



Juan González del Castillo¹
Agustín Julián Jiménez²
Francisco Javier Candel³

Neumonía comunitaria: selección del tratamiento empírico y terapia secuencial. Implicaciones del SARS-CoV-2

¹Servicio de Urgencias. IdISSC. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

²Servicio de Urgencias. Universidad de Castilla La Mancha. Hospital Universitario de Toledo, España.

³Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Coordinación de Trasplantes. IdISSC e IML. Hospital Clínico San Carlos.

Article history

Received: 14 October 2021; Accepted: 22 October 2021; Published: 29 October 2021

RESUMEN

La neumonía es una causa importante de mortalidad global en los países desarrollados. La adecuación del tratamiento antibiótico es fundamental para la buena evolución de los pacientes. A la hora de seleccionar el antimicrobiano se debe considerar la gravedad del paciente, las características de los antibióticos y el perfil del paciente a tratar. Las recomendaciones para la selección del tratamiento antibiótico pueden diferir entre el paciente que requiere ingreso y el que puede ser tratado de forma ambulatoria. Los betalactámicos, las fluoroquinolonas y los macrólidos son los antimicrobianos más utilizados en esta última circunstancia. Sin embargo, no todos son iguales en términos de eficacia, seguridad e impacto ecológico. La presente revisión ahonda en los aspectos mencionados para mejorar la toma de decisiones y ofrece recomendaciones concretas para la selección del tratamiento antibiótico. Igualmente, recoge recomendaciones para la realización de terapia secuencial. Por último, se hace una breve reseña sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre esta patología.

Palabras clave: Neumonía adquirida en la comunidad, Terapia secuencial, Antibioterapia oral

Community-acquired pneumonia: selection of empirical treatment and sequential therapy. SARS-CoV-2 implications

ABSTRACT

Pneumonia is a major cause of global mortality in developed countries. The adequacy of the antibiotic treatment is essential for the good evolution of the patients. When selecting the antimicrobial, the severity of the patient, the characteristics of the antibiotics, and the profile of the patient to be treated should be considered. Recommendations for the selection of antibiotic treatment may differ between the patient who requires admission and the one who can be treated as outpatient. Beta-lactams, fluoroquinolones, and macrolides are the most widely used antimicrobials in this last circumstance. However, not all are the same in terms of efficacy, safety and ecological impact. This review delves into the aforementioned aspects to improve decision-making and offers concrete recommendations for the selection of antibiotic treatment. Likewise, it includes recommendations for performing sequential therapy. Finally, a brief review is made about the impact of SARS-CoV-2 infection on this pathology.

Keywords: Community-acquired pneumonia, Sequential therapy, Oral antibiotic therapy

INTRODUCCION

La neumonía es una causa importante de mortalidad global en los países desarrollados y la más frecuente de origen infeccioso, así como la primera causa de sepsis grave y shock séptico [1]. La incidencia de la neumonía se incrementa con la edad y se asocia a una elevada morbimortalidad y elevados costes sanitarios [2]. La valoración de los aspectos clínicos es clave para un correcto manejo inicial, la toma de decisiones clínicas y posterior planificación del plan de cuidados del anciano con neumonía. Se estima que la neumonía

Correspondencia:
Juan González del Castillo.
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín Lagos s/n
Madrid 28040
Tlf. 913303750 - Fax. 913303569
E-mail: jgonzalezcast@gmail.com

presenta una incidencia de 2-10 casos por 1.000 habitantes/año [1]. El riesgo se incrementa con el sexo, siendo más frecuentes en el varón, y dramáticamente con la edad [2]. Según los estudios europeos y norteamericanos alcanza una incidencia de 25-40 casos por 1.000 habitantes/año y un porcentaje mortalidad entre 7-35% en los pacientes de 65 años o más [3]. Esta vulnerabilidad incrementada con la edad es debida a las modificaciones fisiológicas de la respuesta inmunitaria que ocurren durante el envejecimiento y a una mayor carga de enfermedades crónicas asociadas que van siendo acumulativas con la edad [4,5].

La mortalidad global a 30 días es del 23% y al año del 28%, aunque depende de la edad y los factores de riesgo asociados, yendo del 1-2% en jóvenes sin comorbilidad hasta un 25-50% en los ancianos con un alto grado de comorbilidad y gravedad del episodio de neumonía [2]. La mortalidad a 30 días es tres veces mayor entre los mayores de 85 frente al grupo de pacientes entre 65-74 años [2]. Entre el 10% y el 20% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) [1]. La tasa de reingresos a 30 días es del 20% [6]. El coste del tratamiento está relacionado principalmente con la hospitalización del paciente, responsable del 80% de los recursos económicos destinados a esta patología [1].

A la hora de seleccionar nuestra prescripción debemos tener en cuenta fundamentalmente la etiología microbiana probable, la gravedad del paciente y las características de los posibles antibióticos a utilizar.

ETIOLOGÍA

El diagnóstico microbiológico es difícil de establecer incluso cuando se emplean métodos diagnósticos complejos e invasivos. La etiología suele ser monomicrobiana. De forma global, el agente más frecuente es *Streptococcus pneumoniae* (20-65%) [7], y siempre debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer la cobertura antibiótica. Con el paso de la edad, disminuye la frecuencia de microorganismos denominados clásicamente como "atípicos" (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*) y se incrementa la incidencia de neumonía por *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos [2]. En un menor porcentaje de los casos, puede aparecer los virus implicados (12-18%) y puede existir asociaciones de varios patógenos (8-14%) [7].

Se ha descrito que la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está condicionada por la comorbilidad, la situación funcional basal, la gravedad del episodio agudo, los tratamientos antimicrobianos recibidos, el contacto con el sistema hospitalario o el lugar de residencia. Por tanto, también se recomienda realizar una aproximación etiológica según los factores de riesgo para microorganismos resistentes y el nivel de gravedad [8].

En referencia a la etiología viral, el virus influenza y respiratorio sincitial son los que causan mayor morbimortalidad en el anciano, con frecuencia en el contexto de brotes epidémicos en pacientes institucionalizados, y puede causar tanto neumo-

nías primarias virales como por sobreinfección bacteriana por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *H. influenzae*. Otros virus respiratorios, como parainfluenza, metapneumovirus, adenovirus, coronavirus y rinovirus son causa de infección respiratoria menos grave en el adulto inmunocompetente.

