos. (1,2,9) La mayoría de los casos son provocados por *Streptococcus pneumoniae*, siendo identificado como la principal etiología en varias series.

Sin embargo, el diagnóstico microbiológico se logra en pocas ocasiones. En series donde se usaron estudios especializados para detectar varios patógenos, la tasa de diagnóstico microbiológico varió del 38 al 87% de los casos. Esta tasa es mucho menor en estudios donde no se usaron estudios especializados y aún menor en la práctica clínica, en esta última se ha calculado una tasa de diagnóstico microbiológico de solo el 7.6% de los casos (1,2,9).

Uso de antimicrobianos en neumonía adquirida en la comunidad

El pilar de la terapéutica médica en neumonía adquirida en la comunidad es el uso de antimicrobianos que sean efectivos contra los patógenos más comunes en el tiempo adecuado (9).

El tratamiento antimicrobiano usualmente se escoge de manera empírica, debido al retraso y poca sensibilidad de los estudios diagnósticos microbiológicos actuales (1,2).

La selección del esquema antimicrobiano empírico depende de múltiples variables, entre las que se encuentran la cobertura del patógeno más probable, patrón de susceptibilidad antimicrobiana del patógeno, factores de riesgo del huésped relacionados con otros patógenos, comorbilidades, alergias, farmacocinética y relación costo-beneficio (13).

Existen varias guías clínicas de tratamiento, las cuales tienen la intención de establecer las bases para la selección de antimicrobianos empíricos y sugerir esquemas con base en la epidemiología local de donde fueron realizadas (9,10,11,12).

En general, estas guías recomiendan el inicio de un antimicrobiano activo contra *Streptococcus pneumoniae*, principalmente recomendando antimicrobianos de la familia de los beta-láctamicos o como segunda opción aquellos de la familia de las fluoroquinolonas respiratorias (gemifloxacina, moxifloxacina o levofloxacina) (9).

Además las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) recomiendan combinar el tratamiento de beta-láctamicos con antimicrobianos de la familia de los macrólidos, para cobertura de organismos atípicos como lo son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Aunque hay discrepancia en las recomendaciones con otras guías internacionales, como las del Reino Unido, donde no recomiendan esta terapéutica, basada en datos epidemiológicos locales (10).

En general, las recomendaciones puntuales de las guías terapéuticas en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad son las siguientes (9):

En pacientes ambulatorios:

1. Previamente sanos y no uso de antimicrobianos en los últimos 3 meses
 - a. Un macrólido
 - b. Doxiciclina
2. Presencia de comorbilidades como enfermedades crónicas cardiacas, pulmonares, hepáticas o renales, diabetes mellitus, alcoholismo, malignidad, asplenia, inmunosupresión o uso de fármacos inmunosupresores, o uso de antimicrobianos en los últimos 3 meses (en tal caso se debe seleccionar una alternativa de diferente clase)
 - a. Una fluoroquinolona respiratoria (moxifloxacina, gemifloxacina o levofloxacina)
 - b. Un beta lactámico más un macrólido

En pacientes hospitalizados, no ingresados en UTI:

- a. Una fluoroquinolona respiratoria
- b. Un beta lactámico más un macrólido

En pacientes hospitalizados, ingresados en UTI:

- a. Un beta-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina/sulbactam más cualquiera azitromicina o una fluoroquinolona respiratoria

Además si hay sospecha de influenza, de acuerdo a la estación de presentación de la enfermedad, se debe iniciar tratamiento antiviral en pacientes que cumplen los siguientes criterios: requerimiento de hospitalización, enfermedad grave y complicada, edad mayor a 65 años, mujeres embarazadas y en puerperio, obesidad y pacientes con comorbilidades (9,10,11,12).

En los últimos años, han surgido varias publicaciones debatiendo los esquemas terapéuticos propuestos por las guías clínicas.

El uso de terapia combinada beta-láctamico/macrólido en neumonía adquirida en la comunidad se ha relacionado con reducción de la mortalidad, aunque la mayoría de los estudios que apoyan esta afirmación son de tipo retrospectivo (18).

Un meta-análisis de 16 estudios publicado por Nie et al (19) en el 2014, que involucró a 43,000 pacientes con la combinación beta-lactámico/macrolido, demostró reducción de la mortalidad de manera significativa y se observó beneficio en el grupo de terapia intensiva como en el grupo de pacientes hospitalizados fuera de la misma.

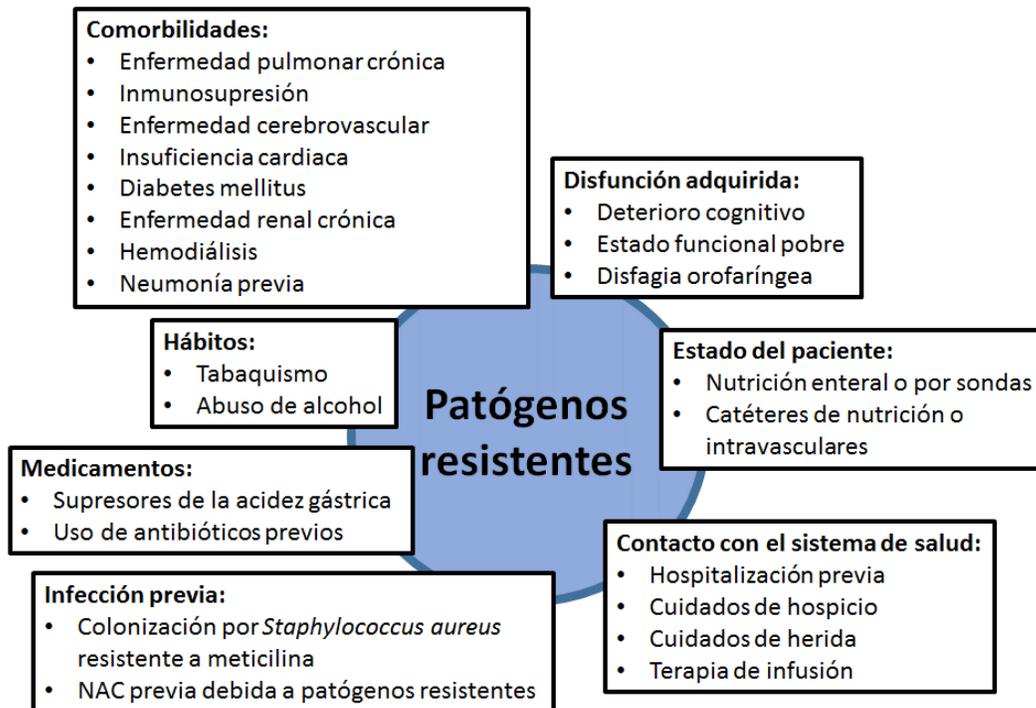
Sin embargo, dos ensayos clínicos aleatorizados controlados recientes, demostraron resultados contradictorios. El primero de ellos publicado en el 2015 por Postma et al (22), realizado en una muestra de 2283 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, con aleatorización en tres grupos: beta-láctamico en monoterapia, beta-láctamico/macrólido y fluoroquinolona en monoterapia. El primer desenlace a evaluar fue la mortalidad a 90 días. En este estudio se demostró la no inferioridad de la monoterapia con beta-láctamicos a comparación de los otros grupos.

Sin embargo, un estudio publicado en el 2014 por Garin et al (23), no pudo demostrar no inferioridad de la monoterapia con beta-láctamico, tomando en cuenta su desenlace primario de no alcanzar estabilidad clínica al día 7.

En cuanto a duración del tratamiento, en general las guías terapéuticas recomiendan 5 días o hasta la mejoría clínica. Un estudio reciente publicado en el 2016 por Uranga et al (24), de tipo multicentrico, aleatorizado, de no inferioridad, realizado en España, donde se incluyeron 312 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, divididos en dos grupos, uno con intervención donde el tratamiento solo se administraba durante 5 días y se suspendía si el paciente se encontraba sin fiebre o sin más de un signo asociado a neumonía, sus desenlaces evaluados fueron la mejoría clínica al día 10 y 30, además de la sintomatología al día 5 y 10. El estudio demostró que la suspensión de antibióticos el día 5 de tratamiento fue no inferior a los esquemas tradicionales, validando lo establecido previamente por las guías terapéuticas.

Una debilidad importante de los esquemas terapéuticos propuestos por las guías, es el manejo de neumonía en grupos especiales (inmunocomprometidos, infección por VIH, adultos mayores de 65 años, pacientes con múltiples comorbilidades, en quimioterapia,

hemodiálisis o recientemente hospitalizados), esto derivó en la creación del término de neumonía asociada a cuidados de la salud en el 2005.



Sin embargo, esta definición fue ampliamente criticada por su poca sensibilidad y especificidad para la detección de pacientes con neumonía por organismos resistentes, esto demostrado de manera repetida en múltiples estudios. Por esta razón, ha caído en desuso este término, terminando por desaparecer con la publicación de las nuevas guías de tratamiento de neumonía intrahospitalaria publicadas en el 2016 (9,10,11,12,14).

Desescalamiento antimicrobiano

Se ha definido desescalamiento antimicrobiano, como la acción de modificar el régimen antimicrobiano de tratamiento empírico inicial, a un esquema antimicrobiano de espectro reducido con base al aislamiento microbiológico obtenido y a su susceptibilidad antimicrobiana, durante las primeras 96 horas.

En general las guías de la IDSA apoyan el cambio antimicrobiano de acuerdo al patógeno aislado (principalmente en pacientes hospitalizados, ya que a la mayoría de los pacientes ambulatorios no se recomienda hacer estudios microbiológicos).

Sin embargo, hay muy pocos estudios que evalúen la utilidad de esta acción y si impacta sobre la mortalidad o el desenlace clínico.

En un estudio publicado en el 2016 por Yamana et al (25), se comparó la mortalidad entre los pacientes que completaron tratamiento con esquema empírico contra pacientes en los cuales se realizó desescalamiento antimicrobiano con base a aislamiento clínico. Se trató de un estudio retrospectivo realizado del 2010 al 2013 en Japón, incluyendo 10,231 pacientes en el grupo con aislamiento microbiológico y 8,247 pacientes en el grupo sin etiología. Se determinó el esquema antimicrobiano inicial y al día 4. Como resultados, se observó que el desescalamiento fue no inferior a la continuación del esquema empírico en el desenlace de mortalidad a 15 días (5.3% vs 4.3%) y en mortalidad intrahospitalaria (8.0% vs 8.8%). Se estimó que el desescalamiento solo se realizó en el 11.3% de los pacientes con aislamiento microbiológico identificado. Se apreció que los pacientes que iniciaron con esquema más estrecho tenían mayor mortalidad en el grupo donde no se contaba con aislamiento microbiológico. Además, en el grupo con enfermedad grave, el desescalamiento se relacionó con mayor mortalidad a 15 días. Con base en esto, recomiendan no desescalar a pacientes que no cuenten con aislamiento microbiológico.

En un meta-análisis publicado recientemente por Paul et al (27), se examinaron los estudios evaluando el desescalamiento en pacientes con sepsis grave, neumonía documentada microbiológicamente y bacteriemia. Se compararon los grupos de desescalamiento contra terapia inicial continua, el desenlace primario fue mortalidad por todas las causas a los 30 días. Se encontró que el desescalamiento se relacionó con menor mortalidad en el análisis no ajustado (OR 0.53), pero en el análisis ajustado no se encontró diferencia en la mortalidad con un OR ajustado de 0.83.

Existen varios problemas en el estudio de desenlaces clínicos asociados al desescalamiento, el primero de ellos es sesgo de confusión por indicación, en el cual los pacientes con

evolución favorable más probablemente van a ser desescalados que los pacientes con mala evolución (13).

Otro gran problema es la ausencia de una definición universal de desescalamiento antimicrobiano. La expuesta en este escrito es la que más comúnmente se cita en la literatura, sin embargo, no es la única.

Por último, es la definición de espectro antimicrobiano, ya que no solo depende de la cobertura anti-bacteriana de cada antimicrobiano, si no de múltiples factores farmacocinéticos y epidemiológicos, que impactan en el desenlace clínico.

Aunque hay poca evidencia que apoye el desescalamiento y en general, solo se recomienda en la minoría de pacientes donde hay un aislamiento microbiológico identificado, aun así, el limitar la exposición a antimicrobianos de amplio espectro ya sea mediante el desescalamiento o limitar el número de días de tratamiento se considera buena práctica clínica, por los potenciales efectos adversos de los antimicrobianos, dentro de los cuales se incluye el desarrollo de infección por *Clostridium difficile* y el desarrollo de resistencia.

Es por eso que se han buscado biomarcadores que nos ayuden a disminuir el día de antimicrobianos o a realizar un desescalamiento con seguridad. De estos biomarcadores, el más estudiado ha sido la procalcitonina.

