

Neumonía adquirida en la comunidad: epidemiología, diagnóstico, escalas pronósticas de gravedad y nuevas opciones terapéuticas

Paulo Guilherme Oliveira e Silva¹, Luiz Alberto Cerqueira Batista Filho*¹, Ismael Pérez Flores¹, Victoria Vilins e Silva¹, Alexandre Toledo Maciel¹, Larissa Seraphim Medeiros¹

¹Research Department, Imed Group Brasil, São Paulo, Brazil

RESUMEN

Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo explorar el conocimiento actual disponible basado en datos científicos respecto a la definición, la epidemiología, los criterios diagnósticos, la microbiología, el tratamiento y la prevención de la neumonía grave adquirida en la comunidad) en individuos adultos inmunocompetentes. En la actualidad, pese a los grandes avances científicos obtenidos en la evaluación diagnóstica, el manejo clínico, la terapia antimicrobiana y la prevención, la neumonía grave adquirida en la comunidad sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, además de producir un gran impacto económico con la elevación de los costes sanitarios en todo el mundo. Esta patología es considerada una de las principales causas de sepsis/choque séptico, con una tasa de mortalidad global extremadamente elevada, lo que justifica todo el esfuerzo en el diagnóstico precoz, el manejo en un ambiente adecuado y el inicio temprano y apropiado de la terapia antimicrobiana. La inclusión de biomarcadores (aislados o en combinación) asociada a la aplicación de los criterios diagnósticos y escalas pronósticas de gravedad en la práctica clínica, sirven para identificar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave, definir el ingreso inmediato en la unidad de cuidados intensivos y, de esta forma, minimizar los resultados negativos de esta grave patología.

KEYWORDS Pneumonia, adult, hospital mortality, intensive care, intensive therapy

INTRODUCCIÓN

La infección de las vías aéreas inferiores es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo. La neumonía adquirida en la comunidad es la segunda causa más frecuente de internación hospitalaria [1,2]. La incidencia de pacientes que necesitan de cuidados intensivos por neumonía grave adquirida en la comunidad viene aumentando globalmente, principalmente en la población de edad avanzada (mayor a 65 años), portadores de enfermedades crónicas (diabetes mellitus, demencia, insuficiencia cardíaca crónica, miocardiopatía isquémica), y en individuos con algún grado de inmunosupresión [3].

Jain *et al*, en 2015, a través de un amplio estudio poblacional en el que se hizo un seguimiento de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, estimaron que el 21% de estos enfermos ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y el 26% necesitaron soporte ventilatorio invasivo [4]. La mortalidad hospitalaria por neumonía grave adquirida en la comunidad es elevada, oscilando entre el 25% y más del 50% [5,6]. El retraso en la admisión en la unidad de cuidados intensivos se presenta como uno de los factores de peor pronóstico y mayor mortalidad intrahospitalaria [7]. A lo largo de los años, se han desarrollado y validado algunas escalas pronósticas de gravedad en la evaluación clínica de neumonía adquirida en la comunidad, con la finalidad de identificar a los pacientes que deben ser hospitalizados y admitidos inmediatamente en las unidades de cuidados intensivos e iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado [8]. Aunque no exista un consenso mundial sobre la definición de neumonía grave adquirida en la comunidad, los criterios actualmente aceptados se basan en guías de práctica clínica internacionales. En esta revisión serán utilizadas las de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y de la Sociedad Torácica Americana (IDSA/ATS, por su siglas en inglés *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic*

* **Autor de correspondencia** luiz.cerqueira@imedgroup.com.br

Citación Oliveira e Silva PG, Cerqueira Batista Filho LA, Pérez Flores I, Vilins e Silva V, Toledo Maciel A, Seraphim Medeiros L. Neumonía adquirida en la comunidad: epidemiología, diagnóstico, escalas pronósticas de gravedad y nuevas opciones terapéuticas. *Medwave* 2023;23(10):e2719

DOI 10.5867/medwave.2023.10.2719

Fecha de envío May 12, 2023, **Fecha de aceptación** Nov 13, 2023,

Fecha de publicación Dec 13, 2023

Correspondencia a Av. Angélica, 2530 9º andar, Bela Vista, São Paulo, Brasil

Ideas clave

- La infección de las vías aéreas inferiores es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo.
- Las escalas pronósticas de gravedad más utilizadas en la práctica clínica en la evaluación de la neumonía adquirida en la comunidad son el Índice de la Gravedad de la Neumonía y el CURB-65, ambos con un buen desempeño en predecir la mortalidad a 30 días.
- La identificación precoz del patógeno causante de la neumonía grave adquirida en la comunidad es un importante paso en el diagnóstico etiológico, puesto que permite una mejor adecuación de la terapia antimicrobiana y da lugar a un mejor resultado clínico. No obstante, los métodos tradicionales utilizados en el diagnóstico microbiológico solo consiguen identificar a los patógenos entre el 30 y 40% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad.
- Se aguarda la realización de nuevos ensayos clínicos que incluyan pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, que realicen análisis de superioridad, en vez de estudios de no inferioridad de los nuevos antibióticos, de evaluación de casos adversos a largo plazo.

Society), publicadas en el 2007 [9] y actualizadas por las mismas sociedades en 2019 [10]. La etiología microbiana de la neumonía grave adquirida en la comunidad no siempre es evidente en la práctica clínica, y los distintos estudios muestran resultados variables. El *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más comúnmente asociado a la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. La implementación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido identificar la implicación de los virus respiratorios en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente el influenza virus y el rinovirus [4] y, más recientemente, la implicación pandémica del virus SARS-CoV-2 (COVID-19) como causa de neumonía grave adquirida en la comunidad [11]. En pacientes con factores de riesgo se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad causada por un grupo de bacterias multirresistentes a los antimicrobianos, y que recientemente se las nombró con el acrónimo PES (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasas de amplio espectro y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) [12].

Esta revisión narrativa tiene el objetivo de explorar el conocimiento actual relacionado con la definición, epidemiología, criterios diagnósticos, etiología microbiana, tratamiento y prevención de la neumonía grave adquirida en la comunidad en individuos adultos inmunocompetentes. Su finalidad es evidenciar la importancia del diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado de las formas graves de neumonía adquirida en la comunidad y mejorar los resultados clínicos de esta afección.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica mediante una búsqueda en la base de datos MEDLINE/PubMed, para el período comprendido entre 2017 y 2022, utilizando los siguientes términos: "*pneumonia*", "*severe community-acquired pneumonia*" y "*community-acquired pneumonia*". Se dio prioridad a las publicaciones de guías internacionales, artículos de revisión narrativa, revisiones sistemáticas y metanálisis, en inglés. Los resúmenes de los artículos debían contener informaciones sobre los siguientes parámetros: epidemiología, factores de