La epidemia de gripe estacional ocurre todos los años durante el invierno. La población susceptible a la infección disminuye en otoño debido a las campañas de vacunación y más tarde en invierno debido a la adquisición de inmunidad por infección natural. Las medidas no farmacológicas puestas en marcha por la pandemia por SARS-CoV-2, como la distancia social o el uso de mascarilla, han conseguido reducir la incidencia de gripe en la temporada 2020-2021. El relajamiento en estas medidas puede dar lugar, desde el punto de vista teórico, a que la próxima epidemia de gripe ocurra antes y con una incidencia mayor debido a la existencia de un porcentaje mayor de población susceptible ya que el pasado invierno no hubo circulación del virus de la Influenza y, por tanto, no se desarrolló inmunidad por vía natural [9].

Tabla 1 Condiciones clínicas y epidemiológicas relacionadas con microorganismos específicos.

| Condición clínica o epidemiológica | Etiología |
|---|--|
| EPOC, tabaquismo | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> |
| Bronquiectasias, fibrosis quística | <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> |
| Intoxicación por alcohol | <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , anaerobios, <i>S. aureus</i> |
| Recluidos en prisión | <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i> |
| Contacto con aves y animales de granja | <i>Chlamydomphila psittaci</i> |
| Contacto con conejos | <i>Coxiella burnetii</i> |
| Contacto con murciélagos o área endémica | <i>Histoplasma capsulatum</i> |
| Epidemia de gripe | Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> |
| Boca séptica, aspiración | Polimicrobiana, anaerobios |
| Infección por VIH avanzada | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i> |
| Usuarios de drogas intravenosas | <i>S. aureus</i> , anaerobios |
| Tratamiento esteroideo | <i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>L. pneumophila</i> |
| Comorbilidades (diabetes, enfermedad hepática, insuficiencia renal) | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos |
| Uso reciente de antibióticos | <i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i> |
| Exposición a torres de refrigeración, aire acondicionado | <i>L. pneumophila</i> |
| Viaje al sudeste asiático | <i>B. pseudomallei</i> , gripe aviar |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Por otro último, debemos recordar que existen una serie de condicionantes clínico-epidemiológicos que predisponen a los pacientes a padecer NAC por determinados agentes (Tabla 1).

Las neumonías pueden clasificarse en función del agente etiológico (neumonía neumocócica, neumonía estafilocócica, etc...) siendo poco práctico desde el punto de vista clínico ya que el patógeno causal generalmente no se conoce en el momento del diagnóstico y el tratamiento debe establecerse de manera empírica. En la práctica clínica resulta más útil tener en consideración otros aspectos como la inmunocompetencia del huésped, el lugar de adquisición, la presencia de factores de riesgo para microorganismos resistentes y el nivel gravedad del episodio agudo.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

La valoración de la gravedad es un procedimiento fundamental para diseñar el plan de cuidados individualizado del paciente con neumonía. Se han descrito diversos factores relacionados con la mortalidad, que incluyen la edad, la comorbilidad, la etiología microbiana y el tratamiento antibiótico adecuado administrado precozmente.

En la primera valoración del paciente se realizará una estratificación inicial de la gravedad en función del nivel de consciencia, la situación respiratoria y hemodinámica, comprobando la presencia de signos clínicos de gravedad y aunarlo con la situación médica, funcional y/o cognitiva basal de cara a la toma de medidas con carácter inmediato. Las quejas inespecíficas o la atipicidad clínica puede conllevar el ser clasificados con un nivel menor de gravedad en el triaje y una valoración médica inicial inadecuada en el Servicio de Urgencias siendo una de las principales razones del retraso en la administración precoz del antibiótico [10,11]. Se sabe que consecuencia de las modificaciones fisiológicas asociadas a la edad, los ancianos tienen menos frecuentemente fiebre, taquicardia y/o elevación de los leucocitos en comparación con los más jóvenes. Estos cambios pueden dificultar el diagnóstico clínico de sepsis condicionando un manejo terapéutico precoz adecuado. Un estudio reciente ha mostrado que la no alteración de las constantes vitales, como la frecuencia cardíaca y la temperatura, en los ancianos con sospecha de infección en el triaje retrasa el tiempo de administración de antibiótico y la probabilidad de ingreso hospitalario y en cuidados intensivos [12-14]. Por tanto, es clave la medición de la frecuencia respiratoria y la valoración del nivel de consciencia en un paciente con sospecha de infección ya que puede ser el único signo inicial indicativo de gravedad.

Se han publicado una serie de escalas pronósticas a corto plazo que son de ayuda para la valoración de la gravedad y, por tanto, para la toma de decisión de ingreso hospitalario. El Pneumoniae Severity Index (PSI) y el CURB-65 son escalas de estratificación del riesgo que muestran una capacidad predictiva similar para la mortalidad a los 30 días. No obstante, ambas tienen ciertas limitaciones. El PSI otorga un peso excesivo a la edad, relativo a la hipoxemia y no tiene en cuenta otros

factores asociados a resultados adversos como son la EPOC, la situación funcional, los factores sociales, la correcta ingesta oral del enfermo o la capacidad para un buen cumplimiento terapéutico. El CURB-65 presenta la limitación de no incluir en la valoración la hipoxemia y la situación funcional. De hecho, ciertos estudios han sugerido la oxigenación como el mejor indicador pronóstico en los ancianos. Ninguna de estas dos escalas son útiles para valorar la necesidad de ingreso en UCI. De cara a introducir en la práctica clínica escalas pronósticas es fundamental realizar un adecuado análisis de cómo se han elaborado para ver si representan a la población que atendemos y se ha elaborado de forma adecuada desde el punto de vista metodológico [17, 18].

De cara a la ayuda en la toma de decisión clínica de ingreso en UCI, se han desarrollado otras escalas como la Severity Community Acquired Pneumonia (SCAP), SMART-COP o ATS/IDSA [19-21]. La SCAP es una escala que permite identificar pacientes que precisan vigilancia y tratamiento más agresivo y es muy útil para determinar la mortalidad hospitalaria y/o la necesidad de ventilación mecánica o soporte inotrópico. SMART-COP nos ayuda a la decisión de un tratamiento más agresivo, aunque sin predecir necesariamente el ingreso en UCI. La mayoría de las Sociedades Científicas recomiendan los criterios ATS/IDSA de ingreso en UCI.

