

### III. Diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad

**Pregunta 2A. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la historia clínica y el examen físico, radiografía de tórax, ultrasonido pulmonar y los biomarcadores séricos (PCR-PCT) en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?**

**2A.1. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la historia clínica y el examen físico en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?**

El principal desafío diagnóstico que enfrentan los médicos de atención primaria es diferenciar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, que requieren tratamiento antibiótico, de otras afecciones respiratorias agudas, mayoritariamente de origen viral, que no requieren tratamiento específico, como resfriados, sinusitis, bronquitis, COVID-19 e influenza<sup>1-4</sup>. Además, tienen la difícil tarea de balancear el problema diagnóstico determinado por los pacientes que consultan por fiebre o síntomas respiratorios agudos especialmente durante los meses de otoño e invierno, evitando la prescripción indiscriminada de antibióticos reduciendo el desarrollo de microorganismos resistentes a los antimicrobianos<sup>5,6</sup>.

En los pacientes adultos inmunocompetentes que consultan por malestar general, fiebre, escalofríos, tos, expectoración, dolor torácico y/o disnea de inicio reciente asociado a signos de focalización en el examen pulmonar (matidez, respiración sopla, broncofonía, estertores y crepitaciones) se sugiere solicitar una radiografía de tórax para confirmar o descartar el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad<sup>7-10</sup>. Estos síntomas no son específicos y también pueden estar presentes en pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores, otras infecciones del tracto respiratorio inferior, como bronquitis aguda, COVID-19, influenza y tuberculosis, y enfermedades no infecciosas, por ejemplo, exacerbaciones de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, atelectasia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis, embolia pulmonar y enfermedad neoplásica pulmonar<sup>11,12</sup>.

El diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes que no tienen una enfermedad cardiopulmonar subyacente es relativamente fácil de realizar basados en los elementos de la historia clínica y el examen físico<sup>11,12</sup>. Los hallazgos clínicos sugerentes de infección (fiebre,

escalofríos y leucocitosis), asociado a síntomas o signos localizados en el sistema respiratorio (tos, aumento de la producción de esputo, dificultad para respirar, dolor torácico o examen pulmonar anormal) y un infiltrado pulmonar de aparición reciente en la radiografía de tórax suele identificar con bastante precisión a un paciente con neumonía adquirida en la comunidad<sup>7-12</sup>. En la Tabla 2 se describe los principales diagnósticos diferenciales de la neumonía adquirida en la comunidad.

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial de cualquier etiología, bronquiectasias, cáncer de pulmón o insuficiencia cardíaca congestiva, el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad puede ser más complejo<sup>11,12</sup>. Las presentaciones atípicas u oligosintomáticas especialmente en el adulto mayor también complican el proceso diagnóstico. El compromiso de conciencia cualitativo o cuantitativo puede ser el único síntoma de presentación en pacientes de edad avanzada, lo que lleva a un retraso en el

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente**

<b>Radiografía de tórax anormal:</b>
Tuberculosis pulmonar
Insuficiencia cardíaca congestiva
Neumonitis por aspiración
Tromboembolismo pulmonar
Neoplasia pulmonar primaria o metastásica
Exacerbación aguda de fibrosis pulmonar
Exacerbación aguda de bronquiectasias
Daño pulmonar inducido por fármacos, cocaína o radioterapia
Sarcoidosis pulmonar
Neumonía en organización
Neumonía eosinofílica aguda
Neumonitis por hipersensibilidad
Vasculitis pulmonar
<b>Radiografía de tórax normal:</b>
Faringoamigdalitis aguda
Rinosinusitis aguda
Bronquitis aguda
Influenza
COVID-19
Tos convulsiva
Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Asma bronquial exacerbada

diagnóstico<sup>13</sup>. Los infiltrados pulmonares en las radiografías de tórax también pueden ser sutiles: un radiólogo puede pasar por alto los infiltrados pulmonares en hasta el 15% de los casos, y dos radiólogos que examinan la misma radiografía de tórax no están de acuerdo en 10% de los casos<sup>14</sup>.

El diagnóstico clínico de la neumonía es complejo en el anciano. Los síntomas clásicos de la neumonía suelen ser menos reportados que en los adultos jóvenes, siendo esto más común en los pacientes institucionalizados<sup>13,15,16</sup>. En ocasiones, los ancianos consultan por síntomas inespecíficos, descompensación de enfermedades crónicas, caídas, deterioro funcional, síndrome confusional o falta de colaboración con los cuidadores<sup>15-17</sup>. La ausencia de fiebre, hipoxemia o síntomas respiratorios no permiten descartar con precisión el diagnóstico de neumonía en el anciano.