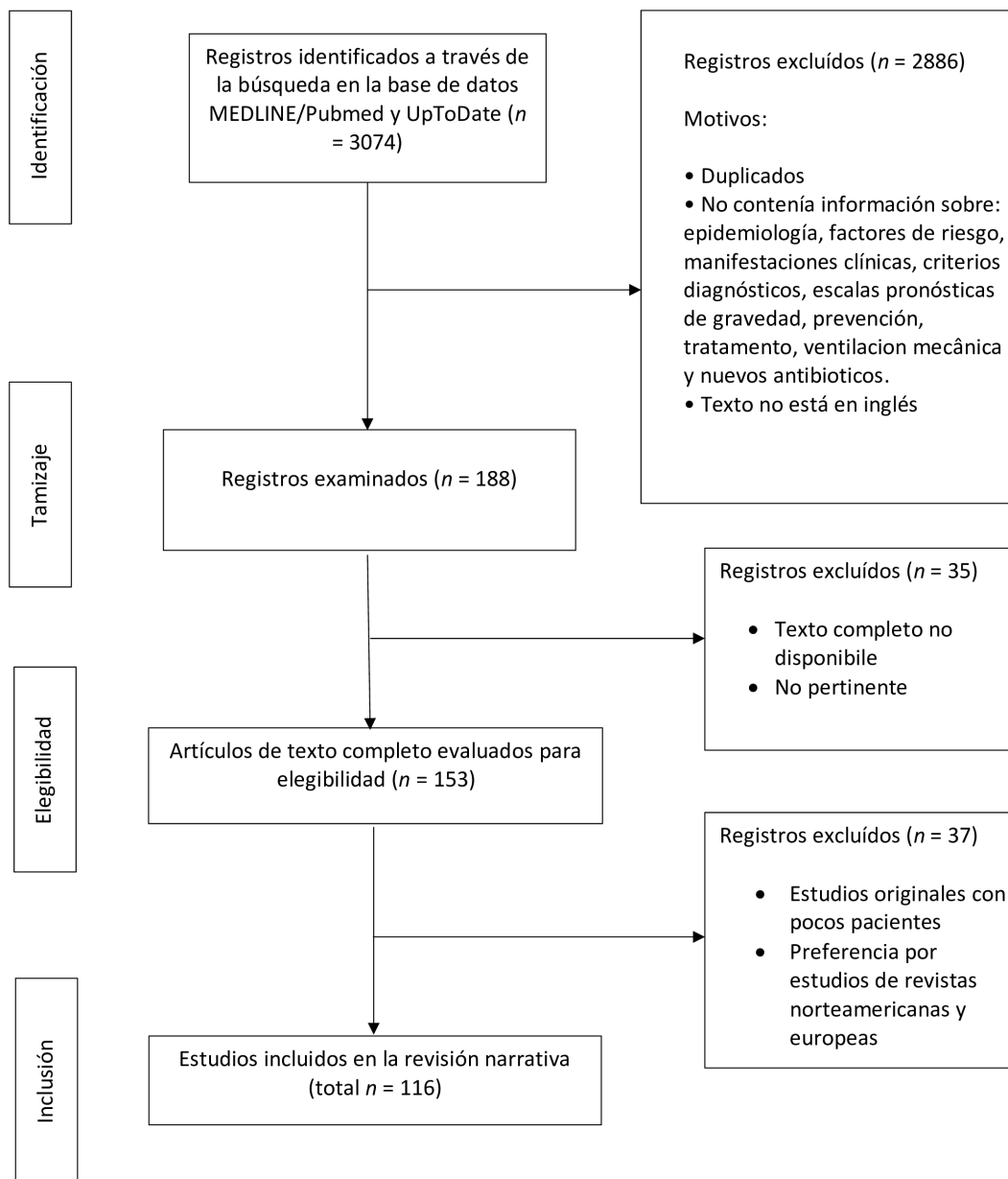
riesgo, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos y escalas pronósticas de gravedad, prevención y tratamiento. Solo se seleccionaron los artículos con acceso al texto completo. También se realizó una búsqueda en la base de datos UpToDate® utilizando el término "*community-acquired pneumonia*" (Figura 1).

Definición y epidemiología

La neumonía adquirida en la comunidad es una infección aguda que afecta a las unidades alveolares del parénquima pulmonar, con síntomas que se inician en la comunidad o incluso en las primeras 48 horas de hospitalización [13]. Puede presentarse con formas leves, caracterizadas por fiebre y tos productiva, y formas graves. La neumonía grave adquirida en la comunidad es frecuentemente una enfermedad multisistémica que puede evolucionar con fallo multiorgánico. Según los criterios de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y de la Sociedad Torácica Americana (IDSA/ATS), publicados en 2007 [9], la neumonía grave adquirida en la comunidad requiere la presencia de uno o más criterios mayores (ventilación mecánica invasiva o choque séptico con necesidad de vasopresor) o al menos tres de nueve criterios menores: frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 respiraciones por minuto, relación entre presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno inferior a 250 milímetros de mercurio, infiltrado pulmonar multipolar, confusión/desorientación, nitrógeno ureico en sangre mayor o igual a 20 microgramos por decilitro, leucocitos inferior a 4000 células por milímetro cúbico, plaquetas inferior a 100 000 células por milímetro cúbico, temperatura corporal inferior a 36 grados Celsius, hipotensión arterial con necesidad de reanimación con fluidos.

La incidencia de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad varía considerablemente según la localización geográfica analizada, la metodología del estudio epidemiológico, la definición de caso utilizada y las características de la población estudiada. Recientemente, dos estudios estimaron la incidencia de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad en los Estados Unidos [4,14]. Griffon *et al* identificaron una incidencia anual de hospitalizaciones por neumonía

Figura 1. Identificación y selección de los artículos.



Fuente: elaborada por los autores.

adquirida en la comunidad, por cada 1000 adultos, de 1,2 entre 65 y 74 años; de 2,39 entre 75 y 84 años; y de 4,39 para los individuos con edad mayor o igual a 85 años en el periodo de 2007 a 2009 [14] Asimismo, observaron una mayor incidencia de enfermedad grave en edades más avanzadas. También en un estudio portugués, realizado en el periodo de 2000 a 2009, Froes *et al* reportaron una tasa de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad de 3,61 por 1000 individuos adultos, con una importante elevación de 13,3 por 1000, en el rango de edad mayor o igual a 65 años. Los autores también observaron que en el periodo de 2000 a 2009, la tasa anual de

hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad por cada 1000 individuos aumentó 28,2% [15].

En Brasil, la neumonía adquirida en la comunidad es la principal causa de hospitalización en el Sistema Único de Salud. En el año 2017 ocurrieron 598 688 hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad [16].

Entre los factores de riesgo relacionados con una mayor mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad se encuentran: edad avanzada (mayor a 65 años), presencia de enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, asma, cardiopatías crónicas, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus), sepsis, choque

séptico, antibioticoterapia inadecuada, necesidad de ventilación mecánica e hipoalbuminemia [9].

Por su parte, Restrepo *et al* observaron que el retraso en el inicio de los antimicrobianos apropiados y/o la demora en la admisión en la unidad de cuidados intensivos, se asociaban con pronósticos desfavorables en la evolución de los pacientes internados por neumonía grave adquirida en la comunidad [17].

Asimismo, la presencia de tabaquismo activo aumenta significativamente el riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, principalmente cuando se vincula a la existencia de inmunodeficiencia [18].

Escalas pronósticas de gravedad

La identificación precoz de los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad se considera una etapa fundamental en la evaluación inicial de los enfermos y muy necesaria para la definición del tratamiento clínico más rápido y apropiado, además de evitar retrasos en el traslado del paciente a la unidad de cuidados intensivos y, por lo tanto, minimizar los resultados desfavorables relacionados con la gravedad de la enfermedad [19,20].

Se han validado múltiples escalas pronósticas de gravedad, que se utilizan en la evaluación clínica inicial y que ayudan a decidir si tratar la neumonía adquirida en la comunidad en el ámbito ambulatorio o en el hospitalario. Sin embargo, la mayoría aún falla en predecir la necesidad de admisión en la unidad de cuidados intensivos [21]. La identificación del entorno más apropiado para el tratamiento clínico del paciente con neumonía grave adquirida en la comunidad es una importante variable que debe evaluarse mediante escalas pronósticas de gravedad. Estudios clínicos identificaron que el tiempo de hospitalización y la mortalidad intrahospitalaria fueron mayores en los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad y que, inadvertidamente, iniciaron el tratamiento en una unidad de hospitalización no destinada a pacientes graves, siendo posteriormente trasladados a la unidad de cuidados intensivos, en comparación con los que fueron apropiadamente trasladados de la sala de urgencias a la unidad de cuidados intensivos [17,22].

Las escalas pronósticas de gravedad más utilizadas en la práctica clínica para la evaluación de la neumonía adquirida en la comunidad son el Índice de Gravedad de la Neumonía (PSI) y el CURB-65 (acrónimo en inglés para confusión: calificación menor a 8 en la prueba mental abreviada; urea: mayor a 43 miligramos por decilitro o nitrógeno ureico en sangre mayor a 7 millimol; respiración: frecuencia mayor a 30 respiraciones por minuto; presión sanguínea: sistólica menor a 90 milímetros de mercurio o diastólica menor o igual a 60 milímetros de mercurio; y edad igual o superior a 65 años). Ambas herramientas funcionan bien para predecir la mortalidad a 30 días, pero son poco útiles para identificar la neumonía grave adquirida en la comunidad que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos [23]. Sobre esto, Torres *et al* identificaron que los predicadores de mortalidad en la neumonía adquirida en la

comunidad están muy influidos por la edad del paciente y muy poco por la presencia de insuficiencia respiratoria y otras disfunciones orgánicas, que suelen conducir a la necesidad de cuidados intensivos [22].