Además de las escalas señaladas, que confieren una valoración puntual y estática de la NAC, existen otros factores independientes y dinámicos que influyen en el pronóstico del paciente relacionados con la propia infección y la respuesta inflamatoria sistémica. Entre ellos cabe destacar la estimación de la probabilidad de bacteriemia, la existencia de sepsis o shock séptico como estadios de un proceso dinámico y la inclusión de los biomarcadores para colaborar en la toma de decisiones.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Las tres claves, para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias, son: 1) la efectividad, con el objetivo de lograr la máxima erradicación microbiológica utilizando el antibiótico con el espectro más restringido posible a los microorganismos más habitualmente aislados en este tipo de infección; 2) la seguridad, minimizando la probabilidad de aparición de efectos adversos relacionados con el antibiótico, especialmente aquellos más graves y 3) la microbiota, procurando tener el menor impacto posible sobre ella, ya que la pérdida de su diversidad conduce a una mayor vulnerabilidad a la infección y a la selección de resistencias [22].

Efectividad. En el tratamiento de una enfermedad infecciosa debemos intentar conseguir la erradicación microbiológica, para lo cual lo más conveniente es utilizar los antibióticos más activos frente a los posibles patógenos causales y los que mejor cumplan los parámetros PK/PD.

En la actualidad, cefditoreno, amoxicilina-clavulánico, moxifloxacino y levofloxacino poseen el espectro y las características PK/PD más adecuadas para el tratamiento de la NAC. Cefditoreno puede ser altamente eficaz en el tratamiento de

las infecciones respiratorias, al presentar un espectro antimicrobiano más ajustado a las necesidades de este modelo de infección que otras alternativas terapéuticas habituales, como amoxicilina-clavulánico o levofloxacino, pero logrando la misma o mayor tasa de erradicación que los comparadores. Respecto al espectro, engloba a los patógenos más frecuentes en la infección respiratoria comunitaria, con la excepción de los microorganismos atípicos (*Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp.) [23-25].

La potencia de un antimicrobiano es el número de logaritmos de la microbiota bacteriana existente en el foco que el antibiótico es capaz de eliminar en un tiempo determinado. Se conviene en decir que un antibiótico es bactericida si su reducción bacteriana es de 10³ logaritmos en 24 horas, y bacteriostático si es menor. Es un error frecuente confundir la potencia con el espectro (abanico de familias de bacterias sobre los que el citado antibiótico es efectivo). Consecuencia de este error, que impacta netamente en el nicho ecológico seleccionando por presión farmacológica el número de cepas resistentes, es elegir el antibiótico con el espectro más amplio sin pensar ni en su potencia ni en el impacto de selección bacteriana que genera en el entorno. Cefditoreno presenta una mayor actividad intrínseca que otros betalactámicos frente a la mayoría de las cepas de neumococo, independientemente de que sean sensibles o resistentes a la penicilina. Su actividad frente a *S. pneumoniae* es superior a la del resto de las cefalosporinas orales (cefaclor, cefuroxima y cefixima), cefotaxima, ceftriaxona y levofloxacino [26]. La actividad de cefditoreno frente a *H. influenzae* es también superior a la del resto de betalactámicos orales, y equiparable a la de levofloxacino.

La actividad bactericida es especialmente importante en el caso de infecciones graves o en pacientes con acúmulo de comorbilidades, de manera que se alcance lo antes posible la estabilidad clínica, intentando evitar la descompensación de la patología de base del paciente.

Seguridad. Los efectos adversos más habituales de los antibióticos betalactámicos son los de tipo gastrointestinal,

apareciendo con mayor frecuencia con la ampicilina dentro de las penicilinas, pero destacando sobre todo con el ácido clavulánico, en especial cuando se administran a dosis superiores a los 250 mg, algo que ocurre con la presentación disponible actualmente de amoxicilina-clavulánico de 875mg/125mg/8h.

En términos de seguridad, es importante recordar los recientes informes de posicionamiento de la Food and Drug Administration (FDA) y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) respecto al uso de fluoroquinolonas. Aunque poco frecuentes, los diversos efectos adversos descritos con esta familia de antibiótico pueden ser graves y permanentes, lo que ha conducido a las agencias reguladoras a recomendar no utilizar fluoroquinolonas cuando se disponen de otras alternativas terapéuticas [27].

Impacto ecológico. Por último, analizamos el impacto ecológico de los diferentes antibióticos, estudiando la afectación al microbioma tanto dentro (diseminación de resistencias) como fuera del foco de infección (microbiota intestinal principalmente, pero también en otras localizaciones).

Esos efectos sobre la microbiota pueden mantenerse mucho tiempo después de terminar el tratamiento antimicrobiano, incluso después de un ciclo corto [28]. Hasta la recuperación de la situación de la microbiota previa a la administración del antibiótico existe un periodo de riesgo en que: 1) existe una mayor susceptibilidad a la infección y a la diarrea; 2) un incremento en el riesgo de infecciones víricas; 3) selección de cepas resistentes al antibiótico administrado; 4) aumento de la transferencia de genes de resistencia que pueden persistir en ausencia de presión selectiva, aumentando la prevalencia de la resistencia a antibióticos con disminución de la posibilidad de éxito de siguientes tratamientos y consecuentemente aumentando los costes del proceso; y 5) incremento del riesgo de infección por *Clostridioides difficile*.