Generalidades de procalcitonina

La procalcitonina, descrita por primera vez en 1993 en episodios de sepsis, es un péptido de 116 aminoácidos, precursor de la hormona calcitonina, sintetizado principalmente por las células "C" tiroideas y codificado por el gen CACL-1 localizado en el cromosoma 11. En la última década, se ha estudiado su utilidad como marcador de infecciones bacterianas, debido a que se observó su síntesis en múltiples tejidos en respuesta a este tipo de infecciones, interviniendo en la estimulación de citocinas, como interleucina-1 beta, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6. Además se observó que la regulación de procalcitonina se relaciona con la gravedad y extensión de las infecciones bacterianas. Por

el contrario, las citocinas típicamente liberadas en respuesta a una infección viral (interferón-gamma principalmente) no estimulan la producción de la procalcitonina (28).

Como marcador diagnóstico, la procalcitonina tiene varias ventajas sobre otros marcadores, por lo general se incrementa dentro de las primeras 6 a 12 horas de iniciada la respuesta inflamatoria y disminuye rápidamente, aproximadamente 50% de su concentración al día, con una evolución clínica satisfactoria (1,2).

Se correlaciona con la gravedad de la infección y por lo tanto tiene implicaciones en pronóstico. Además su producción no se ve afectada por otros factores como anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos (29).

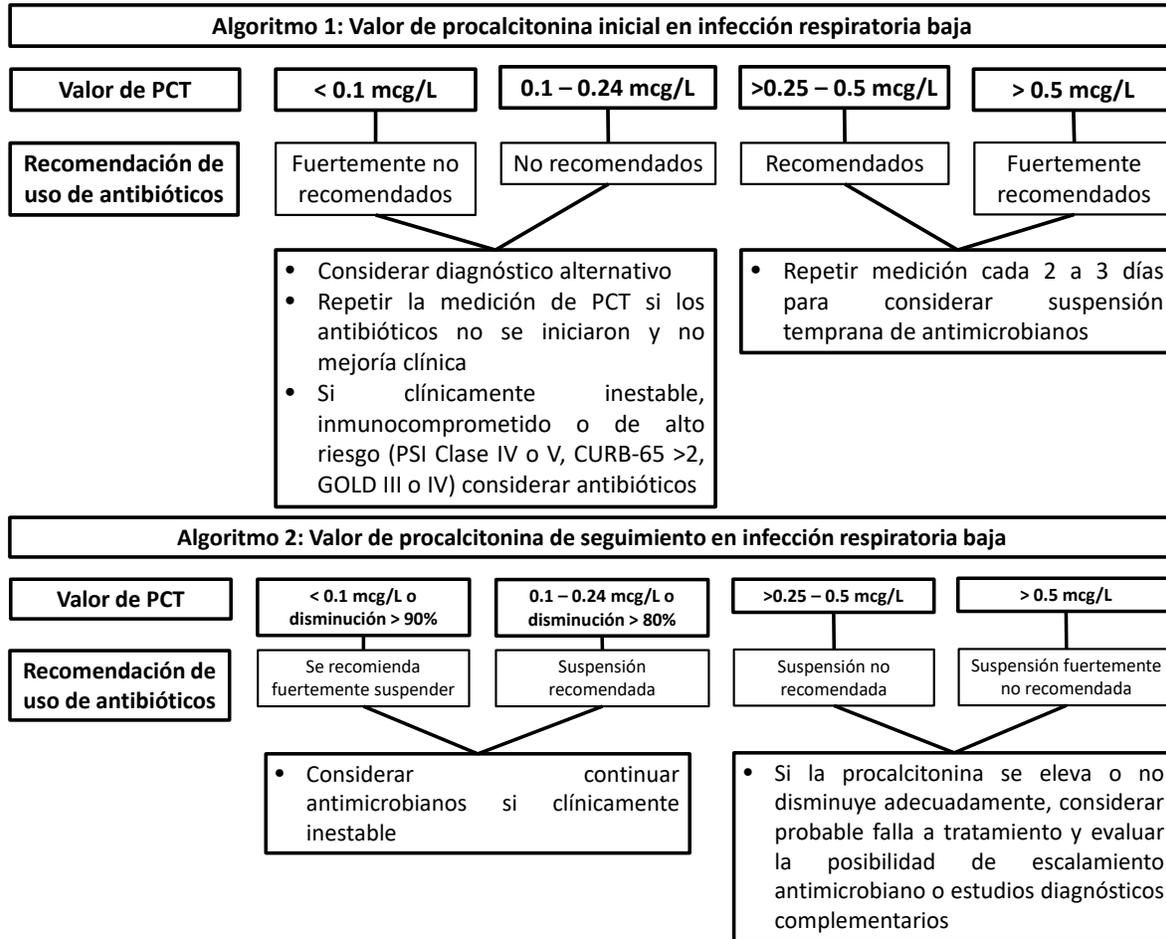
No ha sido posible determinar con exactitud las concentraciones de procalcitonina que pudieran ser diagnósticas, ya que éstas varían de acuerdo a la gravedad de la presentación y la situación clínica, y dependen también de las características del patógeno y del tratamiento antibiótico previo. Durante los estudios de validación diagnóstica de la procalcitonina, los puntos de corte han variado de acuerdo a la situación clínica pero también de acuerdo a los protocolos y herramientas de medición de la misma. Actualmente se utilizan, principalmente, ensayos cuantitativos automatizados para medición de procalcitonina como el sistema VIDAS (bioMérieux, Francia), el Liaison BRAHMS PCT (DiaSorin, Italia) y el Elecsys BRAHMS PCT (Roche Diagnostics, Suiza) (30,31,32,34,35).

Procalcitonina como auxiliar en el desescalamiento antimicrobiano

El uso de procalcitonina como marcador para la suspensión de antimicrobianos o para limitar el número de días de tratamiento antimicrobiano, ha sido ampliamente estudiado.

Existen múltiples algoritmos con recomendaciones en cuanto a los valores de procalcitonina que pueden apoyar la suspensión de antimicrobianos.

Figura. Algoritmos para el uso de procalcitonina en el diagnóstico y seguimiento



En la mayoría de los estudios publicados, sobre el uso apropiado de los antimicrobianos, se hicieron mediciones repetidas de procalcitonina después de 2 a 3 días de la medición inicial, y los antibióticos se suspendían usando los mismos valores de corte. En los pacientes con valores muy altos de procalcitonina al momento del ingreso (mayores de 10 mcg/L), se recomendaba la discontinuación de los antimicrobianos si los niveles descendían por lo menos 80 a 90% del valor inicial (31,32,36,37).

El primer estudio de intervención en probar esta hipótesis (ensayo ProRESP) (38), de que la procalcitonina puede ser usada para guiar el tratamiento antimicrobiano en pacientes con neumonía en el departamento de urgencias, incluyó 243 pacientes con diferentes infecciones del tracto respiratorio bajo (Neumonía adquirida en la comunidad = 87, exacerbación de EPOC = 69, bronquitis aguda = 59, asma = 13, otras = 24). Los desenlaces clínicos para ambos grupos fueron similares pero el grupo guiado por procalcitonina, tuvo marcadamente menor tasa de prescripción de antibióticos (44 contra 83%), particularmente en pacientes con exacerbación de EPOC y bronquitis aguda. En pacientes con evidencia radiológica de neumonía adquirida en la comunidad, el 90% de los pacientes en el grupo guiado por procalcitonina recibió antibióticos principalmente debido a niveles altos de procalcitonina.

Basándose en estos hallazgos, dos ensayos clínicos aleatorizados fueron realizados para evaluar el efecto de la discontinuación de antimicrobianos basados en niveles de procalcitonina en pacientes con neumonía y para monitorizar la seguridad en un periodo de 6 meses de seguimiento en pacientes con EPOC.

El primer estudio, llamado ProCAP (43), incluyó 302 pacientes con neumonía radiológicamente confirmada y en su mayoría grave, con más del 60% de los pacientes con Índice de Gravedad de Neumonía en clase IV y V. La guía basada en procalcitonina solo disminuyó la tasa de prescripción de antimicrobianos inicial cerca del 10%, pero disminuyó en la duración del tratamiento antimicrobiano en un 65%, con un desenlace similar en todos los grupos de gravedad de neumonía. Un hallazgo importante en este estudio fue que solo en el grupo guiado por procalcitonina, y no en el grupo control, la duración del curso antibiótico fue adecuadamente adaptada a la gravedad de la enfermedad, siendo mayor para pacientes en grupos más altos de gravedad según el Índice de Gravedad de Neumonía y en pacientes con hemocultivos positivos.

El segundo estudio, el estudio ProCOLD (42) incluyó 208 pacientes con exacerbación de EPOC, los pacientes fueron seguidos durante la hospitalización, en una visita de seguimiento y durante los siguientes 6 meses. La guía basada en procalcitonina redujo la prescripción de

antimicrobianos de 72 a 40% en la primera exacerbación y el efecto fue sostenido durante el seguimiento a 6 meses (RR 0.76, IC 95%: 0.64-0.92).

Posteriormente se inició un estudio importante, el estudio multicentrico ProHOSP (30), el cual incluyó 1381 pacientes en seis hospitales suizos, con poder para no-inferioridad de desenlaces adversos graves. Para mejorar la adherencia a las guías en el grupo control, se les exigió a los médicos tratantes seguir guías clínicas y apegarse a un algoritmo similar al expuesto para cada paciente incluido. Se realizó medición de procalcitonina los días 3, 5, 7 y al alta hospitalaria. El grupo guiado por procalcitonina presentó menor exposición a antimicrobianos (5.7 vs 8.7 días) y no hubo diferencia en los eventos adversos (incluyendo muerte, admisión a terapia intensiva e infección recurrente). Además se tradujo en una reducción de eventos adversos asociados a antimicrobianos en el grupo guiado por procalcitonina del 30%.

Un meta-análisis realizado por Schuetz et al en el 2012 (44), donde se incluyeron 14 ensayos con 4221 pacientes y donde se compararon grupos guiados por procalcitonina contra el manejo convencional, no mostró diferencia en mortalidad (5.7% vs 6.3%, OR ajustado 0.94), ni en falla terapéutica (19.1% vs 21.9%). La exposición a antimicrobianos se redujo de manera importante de 8 a 4 días entre los dos grupos.

En el contexto del paciente en terapia intensiva, también se han realizado estudios para la suspensión temprana de antimicrobianos guiándonos en valores de procalcitonina. En general, los valores de corte son más altos para esta población, considerándose la suspensión antimicrobiana con valores menores de 0.5 mcg/L y siempre tomando en cuenta primero la estabilización clínica.

Uno de los estudios más grandes realizados en este contexto fue el estudio PRORATA realizado por Bouadma et al y publicado en el 2010 (40). Este estudio multicentrico, incluyó 621 pacientes, con sospecha de infección bacteriana que ingresaron a la terapia intensiva en múltiples hospitales en Francia. El estudio no solo incluyó pacientes con neumonía, se incluyeron otro tipo de infecciones. Durante el estudio se realizaron mediciones seriadas de procalcitonina como auxiliar para determinar la suspensión de antimicrobianos. El punto de

corte para suspensión fue de 0.5 mcg/L o un descenso del 80% del valor máximo. Más del 80% de los pacientes tuvo una infección bacteriana demostrada clínicamente o microbiológicamente. A los 28 días de seguimiento, el grupo guiado por procalcitonina tuvo más días sin antimicrobianos de manera significativa (14.3 días vs 11.6 días sin antibióticos) y una reducción general de 23% en los días de exposición a antimicrobianos (10.3 vs 13.3 días). Las razones más comunes de no adherencia al protocolo fue la negación del médico de suspender antimicrobianos con niveles bajos de procalcitonina pero inestabilidad clínica presenta. Se demostró además, no inferioridad en la mortalidad a los 28 y 60 días, sin diferencia en otros desenlaces clínicos.

Otro de los estudios importantes en este campo, fue el estudio SAPS (Stop Antibiotics on Procalcitonin Guidance Study) publicado por de Jong et al en el 2016 (41), estudio multicentrico aleatorizado en pacientes con sospecha de infección admitidos a la terapia intensiva en 15 hospitales en Países Bajos. Se realizó medición inicial y diaria de procalcitonina hasta el alta de terapia intensiva o 3 días posterior a la suspensión de antimicrobianos. El algoritmo de manejo fue similar al estudio PRORATA. La tasa de adherencia al algoritmo fue de 53%. En general, el grupo de procalcitonina tuvo menor consumo de antimicrobianos (7.5 vs 9.3 dosis diarias) y menor duración de tratamiento (5 vs 7 días). El grupo de procalcitonina tuvo menor mortalidad de manera significativa a los 28 días (20% vs 25%, $p=0.012$) y al año de seguimiento (35% vs 41%, $p=0.0070$). El desenlace en estancia en terapia intensiva, en el hospital y en el requerimiento de nuevos cursos de antimicrobianos dentro de los primeros 28 días, fue similar en los dos grupos.