Se han propuesto otras escalas pronósticas como IDSA/ATS 2007, criterios menores de la IDSA/ATS simplificados, SMART-COP (presión sanguínea sistólica inferior a 90 milímetros de mercurio; afectación multilobar; albúmina menor a 3,5 gramos por decilitro; frecuencia respiratoria ajustada por la edad; taquicardia menor o igual a 125; confusión; oxigenación ajustada por edad; pH menor a 7,35), SCAP (*Severe Community Acquired Pneumonia*), y más dirigidas a identificar la existencia de disfunciones orgánicas en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Los criterios clínicos y laboratoriales de IDSA/ATS 2007 son los más pragmáticos y sólidos para identificar a los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad y que necesitan de terapia intensiva [22] (Tabla 1).

Recientemente se ha demostrado que los criterios diagnósticos de Sepsis-3, representados por el q-SOFA (frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 incursiones respiratorias por minuto, estado mental alterado y presión arterial sistólica menor o igual a 100 milímetros de mercurio), también pueden auxiliar en la identificación de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave atendidos en urgencias. Con todo, la utilización de instrumentos específicos de la enfermedad (Índice de Gravedad de la Neumonía y CURB-65) ha evidenciado un mejor poder discriminatorio en predecir el riesgo de muerte [24].

Diagnostico microbiológico

La identificación precoz del patógeno causante de la neumonía grave adquirida en la comunidad es un importante paso en el diagnóstico etiológico, puesto que permite una mejor adecuación de la terapia antimicrobiana y da lugar a un mejor resultado clínico. Sin embargo, los métodos tradicionales utilizados en el diagnóstico microbiológico solo son capaces de identificar a los patógenos entre el 30 y 40% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad [4,25]. Cillóniz *et al*, demostraron que los hemocultivos presentan una baja sensibilidad diagnóstica, con una tasa de detección bacteriana estimada entre el 5 y el 15%. Cuando son positivos presentan un importante valor clínico, ya que ayudan a dirigir la terapia antimicrobiana. La presencia de un menor tiempo en la posibilidad de hemocultivos (inferior a 10 horas) se considera un factor de riesgo independiente para la necesidad de ventilación mecánica invasiva, mayor tiempo de permanencia hospitalaria, mayor mortalidad intrahospitalaria y mayor mortalidad a 30 días [26]. Pese a que las técnicas de diagnóstico molecular basadas en la PCR han mejorado las tasas de diagnóstico para algunos virus y bacterias más comúnmente relacionados con la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad [27,28]; el valor diagnóstico de estas técnicas sigue restringido a un bajo número de agentes microbianos [29]. Recientemente, la técnica de secuenciamiento metagenómico de próxima

Tabla 1. Escala pronóstica de neumonía comunitaria y sus particularidades.

Escala	Variables	Comentarios
IDSA/ATS 2007	Mayor: Necesidad de ventilación mecánica o vasopresor Menor: Frecuencia respiratoria ≥ 30 IRPM, PaO ₂ /FiO ₂ < 250, infiltrado multilobular, confusión mental, urea ≥ 50 mg/dl, leucopenia (<4000 cels/mm ³), trombocitopenia (< 100 000 cels/mm ³), hipotermia (< 36°C), presión arterial sistólica < 90 mmHg)	Los criterios menores evidencian buen poder discriminatorio para la mortalidad o la internación en la unidad de terapia intensiva. Algunos criterios como hipoxemia, confusión e hipotensión arterial son más discriminatorios que otros, pero sin embargo reciben el mismo número de puntos.
IDSA/ATS 2007 simplificado	Frecuencia respiratoria ≥ 30 IRPM, PaO ₂ /FiO ₂ < 250, infiltrado multilobular, confusión/desorientación, urea ≥ 50 mg/dl, presión arterial sistólica < 90 mmHg	Es una versión simplificada de la anterior con las variables más frecuentes y con mayor poder discriminatorio.
SMART-COP	Frecuencia respiratoria ≥ 30 IRPM, PaO ₂ /FiO ₂ < 250, infiltrado multilobular, confusión/desorientación, urea ≥ 50 mg/dl, presión arterial sistólica < 90 mmHg	Similar a los criterios menores de la IDSA/ATS, sin embargo, el sistema de puntaje valora más variables con mayor poder discriminatorio. El cálculo es más complejo que los criterios de la IDSA/ATS.
CURB-65	Confusión mental; uremia; frecuencia respiratoria ≥ 30 IRPM; presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg; edad ≥ 65 años.	Es el más simple y excelente predictor de mortalidad. Puede predecir la admisión en UCI y no debe ser utilizado con este objetivo.
PSI	Múltiples componentes que incluyen la edad, el género, comorbilidades, hallazgos de examen físico, laboratoriales y radiológicos.	Excelente predictor de mortalidad en 30 días. Puede predecir la admisión en UCI y no debe ser utilizado con esta finalidad.
SCAP	pH arterial <7,3, presión arterial sistólica < 90 mmHg, Frecuencia respiratoria ≥ 30 IRPM, estado mental alterado, urea ≥ 50 mg/dl, PaO ₂ < 54 mmHg o PaO ₂ /FiO ₂ < 250, edad ≥ 80 años, consolidación pulmonar bilateral o multilobular.	Variables semejantes a las de IDSA/ATS y SMART-COP.

UCI: unidad de cuidados intensivos. IDSA/ATS: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América/Sociedad Torácica Americana. SCAP: *Severe Community Acquired Pneumonia*. PaO₂/FiO₂: relación entre presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio. PSI: Índice de gravedad de neumonía. SMART-COP: presión sanguínea sistólica inferior a 90 milímetros de mercurio; afectación multilobar; albúmina menor a 3,5 gramos por decilitro; frecuencia respiratoria ajustada por la edad; taquicardia menor o igual a 125; confusión; oxigenación ajustada por la edad; pH menor a 7,35. IRPM: incursión respiratoria por minuto.
Fuente: elaborada por los autores.

generación se ha convertido en una potente y prometedora herramienta diagnóstica en la identificación de microorganismos responsables de la etiología de enfermedades infecciosas, cuyos resultados no se ven afectados por el uso previo de antibioterapia. Se han publicado estudios científicos sobre la utilización de secuenciamiento metagenómico de próxima generación en material obtenido de lavado broncoalveolar, en la identificación del microorganismo causante de la neumonía grave adquirida en la comunidad [30,31]. La implementación de estas nuevas técnicas diagnósticas en la práctica clínica es parcialmente difícil; en parte debido a su elevado coste y en parte, por la falta de estandarización de estas pruebas. Otro factor a tener en cuenta es el carácter altamente sensible de estas técnicas, que dificulta en algunos casos la diferenciación entre colonización e infección [21].

En la publicación de 2019, la IDSA/ATS a través de la guía para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, sugirió que el diagnóstico etiológico debe obtenerse mediante técnicas de tinción utilizando la técnica de Gram y cultivos de muestras obtenidas de las vías respiratorias inferiores, hemocultivos, investigación de la presencia de antígenos urinarios para *Legionella* y neumococo.

También sugiere pruebas virales para influenza y coronavirus, en pacientes adultos que requieran tratamiento en un ambiente hospitalario y clasificados con neumonía grave adquirida en la comunidad [32], o con factores de riesgo de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) o *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2).

El *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el patógeno bacteriano más común en la neumonía grave adquirida en la comunidad, independientemente de la edad o las comorbilidades [9]. Aunque se ha observado un aumento de la incidencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a los antimicrobianos, Gattarello *et al* reportaron una disminución de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de neumonía neumocócica grave adquirida en la comunidad, posiblemente debido al inicio precoz de los antimicrobianos y a la terapia combinada [33]. Por otro lado, en un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes diagnosticados de neumonía grave adquirida en comunidad Valles *et al* identificaron al *Streptococcus pneumoniae* como el patógeno más frecuente, con una incidencia total del 41,6% y superior al 80% cuando se consideraran conjuntamente todas las causas de

Tabla 2. Factores de riesgo para infección.