Este periodo es distinto para cada clase de antibiótico pudiéndose entender que hay antibióticos más "ecológicos" que otros [28] (Figura 1). Las cefalosporinas orales tienen un menor

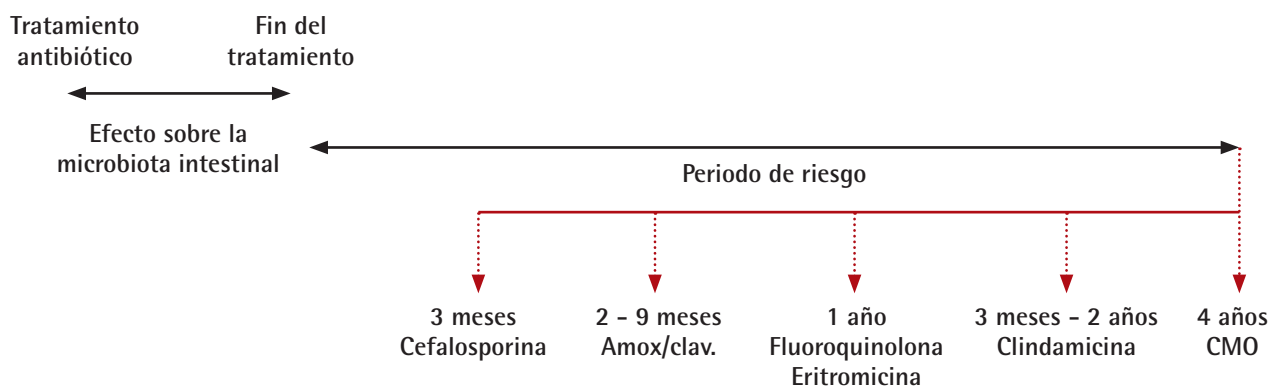


Figura 1 Impacto ecológico de los antibióticos sobre la microbiota.

Amox/clav: amoxicilina/clavulánico; CMO: claritromicina, metronidazol, omeprazol.

| Tabla 2 | Tratamiento antibiótico de la neumonía adquirida en la comunidad |
|---------|---|
| | TRATAMIENTO AMBULATORIO |
| | Cefditoreno (400mg/12h) o amoxicilina (1g/8h) o amoxicilina-clavulánico (875mg/125/8h) ± Azitromicina (500mg/24h 3-5 días) |
| | Alternativa ^a : Moxifloxacino (400mg/24h) o levofloxacino (500mg/12h, durante 24-72h, y posteriormente cada 24h) |
| | TRATAMIENTO HOSPITALIZADO |
| | Ceftriaxona iv (2g/24h) o amoxicilina-clavulánico iv (1-2g/8h) + Azitromicina iv (500mg/24h) |
| | Alternativa ^a : Moxifloxacino iv (400mg/24h) o levofloxacino iv (500mg/12h, durante 24-72h, y posteriormente cada 24h) |
| | TRATAMIENTO NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD GRAVE |
| | Ceftriaxona iv (2g/24 h) o cefotaxima iv (2g/6-8h) o amoxicilina-clavulánico iv (2g/8h) o ceftarolina (600mg/12h) + Azitromicina iv (500mg/24h) o moxifloxacino iv (400mg/24h) o levofloxacino iv (500mg/12h) ± Linezolid 600mg/12h ^b ± Oseltamivir 75mg/12h ^c |
| | TRATAMIENTO SOSPECHA DE PSEUDOMONAS |
| | Cefepima (2g/12h) o meropenem iv (1g/8h) o piperacilina-tazobactam iv (4/0,5g/6-8h) o ceftalozano-tazobactam (1-2g/0,5-1 cada 8h) o ceftazidima-avibactam (2g/0,5g/8h iv) + Levofloxacino iv (500mg/12h) o ciprofloxacino iv (400mg/8h) o tobramicina iv (6mg/Kg/24h) o amikacina iv (15mg/kg/24h) (plantear tratamiento nebulizado con aminoglucósidos o colistina) |
| | TRATAMIENTO SOSPECHA DE ASPIRACIÓN |
| | Ertapenem iv (1g/24h) o amoxicilina-clavulánico iv (2g/8h) |

^aFDA y EMA recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos

^bSi factores de riesgo de riesgo de *S. aureus*.

^cValorar en caso de epidemia gripal en la comunidad.

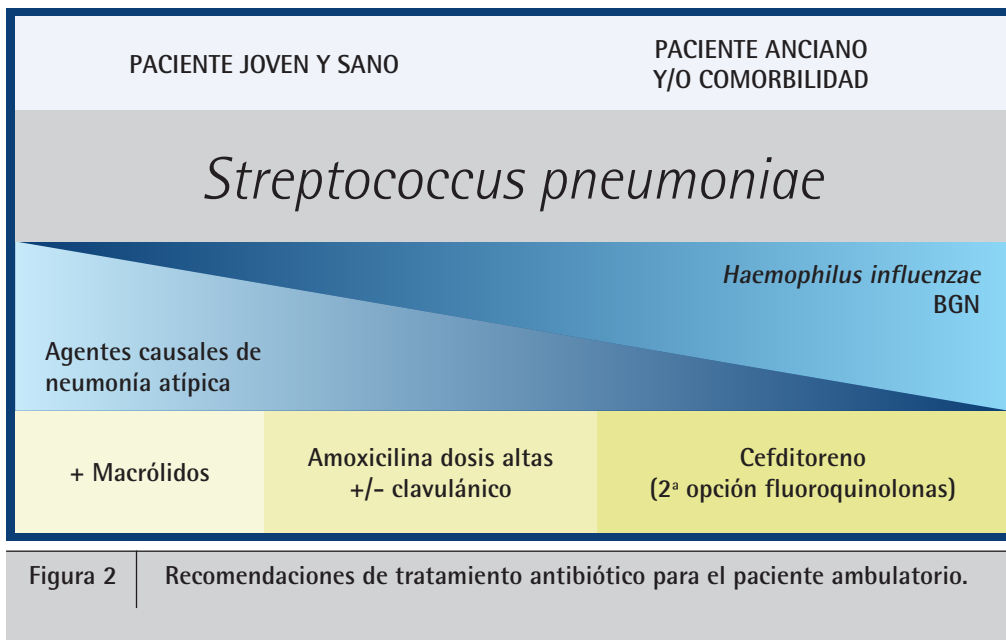
impacto ecológico que la amoxicilina-clavulánico o las fluoroquinolonas.

MANEJO TERAPÉUTICO

La dificultad en el diagnóstico etiológico hace que en la mayoría de las ocasiones se indique un tratamiento empírico. Las recomendaciones terapéuticas se establecen en general según clasificación del PSI o la CURB-65 y el destino del paciente decidido. Independientemente de la pauta y los antimicrobianos indicados, las primeras dosis adecuadas de antibiótico deberán administrarse siempre lo más precozmente posible en el propio SUH (de forma inmediata si existe sepsis o shock séptico), lo que disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad tanto en pacientes leves como en los que se presentan con

sepsis o con *shock* séptico [29,30]. El esquema terapéutico se resume en la Tabla 2.