En conclusión, existe evidencia confiable de que la procalcitonina puede ser útil para la limitación de días de exposición a antimicrobianos, tanto en población hospitalizada como en pacientes en terapia intensiva.

Procalcitonina para escalamiento antimicrobiano

Otro rubro, donde se ha estudiado el papel de procalcitonina dentro del tratamiento antimicrobiano, es el escalamiento de la terapia antimicrobiana con su elevación.

El mayor estudio realizado en este campo fue el estudio PASS (Procalcitonin and Survival Study) publicado por Jensen et al en el 2011 (45), estudio aleatorizado controlado multicentrico, realizado en Dinamarca, donde se estudiaron 1200 adultos con 24 horas de admisión a terapia intensiva, independientemente si se sospechaba infección, se realizaron mediciones diarias de procalcitonina. Si los niveles de procalcitonina aumentaban a más de 1.0 mcg/L y no disminuían por lo menos 10% del valor del día previo, los médicos aumentaban el espectro de cobertura antimicrobiana e intensificaban los estudios diagnósticos de búsqueda de causa infecciosa. El estudio no mostró beneficio en mortalidad a los 28 días e incrementó el uso de antimicrobianos de amplio espectro, el tiempo de exposición a los mismos y el número de pruebas diagnósticos. No disminuyó el tiempo de indicación de antibióticos adecuados en los pacientes que lo ameritarán e incremento los días de estancia en terapia intensiva.

La recomendación actual es de no usar la procalcitonina como marcador de empeoramiento o de necesidad de escalamiento antimicrobiano.

Procalcitonina asociada a PCR múltiple de virus respiratorios para el desescalamiento antimicrobiano

También se ha estudiado el uso de procalcitonina junto con estudios de PCR múltiple para la detección de virus respiratorios, con la intención de evitar el uso de antimicrobianos en infecciones francamente virales. Se ha demostrado en previos estudios, que las infecciones virales son comunes, y que aproximadamente el 60% de los pacientes no tuvo evidencia de infecciones bacterianas, aunque la mayoría de los pacientes recibió antimicrobianos (47-49).

Por esta razón se ha explorado la estrategia del uso combinado de procalcitonina negativa y prueba para virus respiratorios positiva para la suspensión de antimicrobianos. Aunque esta estrategia ha tenido un impacto limitado, ya que la mayoría de los pacientes continúa recibiendo antimicrobianos, a pesar de la amplia disponibilidad y velocidad de la PCR para virus respiratorios (47-49).

En un estudio prospectivo aleatorizado no controlado publicado en el 2015 (47), 300 pacientes hospitalizados con infección respiratoria baja no neumónica durante Octubre 2013 a Abril del 2014, fueron aleatoriamente asignados a recibir terapia estándar o terapia guiada por procalcitonina y prueba de PCR múltiple para búsqueda de virus respiratorios. El objetivo primario fue la exposición antimicrobiana, la seguridad fue valorada al primero y al tercer mes. Dentro de los 151 pacientes del grupo de intervención, se identificaron virus en 63 (42%) y 126 (83%) tuvieron niveles de procalcitonina < 0.25 mcg/L. No hubo diferencias significativas en el uso de antibióticos o los eventos adversos entre ambos grupos. El análisis por subgrupos reveló una menor cantidad de pacientes con prueba PCR para virus positiva y niveles de procalcitonina bajos, egresados recibiendo antimicrobianos (20% contra 45%) y menor duración de uso de antimicrobianos dentro del grupo de intervención contra el no intervenido (2.0 contra 4.0 días).

En otro estudio retrospectivo (48), se analizaron 2031 pacientes donde se realizaron procalcitonina en las primeras 72 horas de presentación y/o PCR múltiple para detección de virus respiratorios. Se evaluaron las ordenes de tratamiento para discontinuación de antimicrobianos dentro de 48 horas si el nivel de procalcitonina fue menor a 0.25 mcg/L, un resultado de PCR viral positivo o ambos. Se obtuvieron procalcitonina en 503 pacientes y PCR para virus respiratorios en 1823, con 295 pacientes contando con ambos. Los resultados de ambas pruebas sugirieron que 789 pacientes fueron candidatos potenciales para evitar antimicrobianos (219 con PCT < 0.25 mcg/L, 601 con PCR viral positiva y 31 con ambas). Se administraron antimicrobianos en 307 pacientes (39%) en las primeras 72 horas. En estos, en 60 (19.5%) se discontinuaron los antimicrobianos en las primeras 48 horas una vez que se contara con los estudios de laboratorio. En conclusión, las tasas de discontinuación de antimicrobianos de acuerdo a las pruebas fue baja (del 17-20%), incluso en los pacientes en los que se contaba con ambas pruebas (aproximadamente 10%).

Otro estudio, realizado en un solo centro (49), mostró resultados similares con tasas de discontinuación de antimicrobianos bajas a pesar de contar con niveles de procalcitonina en niveles bajos asociados a PCR viral positiva.

Aunque ha mostrado potencial esta estrategia, principalmente para el desescalamiento y el buen uso de antimicrobianos, aun no se encuentra extendida en la mayoría de los centros y es necesario llevar a cabo mayores estudios para concluir su utilidad.

JUSTIFICACIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad representa una causa de morbilidad y mortalidad importante. El tratamiento antimicrobiano empírico adecuado y a tiempo es la medida terapéutica que se ha relacionado con disminución importante de la mortalidad de esta enfermedad.

Como ya se comentó, se han establecido varias guías clínicas de tratamiento empírico adecuado para la neumonía adquirida en la comunidad. Estos esquemas se han diseñado con base en la frecuencia y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos más frecuentemente aislados en esta entidad y factores del huésped, como lo son parámetros farmacocinéticos y eventos adversos asociados a los fármacos.

La intención de un esquema empírico adecuado es la cobertura antimicrobiana adecuada de la mayoría de los patógenos respiratorios, lo cual se traduce en mejoría clínica del paciente.

Sin embargo, el empleo de esquemas antimicrobianos inadecuados, se relaciona con peores desenlaces clínicos: Ya sea por la inclusión de antimicrobianos a los cuales los patógenos más frecuentes sean resistentes, esto se traducirá en falla terapéutica. Pero también, el iniciar antimicrobianos de espectro muy amplio para estos patógenos o el tratamiento de duración excesiva, se traduce en la selección de microorganismos resistentes (por tanto el aumento de la resistencia antimicrobiana en el entorno), además se ha relacionado con eventos adversos graves como los asociados a fármacos y a infección por *Clostridium difficile*. Por otra parte, ambos errores se traducen en mayor morbilidad para el paciente y aumento de costos para el sistema de salud.

Dentro de las múltiples medidas para promover el uso adecuado de antimicrobianos, se encuentra el desescalamiento. Esta consiste en disminuir el espectro de cobertura del esquema antimicrobiano de acuerdo al resultado del cultivo y de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana del patógeno aislado. Mediante esto logramos administrar el tratamiento adecuado limitando la exposición a antimicrobianos no necesarios.

Se han planteado varias estrategias para limitar la exposición excesiva a antimicrobianos. Dentro de estos se encuentra la procalcitonina, la cual se ha usado principalmente para discontinuación de tratamiento en aquellos pacientes con buena respuesta, sin embargo, también se ha estudiado como biomarcador que pudiera facilitar el desescalamiento.

Existen pocos estudios relacionados con esto. Analizaremos el patrón de prescripción de antimicrobianos en nuestra institución y si se cumplen o no las medidas establecidas por las guías clínicas en cuanto al uso adecuado de antimicrobianos en población en riesgo de esta enfermedad, como lo son los pacientes mayores de 50 años.

HIPOTESIS DEL ESTUDIO

- El uso de antimicrobianos en la institución para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad en mayores de 50 años se apega a lo establecido en las guías clínicas internacionales
- Se realiza un adecuado desescalamiento antimicrobiano, una vez identificado el patógeno en la mayoría de los casos
- La procalcitonina es una herramienta útil para ayudar en el desescalamiento antimicrobiano en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 50 años

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general

- Estudiar el adecuado uso de antimicrobianos (inicio de esquema adecuado en el tratamiento empírico, así como el adecuado desescalamiento basándose en procalcitonina y aislamiento microbiológico) en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en una cohorte de pacientes mayores de 50 años de edad.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de la población de pacientes atendidos en el Instituto con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y con estudios de procalcitonina realizados al ingreso y a las 72 horas, durante el periodo comprendido entre noviembre 2014 – marzo del 2016
- Evaluar el inicio de tratamiento empírico para esta enfermedad y compararlo con las recomendaciones mundiales establecidas en las guías terapéuticas publicadas

- Correlacionar el uso de procalcitonina y su cinética en 48 horas, con el adecuado desescalamiento/uso correcto de antimicrobianos
- Correlacionar el aislamiento antimicrobiano con el adecuado desescalamiento/uso correcto de antimicrobianos
- Establecer el papel de la elevación o disminución de procalcitonina como predictor de complicaciones graves como ingreso a UTI y muerte.
- Describir el desenlace final del paciente a los 30 días: alta de hospitalización, recaída o muerte.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, llevado a cabo durante 14 meses, de noviembre 2014 a marzo 2016, periodo durante el cual se evaluó a todos los pacientes mayores de 50 años de edad con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad que acudieron al departamento de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se recolectaron datos clínicos, de gabinete y de laboratorio de los pacientes durante el periodo del estudio. Se llevó a cabo la recolección de muestras respiratorias para cultivo de patógenos bacterianos y se tomó una muestra de sangre para medir la procalcitonina sérica de manera sistemática en todos los pacientes el primero y al tercer día de ingreso durante este periodo. Se realizó seguimiento en 5 visitas durante 30 días para valorar desenlaces principalmente estancia en unidad de terapia intensiva, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y muerte. Se llevó a cabo la revisión de los expedientes de los pacientes para obtener su información clínica de base.

Criterios de inclusión y exclusión

El período de la implementación y evaluación fue de catorce meses (noviembre del 2014 - marzo del 2016). Se incluyó a todos los adultos de 50 años de edad o mayores que acudieron a urgencias con sintomatología sugestiva de neumonía adquirida en la comunidad y que contaban con una placa de tórax confirmatoria.

No se excluyó a los sujetos con antecedentes de inmunosupresión congénita o adquirida, trasplantados, con quimioterapia o tratamiento a largo plazo con prednisona (10 mg/día o más).

Se excluyó a los pacientes con neumonía en los 14 días previos, con neumonía intrahospitalaria (≥ 48 horas después de su ingreso) o neumonía asociada a cuidados de la salud, mujeres embarazadas o que estuviesen lactando, residentes de asilos y sujetos con tuberculosis o cáncer de pulmón no reseca. Además, en el actual estudio se excluyeron a los pacientes que no contaban con una medición de procalcitonina inicial (primeras 24-48 horas) y de seguimiento (72 horas).

Pruebas de laboratorio y de gabinete

La toma de muestras sanguíneas y de secreciones respiratorias para cultivo de bacterias y tinción de Gram, así como la toma de una placa de tórax para confirmar el diagnóstico de neumonía, forman parte del cuidado estándar del paciente. En este estudio se solicitó la autorización del paciente para la toma de una muestra de exudado nasofaríngeo (hisopadando ambas narinas) para la identificación de virus respiratorios utilizando el método de Respifinder®22 (PathoFinder), la cual es una prueba basada en reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR-multiplex) y que detecta 15 RNA virales, 2 DNA virales y 4 bacterias en una sola prueba: adenovirus, bocavirus, coronavirus (229E, NL63, OC43, HKU1), metapneumovirus humano, influenza (A, A/H1N1, B), parainfluenza (PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4), Virus sincitial respiratorio (A y B), Rinovirus, *Bordetella pertussis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*. Así mismo, se solicitó también una muestra de orina para la detección de antígeno de *S. pneumoniae* utilizando el kit BinaxNOW® (Medical Inverness). Esta prueba de escrutinio detecta la presencia de antígenos polisacáridos C (C-PS por sus siglas en inglés) del neumococo en orina utilizando un kit con una membrana inmunocromatográfica.