Los estudios clínicos demuestran que los elementos aislados de la historia y el examen físico no permiten establecer con seguridad el diagnóstico de neumonía<sup>18-22</sup>. En general, los síntomas aislados han demostrado bajo valor predictivo para establecer el diagnóstico de neumonía, y no permiten confirmar ni excluir el diagnóstico sin solicitar una radiografía de tórax. Algo similar ocurrió con los signos clínicos, aunque la presencia de taquicardia, fiebre y algunas anomalías específicas en el examen pulmonar (matidez, broncofonía y crepitaciones) aumentaron moderadamente la probabilidad de neumonía. En varios estudios clínicos y una revisión sistemática se ha comunicado que la presencia de signos vitales y auscultación pulmonar normales disminuyen en forma significativa la probabilidad de neumonía<sup>19,22-24</sup>.

La variabilidad interobservador en la pesquisa de los síntomas y signos clínicos en pacientes con neumonía no ha sido examinada en forma dirigida. Sin embargo, en los estudios epidemiológicos que han examinado la prevalencia de síntomas respiratorios en la población adulta, se ha observado que existe considerable variabilidad interobservador en el registro de los síntomas, lo cual ha obligado a diseñar y utilizar cuestionarios estandarizados<sup>25,26</sup>. También se ha demostrado que existe importante variabilidad en la detección de los signos físicos en pacientes que consultan por afecciones respiratorias agudas. El grado de concordancia entre los médicos en la pesquisa y registro de los hallazgos semiológicos en el examen físico pulmonar en pacientes adultos con afecciones respiratorias agudas y crónicas ha sido variable y de magnitud moderada<sup>27-29</sup>.

En conclusión, la historia clínica y el examen físico han demostrado sensibilidad y especifici-

dad moderadas para diagnosticar la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente atendido en los servicios de atención primaria<sup>11,12,18-22,31</sup>. Los estudios clínicos permiten concluir que la presencia o ausencia de los síntomas y signos clásicos asociados al diagnóstico de neumonía no permiten confirmar ni excluir con seguridad y precisión el diagnóstico de neumonía sin solicitar estudios de imágenes del tórax<sup>18-22,30,31</sup>.

## Referencias bibliográficas

- 1.- GARIBALDI RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985; 78: 32-7.
- 2.- FILE TM. The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 184-94.
- 3.- ZHOU Y, GUO S, HE Y, ZUO Q, LIU D, XIAO M, et al. COVID-19 is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:322.
- 4.- TIAN J, XU Q, LIU S, MAO L, WANG M, HOU X. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2020; 36 (11): 1747-52.
- 5.- GONZÁLEZ R, STEINER JF, SANDE MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901-4.
- 6.- METLAY J P, STAFFORD RS, SINGER DE. National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1813-18.
- 7.- 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: S27-72.
- 8.- 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 III): iii1-iii55.
- 9.- MENÉNDEZ R, TORRES A, ASPA J, CAPELASTEGUI A, PRAT C, RODRÍGUEZ DE CASTRO F. Community-acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (10): 543-58.
- 10.- 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 Ame-