Existe cierta controversia en relación al uso de terapia combinada en el paciente no grave. La SEPAR y el consenso GNAC realizado por varias sociedades coinciden en indicar la asociación de un betalactámico y un macrólido en lugar de la monoterapia [31, 32], tanto por las altas tasas de resistencia en nuestro país a los macrólidos, como por la prevalencia de bacterias atípicas y la mejor eficacia de esta asociación. Un metaanálisis destaca el escaso efecto beneficioso de los macrólidos en el tratamiento de los pacientes de menor gravedad. En el caso de la neumonía grave, el efecto del macrólido se ha mostrado beneficioso y el aspecto más debatido se centra en la duración necesaria cuando se utiliza en terapia combinada [22].



En el ámbito de la atención primaria, las recomendaciones de diferentes guías [32] abogan por el uso de terapia combinada solo cuando existen factores de riesgo para *L. pneumophila* [edad ≥ 65 años, sexo masculino, inmunosupresión, incluida la ocasionada por fármacos (corticoides, terapia anti-TNF-α, quimioterapia), la asociada al trasplante de órganos, tumores hematológicos (leucemia de células pilosas), comorbilidad crónica múltiple (enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia renal terminal), sobrecarga de hierro, tabaquismo de larga evolución y abuso crónico de alcohol] [33-35]. La sospecha aumenta en una neumonía de rápida evolución hacia la gravedad en personas con algunas de estas características, o con independencia de la gravedad una neumonía que aparece en el contexto de un brote epidemiológico de legionelosis y existe riesgo de explosión ambiental (torres de enfriamiento para aire acondicionado, sistemas de agua fría y caliente, humidificadores e instalaciones de hidromasaje) [33,34].

Tratamiento ambulatorio. El 65% de los pacientes que acude a Urgencias por una patología infecciosa es dado de alta sin necesidad de ingreso hospitalario [36]. A la hora de la selección del tratamiento antibiótico oral debemos realizar las mismas consideraciones planteadas previamente. Los criterios de selección deben basarse en la sospecha etiológica, las características particulares del paciente (edad, comorbilidad) y en las características del antibiótico: espectro antibacteriano, índice de resistencias, actividad frente al patógeno, parámetros PK/PD, biodisponibilidad oral y tolerabilidad oral, comodidad posológica, seguridad e interacciones farmacológicas (Figura 2). Las cefalosporinas orales presentan la ventaja de los escasos efectos secundarios, la comodidad posológica y la buena tolerancia oral, pero debemos tener presente que no todas las cefalosporinas orales son iguales. Es importante señalar

las características diferenciadoras entre cefixima y cefuroxima con cefditoreno, para entender por qué este último es la única cefalosporina oral recomendada en las principales guías nacionales para el tratamiento de las infecciones respiratorias. Cefixima, posee escasa actividad frente a microorganismos grampositivos, motivo por el cual no debe ser utilizada en el tratamiento empírico de procesos como la NAC o la exacerbación de la EPOC, en los que el neumococo es uno de los agentes etiológicos principales. En cuanto a cefuroxima, se plantea el problema de su limitado perfil PK/PD en la infección pulmonar por *S. pneumoniae* que conlleva problemas de difusión al foco pulmonar [37]. De hecho, ninguna de estas dos cefalosporinas tiene indicación en su ficha técnica para el tratamiento de la NAC en adultos.

Tratamiento concomitante. En conjunción al tratamiento antibiótico se deben llevar a cabo otras medidas terapéuticas como la oxigenación adecuada, que incluye la valoración inicial de ventilación mecánica no invasiva especialmente en paciente con insuficiencia respiratoria global, el balance hídrico y la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, el control glucémico, el manejo de las comorbilidades asociadas, el tratamiento de la desnutrición y la prevención de eventos tromboembólicos. Es muy importante la estimulación física y cognitiva de forma precoz en el paciente anciano. De hecho, se recomienda, incluso en el paciente ingresado, la movilización de forma precoz, a ser posible desde el primer día de ingreso, sentándolo un mínimo de 20 minutos fuera de la cama y aumentando posteriormente la movilización de forma progresiva [38-41].

Fallo terapéutico. El fracaso terapéutico se define como la ausencia de estabilidad clínica tras 3-4 días de tratamiento antibiótico o la aparición de deterioro clínico, insuficiencia res-

piratoria o shock séptico en las primeras 72 horas, y se asocia a un incremento de 5 veces en la mortalidad. Sin embargo, se puede tardar más tiempo en alcanzar la estabilidad clínica sin que esto implique un fracaso terapéutico en los ancianos con neumonía grave o presencia concomitante de EPOC grave o insuficiencia cardíaca descompensada.

Se han descrito como posibles causas de fracaso: las resistencias de los microorganismos al tratamiento antibiótico administrado, la implicación de patógenos no habituales en la etiología, la ausencia del control de la comorbilidad en el paciente o la existencia de un proceso concomitante no diagnosticado (embolia de pulmón, neoplasia de pulmón). Los factores de riesgo para que esta circunstancia concorra son la severidad inicial de la enfermedad, la presencia de comorbilidad significativa, la virulencia del microorganismo involucrado o la mala selección o dosificación del tratamiento antimicrobiano administrado.

En estas condiciones, se recomienda optar por un mejor control de la comorbilidad, consultar los estudios microbiológicos, evaluar la realización de nuevos estudios microbiológicos o la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas, solicitar nuevos estudios de imagen, evaluar la realización de estudios de inmunosupresión y considerar la ampliación del espectro antimicrobiano. Para ampliar el espectro antimicrobiano se debe reconsiderar los factores de riesgo que presente el paciente para patógenos no habituales o la posibilidad de infección por hongos, micobacterias, *Nocardia* spp. y otros patógenos no habituales. En pacientes con factores de riesgo de infección fúngica (EPOC grave, inmunodepresión grave, tratamiento con corticoides de larga evolución) y radiología compatible puede estar indicado el tratamiento empírico con voriconazol o anfotericina B liposomal [42]. De cara a la toma de decisiones siempre debe considerarse la situación basal funcional del paciente y su expectativa de supervivencia.