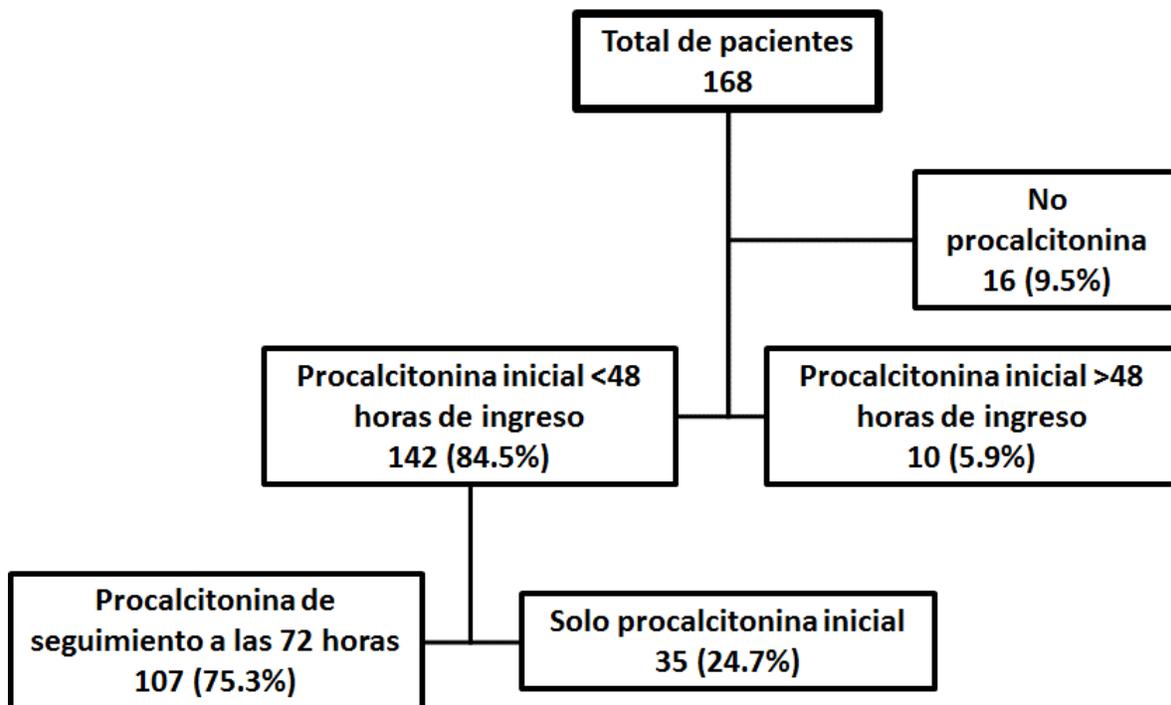
Análisis de los datos

El análisis estadístico incluyó la descripción de variables utilizando medidas de tendencia central (media, mediana), dispersión (desviación estándar, rango) y porcentajes. Se utilizó la prueba de Xi cuadrada y prueba exacta de Fisher para la evaluación de los posibles factores de riesgo para mortalidad. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la validación de las escalas pronósticas PSI/PORT, CURB-65 y procalcitonina, así como su descripción a través de curvas ROC. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $P \leq 0.05$ de dos colas.

RESULTADOS

Descripción de población

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 107 pacientes mayores de 50 años de edad que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con neumonía adquirida en la comunidad y con radiografía de tórax confirmatoria. Y que además contaron con procalcitonina medida en las primeras 48 horas de ingreso y una medición subsecuente a las 72-96 horas de su ingreso. Se excluyeron los pacientes que no cumplían con este requerimiento.



En la tabla 1, se resumen las características demográficas de la población estudiada. La edad media de la población fue de 72 años, con 57 pacientes del sexo masculino y 50 de sexo femenino, sin predominio de género. Casi en su totalidad de raza mestizo hispanoamericano y solo un paciente reportó ser de raza caucásica. En cuanto a escolaridad, la mayoría de la población completó solo nivel primaria, aunque el 5.6% era población analfabeta. En cuanto a ocupación, la mayoría son jubilados o desempleados (29.9%) o se dedican actualmente a actividades del hogar (28.9%). Por otro lado, se recabo información

somatométrica, encontrando un peso promedio de 69.6 kg, con un índice de masa corporal promedio de 26.12 kg/m², de estos 17 pacientes tuvieron IMC > 30.0 kg/m².

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada	
Número total de pacientes con procalcitonina inicial	142
Número total de pacientes con procalcitonina inicial y a las 48-72 horas	107
Distribución de genero	n (%)
Masculino	57 (53.3)
Femenino	50 (46.7)
Edad (media)	72.0 años (+/- 12.1 años)
Raza	n (%)
Mestizo	106 (99.1)
Otra (Caucásico)	1 (0.9)
Escolaridad	n (%)
Primaria completa	46 (42.9)
Secundaria completa	13 (12.1)
Preparatoria completa	16 (14.9)
Licenciatura	23 (21.5)
Posgrado	3 (2.8)
No asistió a la escuela	6 (5.6)
Ocupación	n (%)
Empleado de tiempo completo	15 (14.0)
Trabaja por su cuenta	11 (10.3)
Se dedica al hogar	31 (28.9)
Desempleado	18 (16.8)
Jubilado/retirado	32 (29.9)
Somatometría	n (DE)
Peso (media)	69.6 kg (+/- 16.9 kg)
Estatura (media)	163 cm (+/- 10 cm)
Índice de masa corporal (media)	26.12 kg/m ² (+/- 6.3 kg/m ²)

En cuanto a otros antecedentes de importancia dentro de la población, se describió el antecedente de vacunación (tabla 2) y comorbilidades al ingreso (tabla 3). Solo el 27.1% de los pacientes reportaron haber recibido la vacuna trivalente contra Influenza en el último año; solo el 6.5% de los pacientes refiere haberse aplicado en algún momento la vacuna contra neumococo en cualquiera de sus formas (polisacárida o conjugada).

Tabla 2. Antecedente de vacunación	
Total de pacientes con antecedente de vacunación	34 (31.8)
Vacuna aplicada	n (%)
Vacunación trivalente contra influenza	29 (27.1)
Vacunación anti-Influenza A (H1N1pdm 2009)	6 (5.6)
Vacunación anti-neumocócica (cualquier presentación)	7 (6.5)
• Anti-neumocócica conjugada	1 (0.9)
• Anti-neumocócica polisacárida	2 (1.9)
• Anti-neumocócica no especificada	4 (3.7)

En cuanto a la presencia de comorbilidades, estas fueron muy diversas, debido a que el instituto es un centro de referencia de enfermedades de tercer nivel de atención y la mayoría de los pacientes tenían situaciones complejas con múltiples comorbilidades, siendo la comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial sistémica (57.9%) y la diabetes mellitus (45.8%).

Tabla 3. Comorbilidades en los pacientes del estudio	
Comorbilidad	n (%)
Hipertensión arterial sistémica	62 (57.9)
Diabetes mellitus	49 (45.8)
Enfermedades cardiovasculares crónicas	27 (25.2)
Enfermedad renal crónica	28 (26.2)
Enfermedades pulmonares crónicas	20 (18.7)
Enfermedades del tejido conectivo	13 (12.1)
Neoplasias sólidas	13 (12.1)
Enfermedades hepáticas	5 (4.7)
Enfermedades neurológicas	19 (17.8)
Neoplasias hematológicas	7 (6.5)
Otros (infección por VIH/SIDA, trasplante de órgano sólido)	6 (5.6)
*Diagnósticos: -Enfermedades cardiovasculares crónicas: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia arterial periférica, hipertensión arterial pulmonar, aneurisma abdominal. -Enfermedad renal crónica: enfermedad renal por causa desconocida, nefritis o glomerulonefritis por cualquier causa, urolitiasis, paciente monorreno. -Enfermedades pulmonares crónicas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, neumopatías intersticiales, bronquiectasias. -Enfermedades del tejido conectivo: artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado, vasculitis de pequeño o mediano vaso, polimialgia reumática. -Neoplasias sólidas: cáncer de mama, pancreático, tubo digestivo, tiroides. -Enfermedades hepáticas: cirrosis hepática por cualquier causa, infección por VHC, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria). -Enfermedades neurológicas: enfermedad de Parkinson, evento vascular cerebral actual o antecedente, ataque isquémico transitorio, miastenia gravis, epilepsia. -Neoplasias hematológicas: leucemia de cualquier tipo y linfomas.	

En cuanto al momento de ingreso al servicio de urgencias del instituto, en las tablas 4 y 5 se exponen las características clínicas (tabla 4) y de laboratorio (tabla 5) de los pacientes a su ingreso.

Tabla 4. Características clínicas al ingreso	
Sintomatología al ingreso	n (%)
Duración de síntomas antes del ingreso (media)	5.8 días
Tos productiva o seca	71 (66.3)
Fiebre no cuantificada	43 (40.2)
Disnea	44 (41.1)
Dificultad respiratoria	12 (11.2)
Dolor torácico	20 (18.7)
Alteración en el estado de alerta	20 (18.7)
Malestar general	45 (42.1)
Mialgias o artralgias	13 (12.1)
Escalofríos	15 (14.0)
Odinofagia	13 (12.1)
Rinorrea	18 (16.8)
Nausea o vómito	21 (19.6)
Diarrea	6 (5.6)
Signos vitales al ingreso	n (%)
Temperatura (media)	36.7 °C
Fiebre (temperatura mayor a 37.8 °C)	14 (13.1)
Frecuencia respiratoria (media)	22.8 rpm
Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm)	12 (11.2)
Frecuencia cardíaca (media)	89.7 lpm
Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor a 100 lpm)	27 (25.2)
Tensión arterial sistólica (media)	119.2 mmHg
Tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg	11 (10.3)
Tensión arterial diastólica (media)	70.5 mmHg
Tensión arterial diastólica menor a 60 mmHg	18 (16.8)
Saturación de oxígeno por pulsometría (media)	88.0 %
Saturación de oxígeno por pulsometría menor a 90%	47 (43.9)

A grandes rasgos, el síntoma más frecuente fue la tos productiva o seca reportada por el 66.3% de los pacientes, seguido de disnea (41.1%) y fiebre no cuantificada (40.2%). La media del número de días previos a la búsqueda de atención médica fue de 5.8 días.

En cuanto a los signos vitales a su ingreso, en solo el 13.1% se documentó la presencia de fiebre. Sin embargo, múltiples pacientes tenían signos vitales de alarma como taquicardia (25.2%), taquipnea (11.2%) y saturación de oxígeno baja por pulso-oximetría < 90% (43.9%). Además se encontró que el 10.3% de los pacientes cursaban con una tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg. En conjunto esto nos habla de su gravedad a la presentación a urgencias.

Tabla 5. Características de laboratorio al ingreso	
Estudio de laboratorio al ingreso	n (%)
Citometría hemática completa	
Leucocitos al ingreso (media)	11.5
Hemoglobina al ingreso (media)	12.4 g/dL
Hematocrito al ingreso (media)	37.9 %
Hematocrito menor al 30% al ingreso	17 (15.9)
Plaquetas al ingreso (media)	216.2
Química sanguínea	
Creatinina al ingreso (media)	1.78 mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre al ingreso (media)	33.52 mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre mayor a 30 mg/dL	48 (44.8)
Sodio al ingreso (media)	134.9 mg/dL
Sodio menor a 130 mg/dL	18 (16.8)
Glucosa al ingreso (media)	147.6 mg/dL
Glucosa mayor a 250 mg/dL	9 (8.4)
Proteína C reactiva al ingreso (media)	13.04 mg/dL
Gases arteriales	
pH arterial al ingreso (media)	7.4
pH arterial al ingreso menor a 7.35	11 (10.3)
pO2 arterial al ingreso (media)	56.1
pO2 arterial al ingreso menor a 60 mmHg	38 (35.5)
pCO2 arterial al ingreso (media)	34.7
HCO3 arterial al ingreso (media)	21.04
Saturación de oxígeno arterial al ingreso (media)	81.2
Saturación de oxígeno arterial menor a 90%	34 (31.8)
Lactato en sangre al ingreso (media)	1.7
Lactato en sangre mayor a 4 mmol/L	4 (3.7)

En cuanto a laboratorios al ingreso, la media de leucocitos fue de 11.5, por debajo del valor de 12.0, considerado como leucocitosis en los criterios de síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica. Solo el 15.9% con hematocrito menor a 30%, parámetro que forma parte del índice de gravedad de neumonía. En cuanto a la química sanguínea, llama la atención la media del nitrógeno ureico en sangre muy alta (33.52 mg/dL) y aproximadamente 44.8% con más de 30 mg/dL, por arriba del corte que toma en cuenta la escala CURB-65 como factor de riesgo para desenlaces adversos. Además, en los gases arteriales se puede corroborar el hallazgo encontrado en los signos vitales iniciales, con un gran cantidad de pacientes con hipoxemia (35.5%) o saturación arterial de oxígeno baja (31.8%), además 10.3 % de los pacientes se presentaron a urgencias con franca acidemia.