Factores de riesgo individuales para infección por SAMR o <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Infección previa por SAMR y/o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Hospitalización y antibioticoterapia parenteral en los últimos 90 días.

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
Fuente: elaborada por los autores.

bacteriemia [34]. Otros patógenos implicados en la etiología de la neumonía grave adquirida en la comunidad son los virus (influenza y sus serotipos, virus sincitial respiratorio, SARS-CoV-2, MERS-CoV, rinovirus humano), las bacterias atípicas (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (incluido *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), enterobacterias gramnegativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*) y más raramente, bacterias anaeróbicas.

La utilización de nuevas técnicas de diagnóstico molecular ha permitido detectar la presencia de partículas virales en muestras de material obtenidas de las vías aéreas de pacientes con neumonía e identificar una mayor incidencia de virus en la etiología de la neumonía grave adquirida en la comunidad [4,35,36]. Más recientemente, el virus SARS-CoV-2 originado en Wuhan, China, en 2019 (COVID-19), ha sido identificado como causa de neumonía grave adquirida en la comunidad y ha generado rápidamente una pandemia mundial por sus elevadas tasas de transmisibilidad. Pese a que las infecciones virales respiratorias sean consideradas una de las principales causas de neumonía grave adquirida en la comunidad, Qhah *et al* observaron que entre los pacientes con coinfección bacteriana había un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria [37]. Varios mecanismos virales, como la rotura de la pared epitelial bronquial, la regulación positiva de las proteínas de adhesión celular o la desregulación del sistema inmunológico, pueden facilitar la infección bacteriana concomitante [38]. Este sinergismo puede explicar el peor pronóstico de los pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad causada por coinfección vírico-bacteriana, principalmente entre virus influenza y *Streptococcus pneumoniae* [39]. Los patógenos atípicos más frecuentemente asociados como causantes de la neumonía grave adquirida en la comunidad son *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*; la prevalencia de *Chlamydia pneumoniae* como causa de neumonía grave adquirida en la comunidad es inferior al 1%, según estudios recientes [40,41]. Mientras que el *Mycoplasma pneumoniae* produce, en la mayor parte de las veces, una enfermedad leve y autolimitada. En cambio, la *Legionella pneumophila* puede ser causa de la neumonía grave adquirida en la comunidad [42,43]. Para que un patógeno atípico sea identificado como causante de la neumonía adquirida en la comunidad, es necesario que el paciente presente un cultivo positivo, una reacción en cadena de la polimerasa positiva o detección de antígeno urinario para *Legionella pneumophila* o incluso, frotis orofaríngeo positivo

para *Mycoplasma pneumoniae*, en ausencia de identificación de otro agente bacteriano [44].

Las *Pseudomonas aeruginosa*, las enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro amplio y el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina forman otro importante grupo de patógenos causantes de la neumonía grave adquirida en la comunidad. Este grupo bacteriano es responsable por aproximadamente el 6% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, admitidos para recibir tratamiento en ambiente intrahospitalario [12]. Los factores de riesgo de patógenos de tipo enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro amplio positivos y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, incluyen pacientes con uso previo de antimicrobianos parenterales en los últimos 180 días, baja funcionalidad (índice funcional de Barthel inferior a 50), hospitalización previa por un tiempo superior a 48 horas en los últimos 90 días, necesidad de hemodiálisis e inmunosupresión [45].

TRATAMIENTO

De acuerdo a las guías IDSA/ATS para el manejo clínico de las reacciones de neumonía adquirida en la comunidad en individuos adultos inmunocompetentes, publicadas en 2019, la terapia antimicrobiana de elección dependerá del lugar donde se vaya a realizar el tratamiento, ya sea en el ambiente intrahospitalario o ambulatorio [32]. La terapia antimicrobiana empírica debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de neumonía grave adquirida en la comunidad y se basa en los siguientes criterios: análisis de la microbiología local, patógeno más probable, presencia de comorbilidades y/o existencia de factores de riesgo de patógenos resistentes a los antimicrobianos [46].

Una vez que se diagnostique la neumonía grave adquirida en la comunidad y sean colectadas las muestras para cultivos, los antimicrobianos deben iniciarse de inmediato con el objetivo de reducir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico con una disminución de la mortalidad intrahospitalaria. La guía de la Sociedad Torácica Americana para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, recomienda que el antibiótico sea administrado en las primeras cuatro horas luego del diagnóstico [47]. Vale resaltar que, en publicación de 2019 la IDSA/ATS ha recomendado el abandono del término "neumonía asociada a la asistencia sanitaria", utilizado en la publicación de 2007 [9]. El objetivo de este cambio de nominación es el evitar la utilización excesiva de terapia empírica basada en antimicrobianos de amplio espectro, puesto que los estudios clínicos no evidenciaron un aumento

de la incidencia de bacterias resistentes a los antibióticos en esta población [48,49]. En relación a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la terapia antimicrobiana en pacientes graves, las concentraciones orgánicas de los antibióticos presentan oscilaciones tanto en el plasma como en el líquido extracelular, especialmente en condiciones clínicas concomitantes como la lesión renal aguda y en el estado circulatorio hiperdinámico presente en pacientes sépticos, lo que puede comprometer la eficacia del fármaco.

Durante la decisión para el uso del antimicrobiano más apropiado para el tratamiento grave por reacción en cadena de la polimerasa grave, todos los pacientes deberán ser evaluados para detectar la presencia de factores de riesgo de bacterias resistentes a los antibióticos. Actualmente, los factores de riesgo individuales más importantes para la infección respiratoria por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* son el aislamiento previo de estos microorganismos mediante cultivos, especialmente del tracto respiratorio, la hospitalización previa durante más de 48 horas en los últimos 90 días, y la exposición a antibioticoterapia endovenosa previa [50–52]. Se sabe que hasta el momento no existe ningún sistema de puntuación con una buena probabilidad posterior a la prueba que pueda ser utilizado en la práctica clínica para la identificación de pacientes con riesgo de infección respiratoria por bacterias multirresistentes [32].

Las guías IDSA/ATS [32], recomiendan que el enfermo con neumonía grave adquirida en la comunidad, admitido en la unidad de cuidados intensivos y sin factores de riesgo de bacterias resistentes a los antimicrobianos, sea tratado con doble terapia, o sea, betalactámico asociado con macrólido o quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino). Los estudios demuestran que la asociación terapéutica entre betalactámico y un macrólido presenta un beneficio en la disminución de la mortalidad [53–56]. En esta línea, tres teorías pueden explicar este hecho: mejor cobertura para patógenos atípicos, incluida la *Legionella*; supresión de la producción de endotoxinas (como la neumolisina) por el *Streptococcus pneumoniae* [57]; y efecto inmunomodulador en el organismo del paciente.

Por otro lado, en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad y con factores de riesgo de infección por bacterias multirresistentes, las guías IDSA/ATS 2019 [32], recomiendan la terapia empírica de acuerdo al microorganismo sospechoso. Si es *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, vancomicina (15 miligramos por kilogramo cada 12 horas, con ajustes según nivel sérico o mediciones de concentración de acuerdo al parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos) o linezolid (600 miligramos cada 12 horas). Si es *Pseudomonas aeruginosa*: piperacilina/tazobactam (4,5 gramos cada 6 horas), cefepima (2 gramos cada 8 horas), ceftazidima (2 gramos cada 8 horas) o meropenem (1 gramo cada 8 horas).

Se reconoce que la etiología vírica es una causa frecuente de neumonía grave adquirida en la comunidad y, en muchos pacientes se observa la presencia de coinfección viral y

bacteriana [21]. Las guías de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* (IDSA/ATS) recomiendan la utilización de tratamiento anti-influenza (oseltamivir) en todos los pacientes con infección grave documentada por el virus influenza, independientemente de la duración de los síntomas [32]; aunque se reconoce que el mayor beneficio del antiviral se produce en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas o de la hospitalización [58]. Adicionalmente, los estudios clínicos demuestran que es beneficioso iniciar el tratamiento antiviral hasta 4 o 5 días luego del inicio de los síntomas [59,60]. Asimismo, debido a la elevada incidencia de coinfección viral y bacteriana, se recomienda la asociación de antibioticoterapia, especialmente para cubrir *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. No obstante, se debe realizar la desescalada antibiótica en caso de que no haya evidencia clínica o laboratorial de coinfección bacteriana y el paciente presente estabilidad clínica después de 48 a 72 horas de tratamiento [32].