- rican Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (7): e45-e67.
- 11.- METLAY JP, KAPOOR WN, FINE MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440-5.
  - 12.- SALDÍAS F, MÉNDEZ JI, RAMÍREZ D, DÍAZ O. Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults: a literature review. *Rev Med Chil* 2007; 135 (4): 517-28.
  - 13.- WATERER GW, KESSLER LA, WUNDERINK RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 11-5.
  - 14.- ALBAUM MN, HILL LC, MURPHY M, FUHRMAN CR, BRITTON CA, KAPOOR WN, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest* 1996; 110: 343-50.
  - 15.- MARRIE TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1066-78.
  - 16.- BERMAN P, HOGAN DB, FOX RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Ageing* 1987; 16: 201-7.
  - 17.- LIN RY, SEACOCK LC, BHARGAVE GA, FOGEL JF. Clinical associations of delirium in hospitalized adult patients and the role of on admission presentation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1022-9.
  - 18.- DIEHR P, WOOD RW, BUSHYHEAD J, KRUEGER L, WOLCOTT B, TOMPKINS RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach. *J Chron Dis* 1984; 37: 215-25.
  - 19.- GENNIS P, GALLAGHER J, FALVO C, BAKER S, THAN W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989; 7: 263-8.
  - 20.- SINGAL BM, HEDGES JR, RADACK KL. Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 13-20.
  - 21.- HECKERLING PS, TAPE TG, WIGTON RS, HIS-SONG KK, LEIKIN JB, ORNATO JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990; 113: 664-70.
  - 22.- SALDÍAS F, CABRERA D, DE SOLMINIHAC I, HERNÁNDEZ P, GEDERLINI A, DÍAZ A. Valor predictivo de la historia clínica y examen físico en el diagnóstico de neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Med Chil* 2007; 135: 143-52.
  - 23.- STEURER J, HELD U, SPAAR A, BAUSCH B, ZOLLER M, HUNZIKER R, et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Med* 2011; 9: 56.
  - 24.- MARCHELLO CS, EBELL MH, DALE AP, HARVILL ET, SHEN Y, WHALEN CC. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Board Fam Med* 2019; 32 (2): 234-47.
  - 25.- COCHRANE AL, CHAPMAN PJ, OLDHAM PD. Observers' errors in taking medical histories. *Lancet* 1951; 1: 1007-9.
  - 26.- FLETCHER CM. The problem of observer variation in medical diagnosis with special reference to chest diseases. *Methods Inf Med* 1964; 3: 98-103.
  - 27.- SPITERI MA, COOK DG, CLARKE SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988; 1: 873-5.
  - 28.- SCHILLING RS, HUGHES JP, DINGWALL-FORDYCE I. Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory disease. *BMJ* 1955; 1: 65-8.
  - 29.- SMYLLIE HC, BLENDIS LM, ARMITAGE P. Observer disagreement in physical signs of the respiratory system. *Lancet* 1965; 40: 412-3.
  - 30.- DALE AP, MARCHELLO C, EBELL MH. Clinical gestalt to diagnose pneumonia, sinusitis, and pharyngitis: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2019; 69 (684): e444-e453.
  - 31.- EBELL MH, CHUPP H, CAI X, BENTIVEGNA M, KEARNEY M. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2020; 27 (7): 541-53.

### **2A.2. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la radiografía de tórax en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?**

Aunque las guías de práctica clínica varían con respecto al énfasis puesto en la obtención de una radiografía de tórax para el manejo de pacientes ambulatorios, este estudio suele ser necesario para establecer el diagnóstico de NAC y diferenciarla de otras enfermedades respiratorias<sup>1-4</sup>. El diagnóstico de NAC es importante para

garantizar el uso apropiado de agentes antimicrobianos, especialmente porque la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo la bronquitis aguda, influenza y COVID-19, son de origen viral y no requieren tratamiento con antibióticos<sup>5,6</sup>. La tomografía computarizada de tórax es más sensible para detectar infiltrados pulmonares en pacientes ingresados con NAC, pero el significado clínico de este hallazgo no está claro<sup>7</sup>.

El diagnóstico de neumonía basado en ele-

mentos de la historia clínica y examen físico tiene sensibilidad y especificidad moderada, por lo cual se recomienda solicitar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico<sup>1-6</sup>. Además, la radiografía de tórax permite establecer la localización y extensión de la infección pulmonar, lo cual tiene implicancias pronósticas, y pesquisar complicaciones (derrame pleural, empiema, absceso, progresión de los infiltrados pulmonares) o comorbilidades asociadas (insuficiencia cardíaca, neoplasia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, entre otras) en el seguimiento de la enfermedad. En la Tabla 3 se describe las recomendaciones para solicitar radiografía de tórax en pacientes adultos con fiebre y/o síntomas respiratorios de evolución aguda.

La radiografía de tórax convencional en la práctica clínica diaria suele ser suficiente para el diagnóstico confirmatorio de neumonía en la mayoría de los pacientes adultos inmunocompetentes. Sin embargo, debemos tener en cuenta que hasta en un 30% de los casos pueden no ser evidentes los signos radiológicos, siendo este hecho más frecuente en los pacientes con deshidratación y neutropenia<sup>8</sup>. En un estudio, la sensibilidad de la radiografía de tórax, tomando como referencia la tomografía computarizada, fue de un 43,5%, con un valor predictivo positivo de un 26,9%<sup>9</sup>. Por ello, ante la sospecha de neumonía se recomienda repetir la radiografía de tórax a las 24-48 horas. Por lo general, la tomografía computarizada de tórax se reserva para pacientes con patrón radiológico atípico o en una segunda etapa en pacientes que no responden al tratamiento anti-

**Tabla 3. Recomendaciones para solicitar radiografía de tórax en pacientes adultos con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de atención primaria**

- Paciente adulto que consulta por fiebre, tos, expectoración y/o dificultad respiratoria de evolución aguda y presenta algún signo de focalización en el examen pulmonar.
- Paciente mayor de 65 años con compromiso de conciencia, fiebre y/o descompensación de una enfermedad crónica de causa desconocida.
- Paciente adulto con enfermedad cardiovascular o respiratoria crónica (ej: cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad pulmonar intersticial), que consulta por fiebre, tos y/o expectoración, independiente de los hallazgos en el examen pulmonar.

microbiano inicial para descartar otros posibles diagnósticos (Tabla 2)<sup>10</sup>.