Tabla 6. Características de gabinete al ingreso	
Hallazgos en imagen de tórax	n (%)
Neumonía lobar	45 (42.1)
Involucro multilobar unilateral	4 (3.7)
Infiltrados múltiples bilaterales	35 (32.7)
Derrame pleural	35 (32.7)
Neumonía intersticial o patrón intersticial	29 (27.1)
No imagen sugerente de neumonía	5 (4.6)

Esto nos habla de la gravedad a la presentación, pero para realizar un adecuado tamizaje de los pacientes con mayor gravedad, se han descrito múltiples escalas ya expuestas, en nuestra población se aplicaron el CURB-65 y PSI/PORT al ingreso. Además se realizó valoración de clase funcional, mediante la escala de Barthel. Los resultados se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Valoración inicial de gravedad y clase funcional por escalas	
Localización al ingreso	n (%)
Ambulatorio	0
Sala de urgencias	77 (71.9)
Hospitalización	21 (19.6)
Unidad de terapia intensiva	9 (8.4)
Escala CURB-65 al ingreso	n (%)
0 puntos	5 (4.6)
1 puntos	17 (15.9)
2 puntos	34 (31.8)
3 puntos	16 (14.9)
4 puntos	4 (3.7)

5 puntos	0 (0)
No clasificable por falta de datos	31 (28.9)
Pacientes con CURB 65 igual o mayor a 3 puntos	20 (18.7)
Índice de gravedad de neumonía (PSI/PORT) al ingreso	n (%)
Puntaje (media)	123.1
Clase I	3 (2.8)
Clase II	5 (4.7)
Clase III	10 (9.3)
Clase IV	32 (29.9)
Clase V	19 (17.8)
No clasificable por falta de datos	38 (35.5)
Índice al ingreso clase IV o V	51 (47.7)
Índice de Barthel al ingreso (valoración de clase funcional)	n (%)
Puntaje (media)	64.9
Independiente (puntaje igual a 100)	17 (15.9)
Dependencia escasa (puntaje mayor o igual a 90)	8 (7.4)
Dependencia moderada (puntaje mayor o igual a 60 y menor a 90)	19 (17.7)
Dependencia grave (puntaje mayor o igual a 20 y menor a 60)	26 (24.3)
Totalmente dependiente (puntaje menor a 20)	5 (4.7)
No cuantificado	32 (29.9)
Neumonía grave por criterios ATS/IDSA	37 (34.6)

La mayoría de los pacientes ingresaron directamente al área de hospitalización de urgencias (72.02%), solo el 7.14% ingresó directamente a la unidad de terapia intensiva. En cuanto a las escalas de gravedad, la mayoría de los pacientes se clasificaron con un puntaje de CURB-65 de 2 puntos (31.8%) y PSI/PORT de clase IV (29.9%), sin embargo hasta 28.9% de los pacientes no fueron clasificables en el caso del CURB-65 y hasta el 35.5% en el caso del PSI/PORT, debido a falta de datos al ingreso principalmente porque no fueron solicitados por el médico de primer contacto.

Basados en estas escalas, solo el 18.7% de los pacientes clasificados por CURB-65 requerían estrictamente hospitalización y hasta el 47.7% de los pacientes en el caso del PSI/PORT. Sin embargo, se tomaron en cuenta otras comorbilidades y parámetros para decidir la hospitalización.

En cuanto el análisis de procalcitonina, la media de procalcitonina inicial fue de 3.9, lo cual se encuentra por arriba de la recomendación de iniciar antibióticos en pacientes con

neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, cabe señalar que múltiples pacientes presentaron niveles muy altos de procalcitonina (arriba de 10.0). La distribución de procalcitonina inicial se expone en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de valores de procalcitonina inicial	
Valor de procalcitonina inicial	n (%)
Procalcitonina inicial menor o igual a 0.1	26 (24.3)
Procalcitonina inicial mayor a 0.1 – menor o igual a 0.25	14 (13.1)
Procalcitonina inicial mayor a 0.25 – menor o igual a 0.5	19 (17.8)
Mayor o igual a 0.5	49 (45.8)

Para finalizar la descripción de la población, se exponen las complicaciones presentadas en la población (tabla 9), principalmente el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, la aceptación a la terapia intensiva y muerte a 30 días (tabla 10)

Tabla 9. Complicaciones presentadas durante hospitalización	
Complicación	n (%)
Requerimiento de oxígeno suplementario	85 (79.4)
Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	22 (20.6)
Días de intubación (media)	2.52 días
Ingreso a unidad de terapia intensiva (incluye terapia intermedia e ingreso a área de choque RCP)	27 (25.2)
Días de estancia en terapia intensiva (media)	5.1

Nuestro análisis de factores de riesgo para eventos adversos se basa principalmente en tres variables: la necesidad de ventilación mecánica invasiva, la aceptación a área de cuidados intensivos o de pacientes críticos y la mortalidad a 30 días.

El 20.6% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva como soporte en algún momento durante su hospitalización, la causa principalmente fue por dificultad respiratoria pero en algunos casos fue necesario para protección de vía aérea. En cuanto aceptación a terapia intensiva, el 25.2% requirieron ingresar en algún momento durante su hospitalización a un área de choque RPC, semicríticos y terapia intensiva, la media de estancia fue de 7 días.

Tabla 10. Desenlaces de los pacientes a 30 días	
Desenlace	n (%)
Fallecidos a 30 días	13 (12.1)
Días de hospitalización antes de fallecimiento (media)	13.4 días
Días de estancia intrahospitalaria (media)	10.2 días

En cuanto a desenlaces a 30 días, la mortalidad a 30 días fu de 12.1% (13 pacientes), las causas en la mayoría de los casos fueron directamente por la neumonía adquirida en la comunidad o complicaciones asociadas a la misma. Los días de hospitalización promedio antes del fallecimiento fueron de 13.4 días. La media de días de estancia intrahospitalaria fue de 9.2 días.

En cuanto a los aislamientos reportados en los estudios realizados, estos se reportan en las tablas 11 y 12.

Tabla 11. Aislamientos virales y RespiFinder	
RT-PCR Influenza	n (%)
No realizado	4 (3.7)
Positivos	19 (17.8)
Aislamientos	
Influenza A H1N1 pandémica	5 (26.3)
Influenza A H3	6 (31.6)
Influenza B Victoria	1 (5.3)
Influenza Tipo A	2 (10.5)
Influenza Tipo B	5 (26.3)
RespiFinder V22.0	
No realizado	5 (4.7)
Positivo (cualquier aislamiento)	53 (49.5)
Aislamientos	
Influenza A	N = (%)
Influenza A H1N1v	13 (24.5)
Influenza B	6 (11.3)
Influenza B	5 (9.4)
Virus sincitial respiratorio A	4 (7.5)
Virus sincitial respiratorio B	6 (11.3)
Parainfluenza 3	1 (1.9)
Parainfluenza 4	1 (1.9)
Coronavirus OC43	3 (5.6)
Coronavirus 229E	3 (5.6)
Coronavirus NL63	3 (5.6)

Rinovirus/enterovirus	11 (20.8)
Metapneumovirus humano	3 (5.6)
Bordetella pertussis	2 (3.8)
Cualquier coinfección	8 (15.1)

Tabla 12. Aislamientos en cultivos							
Cualquier aislamiento en cultivos o antígeno urinario							25 (23.36%)
Aislamientos bacterianos							
Microorganismo	Total n (%)	AU	HCP	AET	EXP	LBA	Otro
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (40.0)	8	1	1	1	0	0
<i>Escherichia coli</i>	5 (20.0)	0	3	2	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4.0)	0	1	0	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (4.0)	0	0	0	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (12.0)	1	0	3	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (8.0)	0	0	1	1	0	0
<i>Streptococcus intermedius</i>	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (4.0)	0	1	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (4.0)	0	0	0	1	0	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (8.0)	0	0	1	1	0	0
<i>Salmonella</i> Grupo D	1 (4.0)	0	1	0	0	0	0
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 (4.0)	0	0	0	1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4.0)	0	0	1	0	0	0
Complejo <i>Enterobacter</i>	1 (4.0)	0	0	0	1	0	0
<i>Aspergillus</i> sp.	1 (4.0)	0	0	0	0	1	0

AU=Antígeno urinario, HCP=Hemocultivos periféricos, AET=Aspirado endotraqueal, EXP=Expectoración de buena calidad, LBA=Lavado bronquioalveolar, Otro=Líquido pleural

Análisis de terapia antimicrobiana empírica

La media de inicio de la terapia antimicrobiana empírica fue de 0 días, es decir la mayoría de los pacientes iniciaron antimicrobianos el mismo día que ingresaron al hospital. En algunos pacientes, hubo en retraso por duda diagnóstica.

Se consideró como esquema empírico apegado a las guías terapéuticas aquellos pacientes en los que se inició tratamiento con beta láctamico de espectro reducido (como cefalosporinas de 3° generación, amoxicilina a dosis altas o amoxicilina/sulbactam) combinado con un macrólido (claritromicina o azitromicina) o tratamiento con fluoroquinolona respiratoria (levofloxacina, gemifloxacina o moxifloxacina). Solo 53 pacientes (49.5%) cumplieron con el criterio de apegarse a las guías terapéuticas, el resto (54 pacientes, 50.5%) iniciaron con esquemas de espectro más amplios a los recomendados (tabla 13).

Clínicamente, a su presentación en el departamento de urgencias, hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Los pacientes en los que se iniciaron esquemas de amplio espectro o no recomendado por guías, cumplían en mayor proporción criterios para neumonía grave según la ATS/IDSA a comparación de los que iniciaron tratamiento empírico, con 24 vs 13 pacientes (44.4% vs 24.5%). Además, del total de 107 pacientes, se encontraron 21 pacientes (19.6%) con algún criterio de para inmunocompromiso (infección por VIH, trasplantado de órgano sólido, usuario de prednisona más de 15 mg/día, uso actual de medicamentos inmunosupresores, neoplasias hematológicas), lo cual también influyó en la elección de terapia inicial (25.9% de los pacientes que iniciaron esquema de amplio espectro vs 13.2% de los pacientes que iniciaron esquema apegado a guías de tratamiento) (tabla 13). No hubo diferencias importantes en cuanto a la presentación clínica de acuerdo a los criterios PSI/PORT, CURB-65 y estado funcional valorado por escala de Barthel.

En cuanto al patrón radiológico de presentación, no hubo diferencia importante entre los grupos de inicio de tratamiento empírico. Aunque se puede apreciar una mayor proporción de pacientes presentaron patrón radiológico de tipo involucro lobar en el grupo apegado a

guías de tratamiento (45.3% vs 38.9%) y una mayor proporción de neumonía con patrón de afección intersticial en este mismo grupo (30.2% vs 24.1%).

El esquema antimicrobiano más común fue la combinación de ceftriaxona + claritromicina en un total de 52 pacientes (48.6%), seguido de este esquema se encontró piperacilina/tazobactam + claritromicina iniciado en 22 pacientes (20.6%), piperacilina/tazobactam + vancomicina + claritromicina iniciado en 10 pacientes (9.3%) y ceftriaxona + vancomicina + claritromicina iniciado en 6 pacientes (5.6%). Otros esquemas iniciados incluyeron carbapenemico (ertapenem o meropenem) + claritromicina (3.7%), vancomicina monoterapia y otros antimicrobianos (tabla 13).

Por otro lado, en 69 pacientes (64.5%) se inició empíricamente terapia contra Influenza con inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir), esto principalmente en los meses de noviembre a febrero de los años analizados. Solo en 7 pacientes (6.5%), se inició de manera empírica fuera de estos meses (marzo, abril).