Además de eso, en pacientes con COVID-19, se observa con cierta frecuencia la neumonía bacteriana [61,62]. La mayoría de los enfermos con infiltrado pulmonar han evidenciado en pruebas de diagnóstico por imagen que deben recibir antibioticoterapia, y esta debe ser discontinuada basándose en la evaluación clínica y en el nivel sérico de biomarcadores como la procalcitonina [63,64]. También en pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso del antiviral remdesivir mostró algún beneficio, particularmente cuando se ha iniciado precozmente en el transcurso de la enfermedad [65]. El estudio ACT-1 [66] ha demostrado que el remdesivir fue superior al placebo en la reducción del tiempo de recuperación en adultos hospitalizados, mientras que el estudio SOLIDARITY [67] no evidenció ningún beneficio en la reducción de la mortalidad. Actualmente, el remdesivir es recomendado en pacientes con COVID-19 grave que necesitan de oxigenoterapia, excluyendo la ventilación mecánica y el soporte respiratorio extracorpóreo [68].

CORTICOSTEROIDES

Independientemente del patógeno asociado, la infección de las vías aéreas inferiores está asociada a una importante respuesta inflamatoria local, y en algunos casos sistémica, mediada por citoquinas inflamatorias, lo que resulta en la alteración de la permeabilidad capilar en la membrana alveolar y a la salida del contenido inflamatorio hacia los alvéolos, siendo este el mecanismo responsable de la gravedad de la enfermedad respiratoria [69]. Los corticoides tienen como principal mecanismo de acción la supresión de la expresión de los genes relacionados con la producción de proteínas proinflamatorias de la respuesta inmunológica, lo que explica su efecto predominantemente antiinflamatorio [70]. Debido a sus efectos inmunomoduladores, los corticoides son frecuentemente utilizados como terapia adjunta en el tratamiento de la neumonía grave adquirida en la comunidad [71]. Sin embargo, su eficacia y seguridad siguen siendo cuestionable [72].

En los últimos años se han publicado diversas revisiones sistemáticas y metanálisis que exploran la eficacia de la corticoterapia en el tratamiento de la neumonía grave adquirida en la comunidad. En 2017, Cochrane publicó un metanálisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados, con 2264 pacientes y que ha evidenciado una reducción de la mortalidad y morbilidad en adultos diagnosticados de neumonía grave adquirida en la comunidad [73]. Más recientemente, otro metanálisis ha mostrado diferentes resultados, dependiendo del tipo de corticoide utilizado, siendo que la terapia con prednisona y metilprednisona tuvo un impacto en la reducción de la mortalidad de los pacientes, lo que no fue observado en la utilización de hidrocortisona. Los autores también observaron que el tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos fue significativamente menor en el grupo de pacientes que utilizó corticoides en comparación con el grupo control, habiendo también una tendencia a la reducción de la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes del grupo de intervención [72]. Ya Meduri *et al*, mediante el estudio ESCAPE (ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo), en el que participaron 584 pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos por neumonía grave adquirida en la comunidad, cuyo grupo de intervención recibió metilprednisona durante 20 días: 40 miligramos al día durante 7 días, 20 miligramos al día durante los siguientes 7 días, 12 miligramos al día durante 3 días y, finalmente, 4 miligramos al día en los últimos 3 días, observaron que no hubo reducción significativa de la mortalidad a los 60 días, en comparación con el grupo de control [74].

Recientemente, PF Dequien *et al* a través del estudio CAPE COD Trial (ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo), en el que fueron evaluados 800 pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, han demostrado que el uso de hidrocortisona a dosis de 200 miligramos al día, en comparación con el placebo, disminuyó la mortalidad a los 28 días, y se asoció a una disminución de la necesidad de vasopresores y ventilación mecánica [75].

Actualmente, las guías recomiendan que no se utilicen corticoides en el tratamiento de la neumonía grave adquirida en la comunidad por virus influenza. Sin embargo, mencionan que puede ser importante en el tratamiento de la neumonía bacteriana grave, especialmente en casos de choque séptico o en casos de neumonía adquirida en la comunidad por neumococos, y en la neumonía neumocócica asociada a meningitis [32].

Por otra parte, varios estudios clínicos sugieren que el uso de corticoides como terapia adjunta en el tratamiento de enfermos con neumonía grave por influenza, puede estar asociado a una mayor tasa de mortalidad, además de estar relacionado con un incremento en el número de días dependientes de ventilación mecánica, del tiempo de hospitalización y el aumento en la tasa de infecciones secundarias, posiblemente como resultado de la inmunosupresión concomitante [76–78].

A diferencia de la neumonía grave adquirida en la comunidad por influenza, los pacientes con COVID-19 grave, es decir, los que evolucionan con insuficiencia respiratoria y necesidad de oxigenoterapia no invasiva o ventilación mecánica invasiva; presentan una mejor sobrevida a los 28 días cuando son tratados con corticoides [79]. Lo mismo se evidenció en los pacientes con síndrome de estrés respiratorio agudo moderado o grave por COVID-19 y necesidad de ventilación mecánica invasiva, en quienes el uso de corticoides en dosis más elevadas estuvo asociado a un aumento en el número de días vivo y libre de ventilación mecánica a los 28 días [75,80]. Este beneficio del uso de corticoides en COVID-19 se vio reforzado posteriormente por un metanálisis que incluyó siete estudios aleatorizados controlados que incluyeron un total de 1703 pacientes críticos con COVID-19 de 12 países diferentes, en los que se evidenció una disminución de la mortalidad por todas las causas a los 28 días [81].

BIOMARCADORES

Los biomarcadores son sustancias que se miden objetivamente que pueden utilizarse como indicadores de un proceso fisiológico, o patológico, de una respuesta a una intervención terapéutica o de la progresión de una enfermedad [82]. Los biomarcadores de infección deben poseer características que faciliten el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento clínico [83]. En la neumonía, diversos estudios han evaluado el papel de los biomarcadores en el diagnóstico, la etiología, la estratificación del riesgo, la gravedad de la enfermedad, así como el inicio, la duración y la interrupción de la terapia antimicrobiana [84]. Los biomarcadores inflamatorios más estudiados y utilizados en la práctica clínica son la proteína C reactiva y la procalcitonina [85].

La proteína C reactiva es una importante proteína de fase aguda producida por los macrófagos en respuesta a cualquier tipo de inflamación, incluidas las infecciones bacterianas y virales. Es detectada en la sangre entre 4 y 6 horas después de la agresión aguda, con un máximo de concentración entre 36 y 48 horas. Pese a esto, la proteína C reactiva tiene una baja especificidad en el diagnóstico de neumonías, pudiendo estar elevada en otras condiciones inflamatorias, como la neoplasia, las enfermedades autoinmunes y los procesos inflamatorios agudos no infecciosos, como en el trauma [86].

La procalcitonina es un péptido precursor de la hormona calcitonina, producido en la glándula tiroidea y se encuentra elevada durante la evolución de enfermedades infecciosas e inflamatorias, primariamente como un reactante de fase aguda producido por el hígado. En individuos saludables, la concentración de procalcitonina es extremadamente baja (inferior a 0,1 nanogramo por mililitro). Sin embargo, sus niveles son elevados en infecciones bacterianas [86]. En individuos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, la procalcitonina se ha estado estudiando con el objetivo de utilizarla como una herramienta que puede ayudar a reducir la duración de la terapia antimicrobiana. Diversos estudios vienen utilizando la

medición seriada de la procalcitonina como parámetro para la creación de algoritmos clínicos que permitan determinar con seguridad la interrupción del tratamiento antibiótico [87–89].

Así, por ejemplo, Salluh *et al*, propusieron un algoritmo en el que la antibioticoterapia se inicia con un tiempo de duración predeterminado. Posteriormente, se utiliza la medición seriada de la procalcitonina en asociación con la evolución clínica del paciente con neumonía adquirida en la comunidad para determinar el momento de discontinuación del antimicrobiano de forma segura [90].