TERAPIA SECUENCIAL

La estabilización clínica se considera cuando se normalizan los signos vitales, el estado mental es normal o retorna a la condición basal y mejora el intercambio gaseoso disminuyendo los requerimientos de oxígeno. Los criterios que deben cumplir los pacientes para proceder al alta hospitalaria son: frecuencia cardíaca < 100 lpm, frecuencia respiratoria < 24 rpm, temperatura axilar < de 37,2°C, tensión arterial sistólica > de 90 mmHg, saturación de oxígeno > 90%, buen nivel de conciencia y tolerancia a la vía oral [43]. La mayoría de los pacientes con neumonía se suelen estabilizar clínicamente entre el tercer y cuarto día.

Tras alcanzar la estabilidad clínica se puede instaurar una terapia secuencial y, por tanto el cambio del antimicrobiano a la vía oral. Esto ha demostrado disminuir la estancia hospitalaria sin aumentar los riesgos para el enfermo [2]. La presencia de bacteriemia no parece ser un factor determinante para decidir prolongar el tratamiento antibiótico endovenoso una vez alcanzado los criterios de estabilidad.

Las ventajas de la instauración de la terapia secuencial son

la reducción de los costes del tratamiento antimicrobiano, la menor necesidad de accesorios y dispositivos para la preparación y administración del fármaco (agujas, equipos de infusión, jeringas, soluciones intravenosas, etc.), proporcionar al paciente mayor comodidad -movilidad e independencia-, la reducción de las complicaciones al disminuir la frecuencia de efectos adversos relacionados con la administración intravenosa, principalmente flebitis e infección nosocomial asociada a esta vía (bacteriemia secundaria, flebitis séptica), evitar la posibilidad de contraer cualquier tipo de infección nosocomial asociada a una larga hospitalización y la reducción de la estancia hospitalaria [44, 45].

Los objetivos de la terapia secuencial son reducir los riesgos y los costes inherentes a la administración parenteral de fármacos, mediante un procedimiento sistemático de intercambio a vía oral cuando las condiciones clínicas del paciente y la biodisponibilidad del fármaco lo permiten. La conversión del tratamiento parenteral a tratamiento oral debe realizarse lo antes posible, siempre que no se vea comprometida la respuesta terapéutica, y para ello, debe haberse producido una mejoría clínica inicial del paciente tratado. Al final del periodo de estado del proceso infeccioso tiene lugar la fase de estabilización clínica y éste será el momento óptimo para el inicio de la terapia secuencial sin riesgos para el paciente. No obstante, la decisión debe individualizarse y exige estabilidad hemodinámica, normalización o descenso de la temperatura, normalización o descenso de los marcadores de inflamación, tolerancia a la vía oral y que no exista compromiso en la absorción intestinal. Por último, debe existir un tratamiento oral adecuado al tipo de infección tratada.

Respecto a la selección del antimicrobiano adecuado, debe realizarse dependiendo de la posible etiología esperable (microorganismo causal), los patrones de sensibilidades y resistencias locales, las características PK/PD de cada familia y cada antibiótico, las situaciones epidemiológicas y las características particulares del paciente (edad, comorbilidad, contraindicaciones, historial alérgico, etc.).

Para que la terapia secuencial sea adecuada, conviene que los antibióticos orales sean de la misma familia que los endovenosos y, de hecho, la mayoría de los antibióticos usados en la NAC disponen de formulación intravenosa y oral (Tabla 3). En el caso de amoxicilina-clavulánico y fluoroquinolonas existen presentaciones del mismo antibiótico para ambas rutas.

Tabla 3

Tabla de equivalencias para la terapia secuencial el pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

| Tratamiento endovenoso | Tratamiento oral |
|-------------------------|-------------------------------------|
| Amoxicilina-clavulánico | Amoxicilina-clavulánico/Cefditoreno |
| Fluoroquinolona | Fluoroquinolona |
| Macrólidos | Macrólidos |
| Cefalosporinas | Cefditoreno |

No obstante, en el caso de la amoxicilina-clavulánico hay que considerar que el paso de una posología intravenosa a la formulación oral disponible (875 mg/125mg) implica un descenso de la dosis de amoxicilina, que quedaría dentro de la ventana de selección de resistencias y un incremento de clavulánico, por lo que puede ser también adecuado el realizar la terapia secuencial con cefditoreno. En el caso de las cefalosporinas intravenosas de 3ª generación, la terapia secuencial más adecuada es cefditoreno por presentar similar espectro y actividad intrínseca [22]. La cefixima no debe utilizarse en la terapia secuencial de la neumonía por su escasa actividad antineumocócica, al igual que la cefuroxima ya que no hay suficientes datos clínicos disponibles para apoyar esta indicación debido a que no alcanza niveles suficientes en tejido pulmonar.

Cefditoreno puede ser de utilidad tanto en el paso a terapia oral en régimen ambulatorio, como en los pacientes en régimen de hospitalización domiciliaria, ya que constituye la mejor sucesión a las cefalosporinas de tercera generación intravenosas (cefotaxima y ceftriaxona), por su similar espectro, mayor actividad intrínseca y cumplimiento del tiempo de concentración sérica por encima de la CMI. Así se refleja en el protocolo de tratamiento a domicilio endovenoso editado por la SEMI y la SEHAD, la guía de recomendaciones de la terapia secuencial antibiótica 2006 de la SEIMC, la Guía de la Sociedad Europea de Respiratorio del 2014 y en los últimos consensos de EPOC y NAC, entre otros documentos.

No obstante, el tratamiento secuencial no implica que deba realizarse con la formulación oral del antimicrobiano que se ha empleado por vía parenteral. Si no existe formulación oral, se emplea un antimicrobiano con un espectro equivalente. Además, se puede aprovechar la conversión a tratamiento oral para realizar un desescalamiento o reducción del espectro del tratamiento prescrito de forma empírica.

IMPLICACIONES DEL SARS-COV-2

Los pacientes con neumonía por COVID-19 tienen un elevado índice de ingreso hospitalario. Por datos indirectos, si tenemos en cuenta que la mortalidad de nuestra serie fue del 15.4%, podemos decir que la mortalidad en la neumonía por COVID-19 podría ser hasta un 50% superior a la neumonía de la comunidad [46].

Las diferentes escalas de riesgo utilizadas en NAC y mencionadas previamente, pueden no ser adecuadas para la estratificación del riesgo y tomar la decisión sobre el alta o ingreso del paciente. Existen diferencias entre la NAC y la neumonía por COVID19 que pueden implicar una evolución diferente.