Tabla 13. Análisis del tratamiento empírico		
	Tratamiento apegado a guías	Otros esquemas
Características	n (%)	n (%)
Total	53 (49.5)	54 (50.5)
Estado clínico al ingreso	n (%)	n (%)
CURB-65 al ingreso (media)	2	2
PSI al ingreso (media)	IV	IV
Índice de Barthel (media)	60.8	70.1
Neumonía grave al ingreso por criterios ATS	13 (24.5)	24 (44.4)
Inmunocompromiso	7 (13.2)	14 (25.9)
Patrón radiológico	n (%)	n (%)
Patrón lobar	24 (45.3)	21 (38.9)
Patrón de involucro multilobar unilateral	2 (3.8)	2 (3.7)
Patrón de involucro multilobar bilateral	18 (33.9)	17 (31.5)
Neumonía intersticial	16 (30.2)	13 (24.1)
Derrame pleural	17 (32.1)	18 (33.3)
Esquemas antimicrobianos usados empíricamente	n (%)	n (%)
Ceftriaxona + macrólido	52 (98.1)	-
Fluoroquinolona en monoterapia	1 (1.9)	-
Piperacilina/tazobactam + macrólido	-	22 (40.7)
Piperacilina/tazobactam + vancomicina + macrólido	-	10 (18.5)
Piperacilina/tazobactam + vancomicina	-	5 (9.3)
Ceftriaxona + vancomicina + macrólido	-	6 (11.1)
Carbapenemico + macrólido	-	4 (7.4)
Otros esquemas antimicrobianos	-	7 (13.0)

Inicio de oseltamivir empírico	39 (73.6)	30 (55.6)
Aislamientos microbiológicos	n (%)	n (%)
Pacientes con aislamientos bacterianos	10 (18.9)	15 (27.8)
Pacientes con aislamientos virales no influenza	18 (34.0)	11 (20.4)
Pacientes con aislamiento de Influenza	14 (26.4)	11 (20.4)
Pacientes con aislamiento solo viral no bacteriano	23 (43.4)	15 (27.8)
Coinfección bacteriana-viral	7 (13.2)	7 (13.0)
Pacientes adecuadamente cubiertos con esquema inicial de acuerdo a aislamiento bacteriano	7 (63.6)	13 (24.1)
Uso adecuado de oseltamivir de acuerdo a aislamiento	13 (33.3)	9 (30.0)
Dinámica de procalcitonina	n (%)	n (%)
Procalcitonina inicial (media)	2.94	4.9
Procalcitonina inicial positiva	20 (37.7)	29 (53.7)
Procalcitonina inicial positiva (> 0.5 mcg/L) con descenso a menos de 0.25 mcg/L o disminución del 80% del basal a las 48-72 horas	13 (24.5)	13 (24.1)
Procalcitonina inicial positiva con persistencia o aumento a las 48-72 horas	7 (13.2)	16 (29.6)
Procalcitonina inicial negativa	33 (62.3)	25 (46.3)
Esquema durante la hospitalización	n (%)	n (%)
Escalamiento	9 (17.0)	12 (22.2)
Desescalamiento	6 (11.3)	12 (22.2)
Desescalamiento a antimicrobianos orales (fluoroquinolona respiratoria)	6 (11.3)	2 (3.7)
Completó esquema con tratamiento empírico	38 (71.7)	30 (55.6)
Media de días de tratamiento total	7.4	7.9
Media de días antes de escalamiento o desescalamiento	3.9	3.0
Desenlace	n (%)	n (%)
Fallecidos a 30 días	5 (9.4)	8 (14.8)
Días de hospitalización antes de fallecimiento (media)	12.8	13.7
Días de estancia intrahospitalaria (media)	9.5	11.4
Requerimiento de VMI	8 (15.1)	14 (25.9)
Requerimiento de ingreso a UTI	11 (20.7)	16 (29.6)
Criterios de resolución de neumonía a las 72 horas de ingreso	52 (98.1)	51 (94.4)
Persistencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas de ingreso	5 (9.4)	7 (13.0)

En el ámbito de aislamiento microbiológico, en 26 pacientes se obtuvo un aislamiento bacteriano (24.2%), ya sea mediante el uso de cultivo de sangre o respiratorio, antígeno urinario o PCR multiplex (RespiFinder). Entre los dos grupos, fue mayor la proporción de aislamientos bacterianos en el grupo de terapia no apegada a guías (15 vs 11 pacientes con aislamiento bacteriano, 20.7% vs 27.8%).

En el diagnóstico de influenza, como ya se expuso, se usaron principalmente dos técnicas basadas en PCR: RT-PCR y PCR multiplex (RespiFinder) en hisopado nasofaríngeo. En total se identificó el virus Influenza en 25 pacientes (23.4%). En cuanto a los grupos de tratamiento, se aisló en 14 pacientes (26.4%) del grupo de tratamiento apegado a guías y 11 pacientes (20.4%) del grupo de otros esquemas antimicrobianos. Solo 3 pacientes con aislamiento de Influenza (2.8% del total, 12% del total de pacientes con aislamiento de Influenza), fueron identificados a finales de octubre y a principios de marzo, resaltando la importancia de la temporalidad con la neumonía adquirida en la comunidad relacionada con virus de Influenza.

Por otro lado, se obtuvo aislamiento en 29 pacientes (27.1%) de virus no Influenza, principalmente por PCR multiplex (RespiFinder) en hisopado nasofaríngeo. Hubo mayor proporción de aislamientos de tipo viral en los pacientes con esquema apegado a guías (18 vs 11 pacientes, 34.0% vs 20.4%).

Por otro lado, el aislamiento solo viral en los episodios de neumonía fue en mayor proporción en los pacientes con esquema apegado a guías a comparación de otros esquemas (43.4 vs 27.8%).

Se analiza en tabla 15, la cobertura empírica del esquema antimicrobiano seleccionado de acuerdo al aislamiento microbiológico.

En cuanto, al adecuado uso de oseltamivir, se encontró que solo 22 pacientes (31.8% de los pacientes que iniciaron oseltamivir empírico, 20.6% del total de pacientes con neumonía), en los cuales se inició tratamiento empírico con oseltamivir, se obtuvo aislamiento de virus Influenza. Comparando ambos grupos, no hubo mucha diferencia en el uso adecuado de oseltamivir.

En el uso de procalcitonina, su valor inicial fue de poco valor para el inicio de antimicrobianos en el contexto de neumonía adquirida en la comunidad en mayores de 50 años. La media de procalcitonina inicial fue más alta en el grupo de esquemas de amplio espectro o no recomendados por las guías (4.9 vs 2.94 mcg/L), además de una mayor proporción de pacientes con procalcitonina inicial positiva (es decir con recomendación

para iniciar antimicrobianos con un valor mayor o igual a 0.5 mcg/L) en este grupo (29 vs 20 pacientes, 53.7 vs 37.7%). Por otro lado, a las 72 horas, en el grupo de esquemas de amplio espectro, existe una mayor proporción con persistencia de positividad de procalcitonina y no cumplimiento de criterios para discontinuación de antimicrobianos (16 vs 7 pacientes, 29.6 vs 13.2%).

En cuanto al seguimiento del esquema, 68 pacientes (63.5% del total) completaron tratamiento con esquema antimicrobiano empírico. Del resto, 18 pacientes (16.8% del total) fueron desescalados a antimicrobianos de menor espectro o se suspendió algún antimicrobiano durante su tratamiento (incluyendo 8 pacientes que fueron cambiados a fluoroquinolona respiratoria para continuar manejo de manera ambulatoria) en una media de 3 días. En 21 pacientes (19.6%) se tuvo que realizar escalamiento antimicrobiano a esquema de mayor espectro al inicial. La diferencia entre grupos se expone en la tabla 13.

En cuanto a los desenlaces, la proporción de pacientes fallecidos fue mayor en los que iniciaron esquemas de amplio espectro (8 vs 5 pacientes, 14.8 vs 9.4%), la media de hospitalización fue muy similar 13.7 vs 12.8 días en los pacientes con esquema apegado a guías. Hubo mayor proporción de pacientes en el grupo de esquemas de amplio espectro que requirieron uso de ventilación mecánica invasiva (14 vs 8 pacientes, 25.9 vs 15.1%) e ingreso a la unidad de terapia intensiva (16 vs 11 pacientes, 29.6 vs 20.7%). Por otro lado, en los desenlaces a 72 horas, mayor proporción de pacientes alcanzaron criterios de resolución en el grupo apegado a guías (52 vs 51, 98.1% vs 94.4%).

A continuación se analizan los subgrupos de pacientes en los que se requirió escalamiento antimicrobiano contra los que se realizó desescalamiento y contra los que completaron tratamiento empírico.

En estado clínico al ingreso, se puede apreciar en los que requirieron escalamiento de tratamiento de esquema empírico, se encontró una tendencia a mayor gravedad, principalmente por criterios de la ATS/IDSA, además proporcionalmente de mayor cantidad de pacientes inmunocomprometidos que en el resto de los grupos. Radiológicamente, no se apreció diferencia significativa.

La media de procalcitonina inicial fue más alta en los pacientes que requirieron escalamiento a comparación del resto de grupos y una mayor proporción de pacientes contaron con procalcitonina positiva inicial. Además una menor proporción presentó una adecuada disminución de procalcitonina a los 3 días.

La estrategia de desescalamiento más frecuente fue el inicio de monoterapia con fluoroquinolona por vía oral, seguido de la suspensión de un antimicrobiano, principalmente vancomicina o la sustitución de piperacilina/tazobactam por ceftriaxona.

Por otro lado, en esquemas de escalamiento, la estrategia más frecuentemente usada fue la de modificar esquema empírico aumentando la cobertura contra organismos gram negativos con la adición de piperacilina/tazobactam o carbapenémico. Otra estrategia frecuentemente usada fue agregar cobertura contra organismos gram positivos, añadiendo vancomicina (más frecuentemente) o linezolid al esquema empírico.

En cuanto a los aislamientos, se encontró mayor proporción de bacterias en los pacientes en los que el médico escaló tratamiento antimicrobiano y en aquellos en los que se continuó el esquema empírico. Por otro lado, en pacientes en desescalamiento se encontró mayor proporción de aislamientos virales. En el análisis de cada aislamiento bacteriano, casi en su totalidad se encontraban cubiertos con el esquema inicial en los pacientes con esquema empírico no apegado a guías.

La media de procalcitonina fue mayor en los grupos que requirieron escalamiento, además menor proporción de pacientes alcanzaron un descenso adecuado a las 48 horas. Se puede apreciar una diferencia importante en la cantidad de pacientes con procalcitonina negativa siendo más frecuente en los grupos de desescalamiento y continuación de terapia empírica.

En desenlaces, la media de días fue mayor para los pacientes que requirieron escalamiento, además tuvieron mayor proporción de desenlaces adversos a 30 días.

En tabla 14, se expone el mismo análisis pero tomando en cuenta el descenso de procalcitonina.

Tabla 14. Análisis de modificación de antimicrobianos						
Características	Esquema empírico apegado a guías			Otros esquemas empíricos		
	Escalamiento	Desescalamiento	Continuación de esquema empírico	Escalamiento	Desescalamiento	Continuación de esquema empírico
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	9 (8.4)	6 (5.6)	38 (35.5)	12 (11.2)	12 (11.2)	30 (28.1)
Estado clínico al ingreso	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CURB-65 al ingreso (media)	2	2	2	2	2	2
PSI al ingreso (media)	4	5	4	5	3	4
Índice de Barthel (media)	72.5	67.5	56.1	70	66.7	72.6
Neumonía grave al ingreso por criterios ATS	4 (44.4)	0 (0)	9 (23.7)	9 (75.0)	6 (50.0)	9 (30.0)
Inmunocompromiso	2 (22.2)	1 (16.7)	4 (10.5)	4 (33.3)	4 (33.3)	6 (20.0)
Patrón radiológico	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patrón lobar	3 (33.3)	2 (33.3)	19 (50.0)	4 (33.3)	3 (25.0)	14 (46.7)
Patrón de involucre multilobar unilateral	1 (11.1)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	1 (8.3)	1 (3.3)
Patrón de involucre multilobar bilateral	2 (22.2)	2 (33.3)	14 (36.8)	4 (33.3)	3 (25.0)	10 (33.3)
Neumonía intersticial	3 (33.3)	3 (50.0)	10 (26.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	6 (20.0)
Derrame pleural	2 (22.2)	2 (33.3)	13 (34.2)	4 (33.3)	1 (8.3)	13 (43.3)
Esquemas antimicrobianos de escalamiento o desescalamiento						
Desescalamiento	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fluoroquinolona en monoterapia	-	6 (100.0)	-	-	2 (16.7)	-
Suspensión de vancomicina	-	0 (0)	-	-	5 (41.7)	-
Sustitución de piperacilina tazobactam por ceftriaxona	-	0 (0)	-	-	5 (41.7)	-
Suspensión de macrólido	-	0 (0)	-	-	1 (8.3)	-
Escalamiento	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Piperacilina/tazobactam en monoterapia	1 (11.1)	-	-	1 (8.3)	-	-
Piperacilina/tazobactam + macrólido	3 (33.3)	-	-	1 (8.3)	-	-
Piperacilina/tazobactam + vancomicina	0 (0)	-	-	1 (8.3)	-	-
Piperacilina/tazobactam + vancomicina + macrólido	3 (33.3)	-	-	3 (25.0)	-	-
Carbapenémico + macrólido	1 (11.1)	-	-	2 (16.7)	-	-
Carbapenémico + vancomicina	0 (0)	-	-	3 (25.0)	-	-
Carbapenémico + vancomicina + macrólido	1 (11.1)	-	-	0 (0)	-	-
Carbapenémico + linezolid	0 (0)	-	-	1 (8.3)	-	-