Nuevos antibióticos

En las últimas décadas, se vienen realizando muchos esfuerzos en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos para el tratamiento de la neumonía grave adquirida en la comunidad bacteriana (Tabla 3). No obstante, estos nuevos antibióticos son frecuentemente dirigidos al tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes.

La mayoría de los ensayos clínicos fueron realizados en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, de tipo bacteriana y sin criterios de gravedad; en los que se excluyó a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave y necesidad de hospitalización en unidad de cuidados intensivos [91–98]. Las recomendaciones para el uso de estos nuevos fármacos en el grupo de enfermos con neumonía adquirida en la comunidad grave son extrapolaciones de estudios clínicos donde estos pacientes no estaban debidamente representados. Por lo tanto, se aguarda la realización de nuevos ensayos clínicos con inclusión de pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, que realicen análisis de superioridad, en vez de estudios de no inferioridad de los nuevos antibióticos, además de la evaluación de casos adversos a largo plazo [99].

Pese a que el *Streptococcus pneumoniae* es el principal patógeno responsable de la neumonía grave adquirida en la comunidad, en las últimas décadas ha crecido el interés por el papel de las bacterias gramnegativas en este tipo de neumonía, especialmente en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y en aquellos con uso previo de antimicrobianos [100].

El incremento en la resistencia bacteriana es un factor limitante en el tratamiento de neumonías causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes, dificultando la antibioticoterapia eficaz y haciendo de esta condición una preocupación global en salud pública. Además, ello desencadena un aumento en los costes sanitarios, en el tiempo de hospitalización y en la mortalidad [101].

Por este motivo, diversos nuevos antimicrobianos vienen siendo desarrollados orientados a aumentar las posibilidades terapéuticas contra gérmenes que pueden presentar diferentes mecanismos de resistencia ante los antimicrobianos comúnmente utilizados. Un ejemplo es el ceftobiprol, una cefalosporina de quinta generación con actividad frente a bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa*, débil actividad

contra bacterias productoras de β -lactamasas do tipo AmpC, y ninguna actividad frente a *enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido, productoras de carbapenemasas y de metalo- β -lactamasas. Además, no presenta actividad contra *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*. El ceftobiprol también presenta una actividad significativa contra gérmenes grampositivos, como, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [102].

Por otra parte, el ceftolozane-tazobactam es una combinación de la cefalosporina modificada ceftolozane con el inhibidor de β -lactamasa tazobactam. El ceftolozane presenta estabilidad ante diferentes mecanismos de resistencia de las bacterias gramnegativas como las productoras de β -lactamasas de tipo AmpC y las bombas de eflujo, además de ser el β -lactámico con mayor actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* incluidas las cepas multirresistentes. La combinación ceftolozane-tazobactam muestra actividad frente a *enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido. Sin embargo, no presenta actividad ante gramnegativas productoras de carbapenemasas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Esta combinación también carece de efecto contra *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* [103].

Ya la ceftazidima-avibactam es una combinación formada por una cefalosporina de tercera generación y un inhibidor de β -lactamasa no β -lactámico. El avibactam protege a la ceftazidima de la hidrólisis causada por diferentes clases de β -lactamasas, como las β -lactamasas de tipo A (enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro amplio y *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas), de tipo C (productoras de β -lactamasas de tipo AmpC) y de tipo D (OXA-48). Con todo, presenta una baja actividad contra β -lactamasas de tipo B, *Acinetobacter baumannii*, bacterias gramnegativas anaerobias y cocos grampositivos. La ceftazidima-avibactam también es activa contra las *enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenémicos, donde se ha demostrado que el 80% de las cepas aisladas demuestran susceptibilidad *in vitro*. Al rededor del 90% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas presentan susceptibilidad a la ceftazidima-avibactam; así como cerca de dos tercios de las cepas no susceptibles a la ceftazidima y tres cuartas partes de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenemes son susceptibles a esta combinación [104,105].

El cefiderocol es una nueva cefalosporina modificada con una cadena lateral de catecol que forma un complejo quelado con hierro. El cefiderocol inhibe la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas de unión a la penicilina, frenando así la síntesis de peptidoglucano. Este nuevo tipo de cefalosporina mantiene su misma actividad en presencia de β -lactamasas de tipo A, B, C y D. En más de 28 000 cepas de bacterias gramnegativas aisladas se encontró más del 99% de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Citrobacter spp* y *Serratia spp*) susceptibles al cefiderocol. De la misma forma, se encontró susceptibilidad *in vitro* por parte de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* [106,107].

Tabla 3. Evaluación de las nuevas drogas antibióticas en NAC.

Droga	Clase	Espectro	Característica especial
Ceftaroline	Cefalosporina de quinta generación	Grampositivos incluyendo <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i> . <i>Enterobacteriaceae</i> (no productoras de β -lactamasa de espectro amplio, carbapenemasas o productoras de AmpC)	SAMR, <i>Streptococcus pneumoniae</i> multirresistente; <i>Staphylococcus</i> resistentes a glicopéptidos, linezolid y daptomicina. Ceftarolina no es activa contra bacilos gramnegativos no fermentadores.
Ceftobiprol	Cefalosporina de quinta generación	Gramnegativos, incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>enterobacteriaceae</i> (ESBL negativo) con la ventaja de cubrir bacterias grampositivas (SAMR, <i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-resistente, <i>E. faecalis</i> ampicilino-sensible). La actividad sobre otros importantes patógenos (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> y <i>Bacteroides spp.</i>) es limitada.	
Omadaciclina	Tetraciclina	Actividad de amplio-espectro contra aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos, además de bacterias atípicas	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente (SAMR), <i>Streptococcus pneumoniae</i> multirresistente y <i>Enterococcus vancomicina</i> -resistente.
Lefamunina	Pleuromutilina	Organismos grampositivos y atípicos relacionados con la CAP bacteriana (por ejemplo, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> y <i>Chlamydia pneumoniae</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> (SAMR, cepas intermedias y heterogéneas de vancomicina) y <i>Enterococcus</i> resistentes a vancomicina.
Solitromicina	Fluorocétido (macrólido)	Grampositivos, gramnegativos y atípicos que causan neumonía.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (especialmente cepas resistentes a microbios, fluoroquinolonas y penicilinas), <i>Haemophilus influenzae</i> , y patógenos atípicos causantes de neumonía.

NAC: neumonía grave adquirida en la comunidad. SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. CAP: *community-acquired pneumonia*. ESBL: enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro amplio.

Fuente: elaborada por los autores.

SOPORTE VENTILATORIO

El aspecto principal en el tratamiento no farmacológico del paciente con neumonía grave adquirida en la comunidad consiste en el soporte respiratorio, que varía desde la oxigenoterapia convencional, la ventilación mecánica no invasiva, la oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo, hasta la ventilación mecánica invasiva.

La ventilación mecánica no invasiva y la cánula nasal de alto flujo son dos métodos de asistencia respiratoria que disminuyen el trabajo respiratorio. Estos procedimientos proporcionan una mejor oxigenación, con el objetivo de evitar entubación y disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Según la bibliografía disponible hasta la fecha, la decisión entre usar ventilación mecánica no invasiva o cánula nasal de alto flujo sigue siendo incierta.

En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía, el uso de ventilación mecánica no invasiva mediante *Helmet* podría disminuir la necesidad de entubación endotraqueal en comparación con la oxigenoterapia convencional con mascarilla Venturi [108]. Un metanálisis de tres ensayos clínicos aleatorizados con 151 pacientes demostró que el uso de ventilación mecánica no invasiva en neumonía puede disminuir la necesidad de entubación endotraqueal, la mortalidad en terapia intensiva y el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos [109]. En el grupo de inmunodeprimidos,

si bien la ventilación mecánica no invasiva pudo reducir la necesidad de entubación endotraqueal en pacientes con fiebre, infiltrado pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica [110], el uso precoz de esta modalidad de soporte ventilatorio no invasivo, es decir, con menos de 72 horas después del inicio del fallo respiratorio; no fue capaz de disminuir la mortalidad a los 28 días de seguimiento en este mismo grupo de pacientes, en comparación con la oxigenoterapia convencional [111].