Pronto durante la pandemia comenzaron a publicarse estudios que describían variables relacionadas con un incremento de la mortalidad [47, 48]. Posteriormente, se han publicado numerosos modelos de estratificación del riesgo presentados como herramientas de ayuda [17,49-53]. Estos modelos incluyen con frecuencia variables de signos vitales, edad, comorbilidad o hallazgos analíticos. La publicación de modelos de predicción para la COVID-19 sigue creciendo rápidamente en

la literatura científica, informando habitualmente de un rendimiento predictivo de moderado a excelente. Sin embargo, hay ya revisiones sistemáticas que ponen de manifiesto algunas limitaciones de los mismos [54]. Existen en ellos un riesgo alto o incierto de sesgo debido a una combinación del uso de datos retrospectivos con informes clínicos deficientes y una conducta metodológica deficiente.

Existe, por tanto, hasta este momento, dudas sobre su aplicabilidad en la práctica clínica habitual. Aún no se puede recomendar ninguno de ellos para un uso generalizado. No obstante, podrían ser una herramienta de ayuda en conjunción con el juicio clínico del profesional para tomar la mejor decisión para el sistema sanitario, evitando costes e ingresos innecesarios, pero también conjugándolo con la seguridad del paciente, evitando las altas inadecuadas con resultados clínicos negativos. Los estudios futuros deberían centrarse en validar, comparar, mejorar y actualizar los modelos de predicción disponibles.

En cuanto a la prescripción de tratamiento antibiótico en la neumonía por SARS-CoV-2, se sabe que es muy poco frecuente la sobreinfección bacteriana cuando el paciente se presenta en el servicio de urgencias, por lo que de manera general no esta recomendada su prescripción. No obstante, pueden existir condicionantes como la concurrencia de EPOC exacerbado con purulencia del esputo o un nivel de procalcitonina > 1 mg/mol que en función de la gravedad del paciente pueden llevar a su administración. En este caso, la pauta a seguir en la selección de la antibioterapia es la misma que la mencionada en el presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERES

Este manuscrito ha sido redactado por los autores como parte de un programa de formación financiado por Meiji Pharma Spain,S.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavallazzi R, Furmanek S, Arnold FW, Beavin LA, Wunderink RG, Niederman MS, et al. The Burden of Community-Acquired Pneumonia Requiring Admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020;158(3):1008-1016. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.051.
2. González-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, et al; Spanish Society of Emergency Medicine and Emergency Care; Spanish Society of Geriatrics and Gerontology; Spanish Society of Chemotherapy; Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery; Spanish Society of Home Hospitalization. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27(1):69-86. PMID: 24676248.
3. Peyrani P, Arnold FW, Bordon J, Furmanek S, Luna CM, Cavallazzi R, et al. Incidence and Mortality of Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia According to Clinical Course. *Chest*. 2020;157(1):34-41. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.022.

4. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Ortega Moreno L, del Pozo Vegas C, Castro-Villamor MA, Martín-Conty JL, et al. Modelo de riesgo de mortalidad precoz en pacientes ancianos con enfermedad aguda atendidos por servicios de emergencias prehospitalarias. *Emergencias*. 2020;32:177-84. PMID: 32395925
5. Taladriz-Sender I, Muñoz-García M, Montero-Errasquin B, Montero-Llorente B, Espadas-Hervás N, Delgado-Silveira E. Gravedad de los errores de conciliación producidos en el servicio de urgencias en pacientes ancianos. *Emergencias*. 2020;32:188-90. PMID: 32395927
6. Gutiérrez Gabriel S, Domínguez García MJ, Pérez Mañas G, Moreno García N, Silvan Domínguez M, Andrés EM. Marcadores y seguimiento tras alta de urgencias en neumonías COVID-19. *Emergencias*. 2021;33:174-80. PMID: 33978330
7. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245.
8. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2012;54(2):193-8. doi: 10.1093/cid/cir813.
9. Sanz-Muñoz I, Tamames-Gómez S, Castrodeza-Sanz J, Eiros-Bouza JM, de Lejarazu-Leonardo RO. Social Distancing, Lockdown and the Wide Use of Mask; A Magic Solution or a Double-Edged Sword for Respiratory Viruses Epidemiology? *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):595. doi: 10.3390/vaccines9060595.
10. Carbó M, Fresco L, Osorio G, Monclús E, Ortega M. Factores predictivos de mortalidad en los pacientes con sepsis y un valor del indicador 'Quick Sequential Organ Failure Assessment' (qSOFA) de 2 o 3 puntos atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2020;32:169-76. PMID: 32395924
11. Leey Echavarría C, Zorrilla-Riveiro J, Arnau A, Jaén-Martínez L, Lladó-Ortiz D, Gené E. Predicción de ingreso hospitalario en los pacientes con bajo nivel de prioridad de triaje atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2020;32:395-402. PMID: 33275359
12. Montero Pérez J, Lucena Aguilera C, González Jurado MC, Gracia Sabada MJ, Calderón de la Barca Gázquez JM, Jiménez Murillo LM. Implantación del Sistema Español de Triage (SET) en los servicios de urgencias generales de los hospitales públicos de Andalucía (España). *Emergencias*. 2020;32:314-9. PMID: 33006831
13. García-Martínez A, Carbó M, Aniyar V, Antolín A, Miró O, Gómez-Angelats E. Infratriaje en urgencias de pacientes que precisan ingreso directo en cuidados intensivos por enfermedades médicas: impacto en el pronóstico y factores asociados. *Emergencias*. 2021;33:361-7. PMID: 34581529
14. Arévalo-Buitrago P, Morales-Cané I, Olivares Luque E, Guler I, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Capacidad predictiva de las escalas de alerta temprana en los servicios de urgencias hospitalarios: revisión sistemática y metanálisis. *Emergencias*. 2021;33:374-81. PMID: 34581531
15. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50. doi: 10.1056/NEJM199701233360402.
16. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. doi: 10.1136/thorax.58.5.377.
17. González Del Castillo J. Claves en la interpretación de los modelos pronóstico en el paciente con COVID-19. *Emergencias*. 2021;33:251-3. PMID: 34251137
18. Julián-Jiménez A, Iqbal-Mirza SZ, de Rafael González E, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, Heredero-Gálvez E, et al. Modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en los pacientes atendidos por infección en el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2020;32:81-9. PMID: 32125106
19. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1249-56. doi: 10.1164/rccm.200602-1770C.
20. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al; Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration, Grayson ML. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):375-84. doi: 10.1086/589754.
21. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; 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(Suppl 2):S27-72. doi: 10.1086/511159.
22. Menéndez R, Cantón R, García-Caballero A, Barberán J. Tres claves para seleccionar el antibiótico oral adecuado en las infecciones respiratorias [Three keys to the appropriate choice of oral antibiotic treatment in the respiratory tract infections]. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(6):497-515. PMID: 31795630
23. Eiros Bouza JM, Valdés L, Bachiller MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:220-30. PMID: 17099790
24. Rodríguez González-Moro JM, Izquierdo Alonso JL. Tratamiento antibiótico oral de la exacerbación de la EPOC. Más allá de la COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021 34(5):429-440. doi: 10.37201/req/125.2021.
25. Fritsche TR, Biedebach DJ, Jones RN. Update of the activity of cefditoren and comparator oral beta-lactam agents tested against community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates (USA, 2004-2006). *J Chemother* 2008;20:170-4. doi: 10.1179/joc.2008.20.2.170.
26. Cantón R, Morosini M, Loza E, Gomez G, de la Pedrosa EGG. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev*