Tabla 13. Análisis de modificación de antimicrobianos. Continuación

	Esquema empírico apegado a guías			Otros esquemas empíricos		
	Escalamiento	Desescalamiento	Continuación de esquema empírico	Escalamiento	Desescalamiento	Continuación de esquema empírico
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Aislamientos microbiológicos						
Pacientes con aislamientos bacterianos	2 (22.2)	0 (0)	8 (21.1)	5 (41.7)	5 (41.7)	5 (16.7)
Pacientes con aislamientos virales no influenza	2 (22.2)	4 (66.7)	12 (31.6)	2 (16.7)	1 (8.3)	8 (26.7)
Pacientes con aislamiento de Influenza	2 (22.2)	2 (33.3)	10 (26.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	6 (20.0)
Pacientes con solo aislamiento viral, sin aislamiento bacteriano	3 (33.3)	6 (100.0)	16 (42.1)	1 (8.3)	3 (25.0)	11 (36.7)
Pacientes con coinfección bacteriana – viral	1 (11.1)	0 (0)	5 (13.2)	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (10.0)
Pacientes adecuadamente cubiertos con esquema inicial de acuerdo a aislamiento bacteriano	1 (50.0)	0 (0)	5 (62.5)	4 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
Escalamiento o desescalamiento de acuerdo a aislamiento	2 (100.0)	0 (0)	0 (0)	5 (100.0)	5 (100.0)	0 (0)
Dinámica de procalcitonina						
Procalcitonina inicial (media)	8.19	1.38	1.94	5.54	3.48	5.18
Procalcitonina inicial positiva	5 (55.6)	2 (33.3)	13 (34.2)	9 (75.0)	8 (66.7)	12 (40.0)
Procalcitonina inicial positiva (> 0.5 mcg/L) con descenso a menos de 0.25 mcg/L o disminución del 80% del basal a las 48-72 horas	3 (33.3)	1 (16.7)	9 (23.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	7 (23.3)
Procalcitonina inicial positiva con persistencia o aumento a las 48-72 horas	2 (22.2)	1 (16.7)	4 (10.5)	6 (50.0)	6 (50.0)	5 (16.7)
Procalcitonina inicial negativa	4 (44.4)	4 (66.7)	25 (65.8)	3 (25.0)	4 (80.0)	18 (60.0)
Esquema durante la hospitalización						
Media de días de tratamiento total	9.4	8.0	6.9	9.6	8.3	7.1
Media de días antes de escalamiento o desescalamiento	3.2	5.0	-	2.6	3.5	-
Desenlace						
Fallecidos a 30 días	3 (33.3)	0 (0)	2 (5.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	3 (10.0)
Días de hospitalización antes de fallecimiento (media)	10.3	0 (0)	16.5	14.0	12.0	14.0
Días de estancia intrahospitalaria (media)	12.9	5.5	9.8	15.5	10.6	10.3
Requerimiento de VMI	2 (22.2)	0 (0)	6 (15.8)	7 (58.3)	2 (16.7)	5 (16.7)
Requerimiento de ingreso a UTI	3 (33.3)	0 (0)	8 (21.1)	9 (75.0)	2 (16.7)	5 (16.7)
Criterios de resolución de neumonía a las 72 horas de ingreso	8 (88.9)	6 (100.0)	38 (100.0)	9 (75.0)	12 (100.0)	30 (100.0)
Persistencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas de ingreso	1 (11.1)	0 (0)	4 (10.5)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (10.0)

Tabla 14. Análisis de modificación de antimicrobianos de acuerdo a procalcitonina inicial y a las 72 horas

	Procalcitonina positiva con descenso adecuado	Procalcitonina positiva con persistencia	Procalcitonina negativa con positividad	Procalcitonina negativa con persistencia
Características	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	26 (24.3)	23 (21.5)	10 (9.3)	48 (44.9)
Procalcitonina inicial (media)	10.38	6.07	0.21	0.17
Estado clínico al ingreso	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CURB-65 al ingreso (media)	2	3	2	2
PSI al ingreso (media)	4	5	4	3
Índice de Barthel (media)	61.2	64.0	84.2	63.9
Neumonía grave al ingreso por criterios ATS	10 (38.5)	15 (65.2)	4 (40.0)	8 (16.7)
Inmunocompromiso	7 (26.9)	3 (13.0)	2 (20.0)	9 (18.7)
Patrón radiológico	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patrón lobar	10 (38.5)	11 (47.8)	4 (40.0)	20 (41.7)
Patrón de involucro multilobar unilateral	3 (11.5)	0 (0)	0 (0)	1 (2.1)
Patrón de involucro multilobar bilateral	9 (34.6)	6 (26.1)	5 (50.0)	15 (31.2)
Neumonía intersticial	3 (11.5)	7 (30.4)	3 (30.0)	16 (33.3)
Derrame pleural	6 (23.1)	8 (34.8)	5 (50.0)	16 (33.3)
Esquema durante la hospitalización	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Escalamiento	6 (23.1)	8 (34.8)	1 (10.0)	6 (12.5)
Desescalamiento	4 (15.4)	6 (26.1)	2 (20.0)	6 (12.5)
Desescalamiento a antimicrobianos orales	1 (3.8)	2 (8.7)	1 (10.0)	4 (8.3)
Completó esquema con tratamiento empírico	16 (61.5)	9 (39.1)	7 (70.0)	36 (75.0)
Media de días de tratamiento total	7.53	8.9	8.3	7.0
Media de días antes de escalamiento	2.2	3.3	3.0	3.0
Media de días antes de desescalamiento	3.8	3.8	5.0	4.0

Tabla 14. Análisis de modificación de antimicrobianos de acuerdo a procalcitonina inicial y a las 72 horas. Continuación

	Procalcitonina positiva con descenso adecuado	Procalcitonina positiva con persistencia	Procalcitonina negativa con positividad	Procalcitonina negativa con persistencia
Aislamientos microbiológicos	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pacientes con aislamientos bacterianos	8 (30.8)	10 (43.5)	1 (10.0)	6 (12.5)
Pacientes con aislamientos virales no influenza	10 (38.5)	6 (26.1)	2 (20.0)	10 (20.8)
Pacientes con aislamiento de Influenza	2 (7.7)	5 (21.7)	4 (40.0)	14 (29.2)
Pacientes con solo aislamiento viral, sin aislamiento bacteriano	7 (26.9)	5 (21.7)	5 (50.0)	20 (41.7)
Pacientes con coinfección bacteriana - viral	3 (11.5)	6 (26.1)	1 (10.0)	3 (6.2)
Pacientes adecuadamente cubiertos con esquema inicial de acuerdo a aislamiento bacteriano	6 (75.0)	7 (70.0)	1 (100.0)	6 (100.0)
Escalamiento o desescalamiento de acuerdo a aislamiento	5 (62.5)	6 (60.0)	0 (0)	1 (16.7)
Desenlace	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fallecidos a 30 días	3 (10.0)	3 (13.0)	2 (20.0)	5 (10.4)
Días de hospitalización antes de fallecimiento (media)	15.3	17.0	10.0	9.8
Días de estancia intrahospitalaria (media)	11.9	13.1	12.7	8.4
Requerimiento de VMI	6 (23.1)	8 (34.8)	4 (40.0)	4 (8.3)
Requerimiento de ingreso a UTI	7 (26.9)	10 (43.5)	4 (40.0)	6 (12.5)
Criterios de resolución de neumonía a las 72 horas de ingreso	25 (96.1)	22 (95.6)	10 (100.0)	46 (95.8)
Persistencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas de ingreso	4 (15.4)	1 (4.3)	2 (20.0)	5 (10.4)

A continuación se expone la actitud del médico ante los aislamientos microbiológicos. En general, la cobertura inicial fue adecuada en todos los aislamientos bacterianos excepto en 6 casos, donde fue insuficiente por lo que se modificó al momento de contar con el aislamiento. El aislamiento más frecuente por mucho, fue *Streptococcus pneumoniae*, aislamiento obtenido principalmente mediante antígeno urinario, se puede apreciar que la cobertura de esta bacteria fue adecuada en la mayoría de los casos, solo un caso no fue adecuado por el inicio de esquema alternativo debido a otra indicación.

Esto nos indica que la mayor parte del tiempo, los esquemas antimicrobianos son innecesariamente de amplio espectro.

Por otro lado, en los pacientes con bacterias no típicas de neumonía o de organismos MDR, todos contaban con factores de riesgo claros para la colonización de las mismas, principalmente inmunosupresión o criterios de gravedad de neumonía.

Tabla 14. Actitud terapéutica frente aislamientos bacterianos

Aislamiento bacteriano principal	Coinfección bacteriana	Coinfección viral	PCT inicial	PCT 72 horas	Esquema inicial empírico	Cobertura adecuada con esquema	Actitud terapéutica	Esquema de escalamiento o desescalamiento
Streptococcus pneumoniae	-	VSR-A	0.21	0.14	Ceftria claritro oselta	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus pneumoniae	-	-	46.01	6.43	Tazo vanco	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus pneumoniae	-	Coronavirus 229E	0.69	0.35	Mero claritro	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus pneumoniae	-	Coronavirus 229E	0.69	0.35	Mero claritro	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus pneumoniae	-	Rhinovirus	18.58	3.79	Tazo vanco	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus pneumoniae	Complejo Enterobacter Klebsiella oxytoca	-	0.05	0.05	Tazo claritro	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus pneumoniae	-	-	6.32	1.06	Tazo vanco claritro oselta	SI	DESESCALAMIENTO	Ceftria vanco oselta
Streptococcus pneumoniae	-	-	3.48	0.7	Tazo vanco	SI	DESESCALAMIENTO	Ceftria
Streptococcus pneumoniae	Moraxella catarrhalis	Influenza B	8.22	4.31	Ceftria vanco claritro oselta	SI	ESCALAMIENTO	Mero line
Streptococcus pneumoniae	-	-	2.24	0.46	Cefalotina amika	NO	ESCALAMIENTO	Tazo
Streptococcus pneumoniae	-	Influenza A	1.4	0.32	Tazo vanco claritro oselta	SI	ESCALAMIENTO	Mero vanco claritro oselta
Escherichia coli productora de BLEE	-	VSR-B Metapneumovirus humano	5.3	0.91	Ceftria claritro oselta	NO	NO MODIFICACION	
Escherichia coli productora de BLEE	Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus resistente a oxacilina	-	6.92	3.56	Erta claritro	NO	ESCALAMIENTO	Mero vanco bactrim claritro
Escherichia coli susceptible	-	-	0.33	0.05	Ceftria claritro oselta	SI	NO MODIFICACION	
Escherichia coli susceptible	-	Rhinovirus	5.72	0.91	Tazo vanco oselta	SI	ESCALAMIENTO	Mero vanco oselta
Klebsiella pneumoniae productora de BLEE	-	-	3.87	0.57	Ceftria claritro oselta	NO	ESCALAMIENTO	Erta claritro oselta
Staphylococcus aureus resistente a oxacilina	Streptococcus agalactiae	-	5.23	1.61	Ceftria claritro oselta	NO	NO MODIFICACION	
Staphylococcus aureus susceptible a oxacilina	Escherichia coli susceptible a cefalosporinas	Metapneumovirus humano	10.08	2.99	Tazo claritro	SI	DESESCALAMIENTO	Moxifloxacino
Streptococcus agalactiae	-	-	0.05	0.05	Tazo claritro bactrim oselta	SI	DESESCALAMIENTO	Ceftria claritro bactrim oselta
Streptococcus mitis	-	Influenza A H1N1	0.13	5	Tazo line claritro oselta	SI	NO MODIFICACION	
Streptococcus intermedius	-	-	15.21	0.11	Tazo vanco claritro oselta	SI	DESESCALAMIENTO	Tazo vanco claritro
Bordetella pertussis	-	-	0.75	0.05	Ceftria claritro oselta	SI	NO MODIFICACION	
Moraxella catarrhalis	Bordetella pertussis	VSR-B	0.07	0.05	Ceftria claritro oselta	SI	NO MODIFICACION	
Haemophilus influenzae	-	Influenza A	0.2	0.08	Ceftria claritro oselta	SI	NO MODIFICACION	
Salmonella Grupo D	-	VSR-B	30.77	3.38	Ceftria claritro oselta	SI	ESCALAMIENTO	Imi vanco oselta claritro
Pseudomonas fluorescens	-	Coronavirus 229E	0.68	0.45	Ceftria claritro oselta	NO	NO MODIFICACION	

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Mediante este análisis se puede apreciar el patrón de prescripción de antimicrobianos en nuestra institución en el caso de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 50 años.

En cuanto al inicio de terapia empírica, se puede apreciar una diferencia importante en la proporción de pacientes que inician terapia empírica. Solo aproximadamente de los pacientes que se presentan a urgencias reciben terapia empírica apegada a guías terapéuticas.

Esto representa una oportunidad de mejoría, debido a que como ya se señaló, el apego a guías de tratamiento se traduce en mejores desenlaces y menor tasa de eventos adversos en la evolución de la neumonía adquirida en la comunidad.

La elección del esquema antimicrobiano empírico se basa fundamentalmente en dos variables: la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad en su presentación del paciente a urgencias, estratificada principalmente por PORT/PSI y criterios de ATS/IDSA, además del estado de inmunosupresión.

Es importante enfatizar, que el uso de procalcitonina para la elección de antimicrobianos, no tiene papel en nuestra institución. Debido a que el resultado no se proporciona en el momento, sino hasta 12 – 24 horas posterior a la toma. Es por esta razón que los médicos no la toman en cuenta para decidir el uso o no de antimicrobianos.