A pesar de que la oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo permite la administración de altas concentraciones de oxígeno y, debido al elevado flujo también permite alcanzar bajos niveles de presión positiva al final de la espiración, el principal estudio que comparó la oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo, la oxigenoterapia convencional y ventilación mecánica no invasiva no demostró diferencia en la tasa de entubación endotraqueal a los 28 días en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Es importante resaltar que este mismo estudio encontró una menor mortalidad a los 90 días en el grupo de pacientes sometidos a oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo [112].

Tanto la oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo como la ventilación mecánica no invasiva son métodos de asistencia respiratoria ampliamente disponibles y, por lo tanto, están indicados en casos de neumonía adquirida en la comunidad con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda en el lugar

de la oxigenoterapia convencional con el objetivo de evitar la entubación endotraqueal, cuando no hay necesidad de entubación inmediata [113]. Hasta el momento, no se dispone en la literatura de una comparación entre ventilación mecánica no invasiva y cánula nasal de alto flujo en la neumonía adquirida en la comunidad.

La ventilación mecánica invasiva puede ser necesaria en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. La entubación endotraqueal tardía de los enfermos con neumonía grave y fallo respiratorio agudo puede llevar a un incremento en la mortalidad [114]. En casos de neumonía adquirida en la comunidad con síndrome de estrés respiratorio agudo grave, se recomienda encarecidamente el uso de parámetros de ventilación mecánica protectora, es decir, con volúmenes corrientes bajos (de 4 a 8 mililitros por kilogramo) [115]. En pacientes con neumonía de menor gravedad, la estrategia protectora puede disminuir el riesgo de evolución a lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica [116].

CONCLUSIÓN

La morbimortalidad de la neumonía grave adquirida en la comunidad grave aún es elevada, principalmente entre ancianos, los portadores de enfermedades crónicas y los pacientes inmunodeprimidos. Es muy importante la adopción de medidas preventivas, como aumentar la tasa de vacunación de la población adulta y promover la cesación del consumo de tabaco. Las escalas pronósticas de gravedad pueden auxiliar en el diagnóstico de los casos más graves de neumonía adquirida en la comunidad. De esta forma, es posible ayudar en la definición de la pauta de tratamiento a seguir, ya sea en ambulatorio, hospitalario o en la unidad de cuidados intensivos. El inicio precoz del tratamiento antimicrobiano, especialmente en los casos más graves, es fundamental para mejorar la sobrevida y disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con la neumonía adquirida en la comunidad. Aunque diversos estudios muestran un beneficio en el uso de corticoides en el tratamiento de la neumonía grave, su uso sigue siendo controvertido, especialmente en los casos más leves y en algunas neumonías virales. El incremento de la incidencia de patógenos multirresistentes, así como el aumento de la edad poblacional con el coincidente crecimiento de la prevalencia de comorbilidades, son desafíos cada vez más presentes en la práctica clínica. Se necesitan nuevos estudios para evaluar la eficacia y eficiencia de los nuevos antimicrobianos en la neumonía adquirida en la comunidad causada por bacterias multirresistentes.

Autoría PGOS: ha contribuido a la concepción y el diseño del trabajo, así como a la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos. LACBF: hizo una revisión crítica del trabajo para comprobar su contenido intelectual. IFP: hizo una revisión crítica del trabajo para comprobar su contenido intelectual. VVS: realizó aportes sustanciales a la concepción y diseño del trabajo. ATM: aprobó la versión a ser publicada. LSM: realizó aportes sustanciales a la concepción y diseño del trabajo.

Conflictos de intereses Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento Los autores no han recibido ninguna apoyo financiero.

Idioma del envío Español.

Origen y revisión por pares No solicitado. Con revisión por pares externa, con cuatro pares revisores a doble ciego.

REFERENCIAS

1. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7: 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396: 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
3. Sinapidis D, Kosmas V, Vittoros V, Koutelidakis IM, Pantazi A, Stefos A, et al. Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection. *BMC Infect Dis*. 2018;18: 242. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3156-z>
4. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373: 415–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>
5. Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24: 531–539. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000550>
6. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacaín R, et al. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2016;11: e0145929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145929>
7. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2: S1. <https://doi.org/10.1186/cc4927>
8. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196: 1287–1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2262OC>
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2: S27–72. <https://doi.org/10.1086/511159>
10. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower

- respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17: 1133–1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323: 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
 12. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12: 153–60. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-305OC>
 13. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371: 1619–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>
 14. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369: 155–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209165>
 15. Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J*. 2013;41: 1141–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00216711>
 16. Morbidade Hospitalar do SUS - por local de residência - Brasil. Website Ministério da Saúde do Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. 2018
 17. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137: 552–7. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1547>
 18. Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31: 33–47. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1272-4>
 19. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellin G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2: S1. <https://doi.org/10.1186/cc4927>
 20. Phua J, Ngering WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;36: 826–33. <https://doi.org/10.1183/09031936.00154209>
 21. Cillóniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021;375. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065871>
 22. Torres A, Chalmers JD, Dela Cruz CS, Dominedò C, Kollef M, Martin-Loeches I, et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. *Intensive Care Med*. 2019;45: 159–171. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05519-y>
 23. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37: 1409–20. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2261-x>
 24. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196: 1287–1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2262OC>
 25. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67: 11–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.03.003>
 26. Cillóniz C, Ceccato A, de la Calle C, Gabarrús A, Garcia-Vidal C, Almela M, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcomes and severity in adults with bacteremic pneumococcal pneumonia. *PLoS One*. 2017;12: e0182436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182436>
 27. Maartens G, Griesel R, Dube F, Nicol M, Mendelson M. Etiology of Pulmonary Infections in Human Immunodeficiency Virus-infected Inpatients Using Sputum Multiplex Real-time Polymerase Chain Reaction. *Clin Infect Dis*. 2020;70: 1147–1152. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz332>
 28. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62: 817–823. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1214>
 29. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2019;68: 1482–1493. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy723>
 30. Simner PJ, Miller S, Carroll KC. Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2018;66: 778–788. <https://doi.org/10.1093/cid/cix881>
 31. Miao Q, Ma Y, Wang Q, Pan J, Zhang Y, Jin W, et al. Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-generation Sequencing When Applied to Clinical Practice. *Clin Infect Dis*. 2018;67: S231–S240. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy693>
 32. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200: e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>

33. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J, Vallés J, Vidaur L, Zaragoza R, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest*. 2014;146: 22–31. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1531>
34. Vallés J, Diaz E, Martín-Loeches I, Bacelar N, Saludes P, Lema J, et al. Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Med Intensiva*. 2016;40: 238–45. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.07.005>
35. Kuypers J. Impact of Rapid Molecular Detection of Respiratory Viruses on Clinical Outcomes and Patient Management. *J Clin Microbiol*. 2019;57. <https://doi.org/10.1128/JCM.01890-18>
36. Zhou F, Wang Y, Liu Y, Liu X, Gu L, Zhang X, et al. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network. *Eur Respir J*. 2019;54. <https://doi.org/10.1183/13993003.02406-2018>
37. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18: 451. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3366-4>
38. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog*. 2013;9: e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>
39. Lim YK, Kweon OJ, Kim HR, Kim T-H, Lee M-K. Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94: 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.014>
40. Senn L, Jaton K, Fitting J-W, Greub G. Does respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae still exist? *Clin Infect Dis*. 2011;53: 847–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cir515>
41. Wellinghausen N, Straube E, Freidank H, von Baum H, Marre R, Essig A. Low prevalence of Chlamydia pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia. *Int J Med Microbiol*. 2006;296: 485–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2006.05.003>
42. von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Lück C, Ewig S. Mycoplasma pneumoniae pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis*. 2009;9. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-62>
43. Allgaier J, Lagu T, Haessler S, Imrey PB, Deshpande A, Guo N, et al. Risk Factors, Management, and Outcomes of Legionella Pneumonia in a Large, Nationally Representative Sample. *Chest*. 2021;159: 1782–1792. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.013>
44. Chauffard A, Bridevaux P-O, Carballo S, Prendki V, Reny J-L, Stirnemann J, et al. Accuracy of a score predicting the presence of an atypical pathogen in hospitalized patients with moderately severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2022;22: 424. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07423-1>
45. Maruyama T, Fujisawa T, Ishida T, Ito A, Oyamada Y, Fujimoto K, et al. A Therapeutic Strategy for All Pneumonia Patients: A 3-Year Prospective Multicenter Cohort Study Using Risk Factors for Multidrug-resistant Pathogens to Select Initial Empiric Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019;68: 1080–1088. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy631>
46. Sucher A, Knutsen S, Falor C, Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community-Acquired Pneumonia. *US Pharm*. 2020;45: 16–20.
47. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3: iii1–55. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
48. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, Mecham I, Dean NC. Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *Eur Respir J*. 2019;54. <https://doi.org/10.1183/13993003.00057-2019>
49. Ewig S, Kolditz M, Pletz MW, Chalmers J. Healthcare-associated pneumonia: is there any reason to continue to utilize this label in 2019? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25: 1173–1179. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.022>
50. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: moving beyond the HCAP model. *Respir Med*. 2015;109: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.017>
51. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, et al. Global initiative for meticillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 1364–1376. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30267-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30267-5)
52. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.01190-2017>
53. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170: 440–4. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1578OC>
54. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, Gupta R, Smith RP. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51: 3977–82. <https://doi.org/10.1128/AAC.00006-07>
55. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest*. 2007;131: 466–73. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1426>

56. Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest*. 2005;128: 940–6. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.940>
57. Anderson R, Steel HC, Cockeran R, Smith AM, von Gottberg A, de Gouveia L, et al. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59: 224–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl479>
58. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis*. 2010;50: 1498–504. <https://doi.org/10.1086/652446>
59. Lee N, Choi KW, Chan PKS, Hui DSC, Lui GCY, Wong BCK, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65: 510–5. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.130799>
60. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012;55: 1198–204. <https://doi.org/10.1093/cid/cis636>
61. Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16: e0251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
62. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia (Nathan)*. 2021;13: 5. <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>
63. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020;20: e47. <https://doi.org/10.7861/clinmed.Let.20.3.3>
64. Drewett GP, Smibert OC, Holmes NE, Trubiano JA. The use of procalcitonin as an antimicrobial stewardship tool and a predictor of disease severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43: 542–543. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.28>
65. National Institutes of Health. Covid-19 treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
66. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383: 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
67. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384: 497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
68. Infection Diseases Society of America. In: Remdesivir [Internet]. <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/remdesivir3>
69. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122: 2731–40. <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
70. Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases. *Pharmacol Ther*. 2010;125: 286–327. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.11.003>
71. Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37: 2867–74. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b02dbb>
72. Huang J, Guo J, Li H, Huang W, Zhang T. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98: e14636. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014636>
73. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12: CD007720. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720.pub3>
74. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48: 1009–1023. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06684-3>
75. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023;388: 1931–1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215145>
76. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3: CD010406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010406.pub2>
77. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Díaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44: 1470–1482. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5332-4>
78. Cao B, Gao H, Zhou B, Deng X, Hu C, Deng C, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med*. 2016;44: e318–28. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001616>
79. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384: 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
80. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute

- Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324: 1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
81. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324: 1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
 82. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69: 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
 83. Ranzani OT, Coelho L, Torres A. Biomarkers in community-acquired pneumonia: can we do better by using them correctly? *J Bras Pneumol*. 2019;45: e20190189. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190189>
 84. Sungurlu S, Balk RA. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018;39: 691–701. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.07.004>
 85. Sibila O, Restrepo MI. Biomarkers in community-acquired pneumonia: still searching for the one. *Eur Respir J*. 2019;53. <https://doi.org/10.1183/13993003.02469-2018>
 86. Khan F, Owens MB, Restrepo M, Povoia P, Martin-Loeches I. Tools for outcome prediction in patients with community acquired pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10: 201–211. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1268051>
 87. Akagi T, Nagata N, Wakamatsu K, Harada T, Miyazaki H, Takeda S, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation Might Shorten the Duration of Antibiotic Treatment Without Increasing Pneumonia Recurrence. *Am J Med Sci*. 2019;358: 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.04.005>
 88. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174: 84–93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1922OC>
 89. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302: 1059–66. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1297>
 90. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23: 391–397. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000442>
 91. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, Madej A, et al. Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380: 517–527. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800201>
 92. Horcajada JP, Salata RA, Álvarez-Sala R, Nitu FM, Lawrence L, Quintas M, et al. A Phase 3 Study to Compare Delafloxacin With Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia (DEFINE-CABP). *Open Forum Infect Dis*. 2020;7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz514>
 93. File TM Jr, Rewerska B, Vucinic-Mihailovic V, Gonong JRV, Das AF, Keedy K, et al. SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;63: 1007–1016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw490>
 94. Barrera CM, Mykietiuik A, Metev H, Nitu MF, Karimjee N, Doreski PA, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 421–30. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00017-7)
 95. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 3: iii33–44. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr097>
 96. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39: 240–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005>
 97. File TM, Goldberg L, Das A, Sweeney C, Saviski J, Gelone SP, et al. Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69: 1856–1867. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz090>
 98. Alexander E, Goldberg L, Das AF, Moran GJ, Sandrock C, Gasink LB, et al. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322: 1661–1671. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15468>
 99. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020;37: 1302–1318. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7>
 100. Bassetti M, Magnè F, Giacobbe DR, Bini L, Vena A. New antibiotics for Gram-negative pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2022;31. <https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2022>
 101. Assefa M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. *Pneumonia (Nathan)*. 2022;14. <https://doi.org/10.1186/s41479-022-00096-z>

102. Méndez R, Latorre A, González-Jiménez P. Ceftobiprole medocartil. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35 Suppl 1: 25–27. <https://doi.org/10.37201/req/s01.05.2022>
103. Candel FJ, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Matesanz M. Ceftolozane-tazobactam in nosocomial pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35 Suppl 1: 35–39. <https://seq.es/revista-de-la-seq/2022/april-2022-vol-35suppl-1-1-122> <https://doi.org/10.37201/req/s01.08.2022>
104. Nichols WW, de Jonge BLM, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahm DF. *In Vitro* Susceptibility of Global Surveillance Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014) . *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60: 4743–4749. <https://doi.org/10.1128/AAC.00220-16>
105. Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Hackel M, et al. Global dissemination of blaKPC into bacterial species beyond *Klebsiella pneumoniae* and *in vitro* susceptibility to ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4490–4500.
106. Yamano Y. *In Vitro* Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019;69: S544–S551. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz827>
107. Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, Rhoads DD, Hujer KM, Hujer AM, et al. ARGONAUT-I: Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria, Including Carbapenem-Resistant Nonfermenters and *Enterobacteriaceae* with Defined Extended-Spectrum β -Lactamases and Carbapenemases . *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63: e01801–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01801-18>
108. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med.* 2014;40: 942–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3325-5>
109. Zhang Y, Fang C, Dong BR, Wu T, Deng JL. Oxygen therapy for pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3: CD006607. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006607.pub4>
110. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344: 481–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440703>
111. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314: 1711–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12402>
112. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372: 2185–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>
113. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev.* 2022;31. <https://doi.org/10.1183/16000617.0123-2022>
114. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38: 458–66. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2475-6>
115. Grasselli G, Zampieri FG, Cecconi M, et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med.* 2023; 49(7): 727-759.
116. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005;31: 922–6. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2625-1>

Community-acquired pneumonia: Epidemiology, diagnosis, prognostic severity scales, and new therapeutic options

ABSTRACT

This narrative review article explores the current scientific knowledge on the definition, epidemiology, diagnostic criteria, microbiology, treatment, and prevention of severe community-acquired pneumonia (SCAP) in immunocompetent adults. At present, despite major scientific advances in diagnostic evaluation, clinical management, antimicrobial therapy, and prevention, severe community-acquired pneumonia remains a major cause of morbidity and mortality, as well as having a major economic impact in terms of increased healthcare expenditure worldwide. This pathology is considered one of the leading causes of sepsis/septic shock, with an extremely high overall mortality rate, which justifies all the effort in early diagnosis, proper management, and prompt initiation of antimicrobial therapy. Including biomarkers (isolated or in combination) associated with applying diagnostic criteria and prognostic severity scales in clinical practice helps identify patients with severe community-acquired pneumonia, defines immediate admission to the intensive care unit, and, thus, minimizes the adverse outcomes of this serious pathology.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.