- Clin Esp. 2008;208:S3-11.
27. European Commission, «Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral –Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics,» 11 03 2019. [En línea]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311143277/anx_143277_es.pdf. [Último acceso: 05 10 2021].
 28. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(11):3216-3223. doi: 10.1099/mic.0.040618-0.
 29. González-Del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Effect of the inadequacy of antibiotic therapy in the Emergency Department on hospital stays. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(4):208-213. doi: 10.1016/j.eimc.2015.10.005.
 30. Freund Y, Philippon AL. Pacientes infectados en el servicio de urgencias: ¿qué debemos detectar?. *Emergencias*. 2020;32:75-6. PMID: 32125103
 31. Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, Rigau D, Torres A. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol*. 2020;56 Suppl 1:1-10. doi: 10.1016/j.arbres.2020.01.014.
 32. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al; Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad [Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia]. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(5):223.e1-223.e19. doi: 10.1016/j.medcli.2012.09.034.
 33. Lanternier F, Ader F, Pilmis B, Catherinot E, Jarraud S, Lortholary O. Legionnaire's Disease in Compromised Hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(1):123-135. doi: 10.1016/j.idc.2016.10.014.
 34. Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and Epidemiology of Legionnaire's Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(1):7-27. doi: 10.1016/j.idc.2016.10.002.
 35. Htwe TH, Khardori NM. Legionnaire's Disease and Immunosuppressive Drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(1):29-42. doi: 10.1016/j.idc.2016.10.003.
 36. Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013; 25:368-78
 37. Thønnings S, Jensen KS, Nielsen NB, Skjønnemand M, Hansen DS, Lange KHW, et al. Cefuroxime pharmacokinetics and pharmacodynamics for intravenous dosage regimens with 750 mg or 1500 mg doses in healthy young volunteers. *J Med Microbiol*. 2020;69(3):387-395. doi: 10.1099/jmm.0.001138.
 38. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia: optimal treatment strategies. *Drugs Aging*. 2011;28(7):519-37. doi: 10.2165/11591980-000000000-00000.
 39. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(1):47-62. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.01.003.
 40. Torres OH, Gil E, Pacho C, Ruiz D. Actualización de la neumonía en el anciano [Update of pneumonia in the elderly]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48(2):72-8. doi: 10.1016/j.regg.2012.06.001.
 41. Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2003;124(3):883-9. doi: 10.1378/chest.124.3.883.
 42. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD? *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(4):175-82. PMID: 27174077
 43. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*. 1998;279(18):1452-7. doi: 10.1001/jama.279.18.1452.
 44. Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(2):55-68. PMID: 27014770.
 45. Ramos Lázaro J, Chico C, Jove N, Blázquez Fernández AB, Fernández Monasterio MM, Smithson A. Tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso en hombres con infección del tracto urinario febril: diferencias entre el modelo de evitación de ingreso y el de alta precoz hospitalaria. *Emergencias*. 2021;33:399-402. PMID: 34581537
 46. Gil-Rodrigo A, Miró O, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias*. 2020;32:233-41. PMID: 32692000
 47. Miró O, González Del Castillo J. Colaboración entre servicios de urgencias españoles para fomentar la investigación: a propósito de la creación de la red SIESTA (Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm) y de la coordinación del macroproyecto UMC-19 (Unusual Manifestations of C. *Emergencias*. 2020;32:269-77. PMID: 32692004
 48. Julián-Jiménez A, García DE, González Del Castillo J, Penna Guimaraes H, García-Lamberechts EJ, Menéndez E, et al. Puntos clave sobre la COVID-19 en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para su atención en Latinoamérica. *Emergencias*. 2021;33:42-58. PMID: 33496399
 49. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, et al; COVID-19@Spain and COVID@HULP Study Groups. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021;tho-raxjnl-2020-216001. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216001.
 50. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al; ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020;370:m3339. doi: 10.1136/bmj.m3339.
 51. López-Izquierdo R, Ruiz Albi T, Bermejo-Martín JF, Almansa R, Vi-

- Ilafañe Sanz FV, Arroyo Olmedo L, et al. Modelos de riesgo para la predicción de mortalidad hospitalaria en ancianos con neumonía por COVID-19. *Emergencias*. 2021;33:282-91. PMID: 34251141
52. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Alberdi Iglesias A, Ortega Rabionne G, del Pozo Vegas C, de la Torre-Díez I, et al. Modelo de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 basado en información del centro coordinador de urgencias. *Emergencias*. 2021;33:264-72. PMID: 34251139
53. García-Martínez A, López-Barbeito B, Coll-Vinent B, Placer A, Font C, Vargas CR, et al. Análisis de mortalidad de los pacientes atendidos por COVID-19 en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel en la fase inicial de la pandemia. Derivación de un modelo de riesgo para urgencias. *Emergencias*. 2021;33:273-81. PMID: 34251140
54. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2021;372:n23. doi: 10.1136/bmj.m1328.