Sin embargo, su valor si correlacionó con el resto de escalas, indicando un valor más alto en los pacientes con mayor gravedad. Esto en relación con el trabajo anterior, donde se pudo apreciar que la procalcitonina pudiera ser de utilidad para la predicción de eventos adversos en la evolución de la neumonía, como requerimiento de ingreso a UTI o requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

Por otro lado, el inicio de esquemas de amplio espectro fue principalmente con piperacilina/tazobactam combinada con macrólido. Si bien este esquema es útil en pacientes que se sospecha *Pseudomonas aeruginosa*, su utilidad es menor en pacientes en

donde pudiéramos aislar *Streptococcus pneumoniae* (principalmente en aislamientos resistentes a penicilina) o *Enterobacteriaceae* (en su mayoría productoras de beta lactamasa de espectro extendido). La proporción de *Streptococcus pneumoniae* frente a la proporción de *Pseudomonas aeruginosa* (solo una en 2 años de protocolo) en nuestro medio, no justificaría el inicio de este esquema en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

Por otro lado, el inicio de vancomicina de manera empírica inicialmente, no estaría justificado, tomando en cuenta el aislamiento de un solo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el estudio. Se ha observado consistentemente que la tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina como causante de neumonía adquirida en la comunidad es muy baja, menor al 5% de los casos. Por esta razón, el uso de cobertura ampliada contra gram positivos no se justifica como terapia empírica.

En cuanto el uso de macrólidos tanto en el esquema empírico como en esquemas de amplio espectro, actualmente no contamos la información necesaria para valorar su justificación en el tratamiento empírico. El uso de macrólido se fundamenta en el hecho de que brinda cobertura a patógenos intracelulares o atípicos, principalmente *Legionella* sp, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, en nuestro estudio, no se pudieron identificar estos organismos por ningún método (la sensibilidad del RespiFinder para la detección de estos patógenos se refiere mayor al 95%). Por lo no se justificaría el tratamiento en nuestro medio, contando con adecuados métodos diagnósticos.

Sin embargo, no siempre es posible contar con PCR multiplex para el diagnóstico de rutina de estos pacientes. Además, se ha observado efecto antimicrobiano, posible mejoría de la mortalidad y desenlaces en pacientes con infección por *Streptococcus pneumoniae* con bacteriemia en combinación con un beta-láctamico. Y no se han logrado definir adecuadamente el papel de los efectos pleiotropicos y anti-inflamatorios de los macrólidos en el desenlace de la neumonía adquirida en la comunidad.

En múltiples de nuestros pacientes, se inició cobertura antiviral con inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir) de manera empírica. Esto principalmente sucedió durante los

meses de octubre a febrero, coincidiendo con la mayor actividad del virus de Influenza en el hemisferio norte. Se contó con herramientas de alta sensibilidad para su detección. Analizando los aislamientos contra el uso de oseltamivir, se justifica su uso, ya que fue correctamente usado en estos meses en el 30% de los pacientes. Solo se identificaron dos aislamientos de influenza fuera de estos meses.

Cabe señalar que los pacientes que iniciaron esquema antimicrobiano apegado a guías más frecuentemente tuvieron aislamientos virales y menor proporción de aislamientos bacterianos. Consideramos que esto se debe a la gravedad de la neumonía a la presentación y a la selección antimicrobiana de acuerdo a la misma.

En cuanto a virus respiratorios, el aislamiento de Influenza a las 72 horas (en promedio el tiempo de reporte de resultados de la PCR multiplex), era indicación para agregar o mantener el tratamiento con oseltamivir. La ausencia de este aislamiento por este método diagnóstico era indicación para suspender oseltamivir. Pudimos apreciar que el PCR multiplex era de mayor sensibilidad para detección de influenza que el RT-PCR en hisopado.

En el seguimiento, se puede apreciar diferencias en el descenso adecuado de procalcitonina o en la persistencia positiva entre ambos grupos. Esto puede ser atribuido igualmente a la gravedad de presentación de los pacientes, siendo mayor el descenso adecuado en los pacientes que iniciaron esquema apegado a guías por la selección de pacientes.

En cuanto a desenlaces, se puede apreciar lo esperado por la gravedad de los pacientes y la selección de antimicrobianos basado en esto. Peores desenlaces, principalmente mayor mortalidad, ingreso a UTI y requerimiento de VMI en los pacientes con esquemas de amplio espectro, además de mayor tiempo de hospitalización.

Pudimos apreciar también que el principal predictor de escalamiento es la gravedad de la neumonía al ingreso, clasificada por escalas ya conocidas y el estado clínico de los pacientes a las 72 horas. La procalcitonina fue de poca utilidad en el seguimiento. No se consideró para reducir o ampliar el esquema antimicrobiano. En ningún paciente se suspendió tratamiento antimicrobiano con el descenso adecuado de procalcitonina a las 72 horas. La

media de tratamiento fue de 7 días. La media para escalamiento o desescalamiento fue de 3 días.

Otro de los parámetros usados menos frecuentemente por los médicos para valorar el escalamiento o desescalamiento fue el aislamiento bacteriano o viral. En el primero, se modificaba de acuerdo a la susceptibilidad de la bacteria aislada, principalmente cuando iniciaron con esquemas apegados a tratamiento y el estado clínico del paciente no era satisfactorio. En algunos, a pesar de no ser el esquema ideal, se decidió continuar debido a la adecuada evolución clínica del paciente.

El descenso adecuado de la procalcitonina pudiera impactar en el desenlace de eventos adversos como muerte, requerimiento de VMI y admisión a UTI; existe cierta tendencia a estos eventos. Sin embargo, debido a la cantidad de pacientes, no se pudo estudiar este objetivo de manera adecuada.

Como conclusiones en el manejo de antimicrobianos en nuestra población:

+La decisión de iniciar antimicrobianos de amplio espectro se fundamentó principalmente en la gravedad del paciente al ingreso a urgencias, objetivamente medido por escalas de PORT/PSI y criterios de gravedad de ATS/IDSA; además se decidió también basados en el estado de inmunosupresión del paciente.

+La procalcitonina fue de poca utilidad para decidir el inicio o no de antimicrobianos, debido a que se contaba con el resultado aproximadamente 12 a 24 horas posterior al ingreso del paciente.

+El aislamiento bacteriano más frecuentemente obtenido fue *Streptococcus pneumoniae*, principalmente mediante detección de antígeno urinario, obligándonos a pensar que los antimicrobianos de amplio espectro no están del todo justificados.

+El uso de oseltamivir está justificado de manera empírica en temporada de influenza (principalmente meses de octubre a febrero) y su suspensión de acuerdo a detección virológica.

+El escalamiento o desescalamiento depende principalmente de la evolución clínica del paciente y está relacionado con la gravedad de la neumonía a su presentación. La procalcitonina y su cinética no impacta en la modificación de esquema antimicrobiano, sin embargo, su persistencia o descenso no adecuado está relacionado con la mala evolución.

+En ningún paciente de este análisis, se decidió suspender tratamiento antimicrobiano con base en niveles negativos o con descenso adecuado de niveles de procalcitonina. Demostrando que no se han implementado adecuadamente los algoritmos de desescalamiento en el instituto.

+Las estrategias de escalamiento antimicrobiano son múltiples principalmente es cambio de esquema por piperacilina/tazobactam y adición de cobertura amplia contra organismos Gram positivos resistentes como vancomicina o linezolid. En los casos donde se contó con aislamiento, no estuvo justificado el cambio antimicrobiano.

+El escalamiento antimicrobiano se relaciona con días de estancia intrahospitalaria mayores y con peores desenlaces como mayor mortalidad, estancia en UTI y requerimiento de VMI, probablemente en relación con la gravedad inicial del paciente.

Tomando en cuenta estas conclusiones, se deben implementar mejores medidas de uso racional de antimicrobianos, como puede ser la difusión y capacitación en los algoritmos basados en procalcitonina para el correcto inicio y suspensión de antimicrobianos, el uso de esquemas apegados a guías terapéuticas que han demostrado disminución de la mortalidad, la difusión a los médicos de primer contacto del instituto de los aislamientos bacterianos y virales en neumonía adquirida en la comunidad más frecuentes, para seleccionar de mejor manera el antimicrobiano, el adecuado desescalamiento a terapia oral una vez que el paciente tolere adecuadamente y se encuentre en buenas condiciones clínicas, el escalamiento adecuado basado en clínica y marcadores objetivos y la selección de un adecuado esquema de escalamiento de acuerdo a la sospecha clínica y microbiológica, la limitación en el número de días de tratamiento antimicrobiano de acuerdo a lo establecido por las guías y estudios clínicos, y por último, aumentar las tasas de vacunación para prevenir episodios de neumonía.

REFERENCIAS

1. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):543-51.
2. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015 Sep 12;386(9998):1097-108.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
4. Escobar-Rojas A, Castillo-Pedroza J, Cruz-Hervert P. Tendencias de morbilidad y mortalidad por neumonía en adultos mexicanos (1984-2010). *Neumol Cir Torax Vol. 74 - Núm. 1:4-12*. Enero-marzo 2015
5. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med* 2010; 122: 130–41.
6. Millett ER, Quint JK, Smeeth L, Daniel RM, Thomas SL. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One* 2013; 8: e75131
7. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, et al, for the EVAN-65 Study Group. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health* 2008; 8: 222.
8. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Información. Estadísticas de morbilidad y mortalidad para las enfermedades. México: DGE-SSA; 2010.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al, for the Infectious Diseases Society of America, and the American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (suppl 2): S27–72.

10. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al, for the Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (suppl 3): iii1–55.
11. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al, for the Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the Management of adult lower respiratory tract infections–full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (suppl 6): E1–59.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia: Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. NICE guidelines, 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (accessed Jan 15, 2015).
13. Viasus D, Vecino-Moreno M, et al. Antibiotic stewardship in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Infect Therapy*. 2016
14. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, et al. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review. *JAMA*. 2016;315(6):593–602.
15. José RJ, Periselneris JN, Brown JS. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):212–218.
16. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110: 451–57.
17. Martínez R, Reyes S, Lorenzo MJ, Menéndez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 172–78.
18. File TM Jr, Marrie TJ. Does empiric therapy for atypical pathogens improve outcomes for patients with CAP?. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 99–114.
19. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1441–46.

20. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 371–80.
21. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: CD004418.
22. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al, for the CAP-START Study Group. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372: 1312–23.
23. Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β -Lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1894–901.
24. Uranga A, España PP, Bilbao A. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1257-65.
25. Yamana H, Matsui H, Tagami T, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2016;73(4):314–325.
26. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, et al. Impact of antibiotic deescalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2016.
27. Paul M, et al. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Dec; 28. Gogos CA , Drosou E , Bassaris HP , Skoutelis A . Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* . 2000 ; 181 (1): 176 – 180
28. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 2013; 208:432–41.

29. Müller B , Harbarth S , Stolz D , et al . Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007 ; 7 : 10
30. Müller F , Christ-Crain M , Bregenzer T , et al ; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010 ; 138 (1): 121 - 129.
31. Schuetz P , Christ-Crain M , Albrich W, Zimmerli W , Mueller B ; ProHOSP Study Group. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study . *Virulence* ; 2010 ;1(2):88-92.
32. Christ-Crain M , Stolz D , Bingisser R , et al . Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial . *Am J Respir Crit Care Med* . 2006 ;174 (1): 84 - 93 .
33. Gogos CA , Drosou E , Bassaris HP , Skoutelis A . Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* . 2000 ; 181 (1): 176 - 180
34. Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Muller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor(R) and VIDAS(R) automated immunoassays. *Clin. biochem.* 43(3), 341–344 (2009).
35. Hubl W, Krassler J, Zingler C et al. Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin. Lab.* 49(7–8), 319–327 (2003).
36. Muller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 28(4), 977–983 (2000).
37. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 7(3), 210–217 (2007).

38. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363(9409), 600–607 (2004).
40. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713), 463–474 (2010).
41. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):819-27.
42. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 131(1), 9–19 (2007).
43. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174(1), 84–93 (2006).
44. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD007498.
45. Jensen JU, Lundgren B, Hein L et al. The Procalcitonin and Survival Study (PASS) – a randomised multi-center investigatorinitiated trial to investigate whether daily measurements biomarker procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients. *BMC Infect. Dis.* 8, 91 (2008).
46. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 2013; 208:432–41.

47. Branche AR, Walsh EE, Vargas R. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis.* 2015 Dec 1;212(11):1692-700.
48. Timbrook T, Maxam M, Bosso J. Antibiotic Discontinuation Rates Associated with Positive Respiratory Viral Panel and Low Procalcitonin Results in Proven or Suspected Respiratory Infections. *Infect Dis Ther.* 2015 Sep;4(3):297-306.
49. Gelfer G, Leggett J, Myers J. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 Dec;83(4):400-6.