Las manifestaciones clínicas, etiología, gravedad, evolución, uso de recursos sanitarios y riesgo de complicaciones son similares entre los pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad diagnosticados mediante radiografía de tórax y tomografía computarizada de tórax<sup>11</sup>.

La variabilidad interobservador en la interpretación de las imágenes radiográficas en pacientes adultos ambulatorios u hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad es moderada y no permite predecir con precisión el agente causal ni la evolución en el hospital<sup>12-19</sup>.

La tomografía computarizada de tórax ha demostrado ser más sensible y precisa para caracterizar los infiltrados pulmonares, su localización topográfica y extensión comparado con la radiografía de tórax en pacientes adultos con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad atendidos en los servicios de atención primaria<sup>19-24</sup>. La sensibilidad (S: 32-78%) y especificidad (E: 58-94%) de la radiografía de tórax es moderada para confirmar el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad empleando la tomografía computarizada de tórax como patrón de referencia<sup>20-27</sup>. En una revisión sistemática que examinó la precisión del ultrasonido pulmonar comparado con la radiografía de tórax en el diagnóstico de neumonía, la sensibilidad de la radiografía de tórax fue 77% (IC95% 73%-80%) y la especificidad fue 91% (IC95% 87%-94%)<sup>28</sup>. El ultrasonido pulmonar y la tomografía computarizada de tórax han demostrado ser superior a la radiografía de tórax en la pesquisa de infiltrados pulmonares en pacientes adultos inmunocompetentes atendidos por neumonía adquirida en la comunidad.

En conclusión, la radiografía de tórax es un examen de costo moderado, ampliamente disponible en los servicios de atención primaria, bajo riesgo de efectos adversos asociados a la radiación, que permite confirmar el diagnóstico clínico de neumonía adquirida en la comunidad, entrega información complementaria acerca de los diagnósticos diferenciales (ej: insuficiencia cardíaca congestiva, neoplasia pulmonar, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial), permite establecer la localización anatómica y extensión de la infección pulmonar, pesquisar complicaciones asociadas (ej: derrame pleural, absceso pulmonar, neumonía necrotizante y neumonía post obstructiva asociada a cáncer pulmonar) y es útil en el seguimiento de los enfermos para evaluar la respuesta al tratamiento antimicrobiano empírico.

## Referencias bibliográficas

- 1.- 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:S27-72.
- 2.- 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 III): iii1-iii55.
- 3.- MENÉNDEZ R, TORRES A, ASPA J, CAPELASTEGUI A, PRAT C, RODRÍGUEZ DE CASTRO F. Community-acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (10): 543-58.
- 4.- 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 (7): e45-e67.
- 5.- METLAY JP, KAPOOR WN, FINE MJ. Does this patient have community acquired pneumonia? *JAMA* 1997; 278: 1440-45.
- 6.- SALDÍAS F, MÉNDEZ JI, RAMÍREZ D, DÍAZ O. Predictive value of history and physical examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults: a literature review. *Rev Med Chil* 2007; 135 (4): 517-28.
- 7.- SYRJALA H, BROAS M, SURAMO I, OJALA A, LAHDE S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 358-63.
- 8.- BASI SK, MARRIE TJ, HUANG JQ, MAJUMDAR SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: Epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004; 117: 305-11.
- 9.- SELF WH, COURTNEY DM, MCNAUGHTON CD, WUNDERINK RG, KLINE JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: Implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 401-5.
- 10.- FRANQUET T. Imaging of pneumonia: Trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18: 196-208.
- 11.- UPCHURCH CP, GRIJALVA CG, WUNDERINK RG, WILLIAMS DJ, WATERER GW, ANDERSON EJ, et al. Community-acquired pneumonia visualized on CT scans but not chest radiographs. Pathogens, severity, and clinical outcomes. *Chest* 2018; 153 (3): 601-10.
- 12.- MELBYE H, DALE J. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 1992; 33: 79-81.
- 13.- YOUNG M, MARRIE TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2729-32.
- 14.- ALBAUM MN, HILL LC, MURPHY M, LI YH, FUHRMAN CR, BRITTON CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest* 1996; 110: 343-50.
- 15.- CAMPBELL SG, MURRAY DD, HAWASS A, URQUHART D, ACKROYD-STOLARZ S, MAXWELL D. Agreement between emergency physician diagnosis and radiologist reports in patients discharged from an emergency department with community-acquired pneumonia. *Emerg Radiol* 2005; 11: 242-6.
- 16.- BOERSMA WG, DANIEL JM, LOWENBERG A, BOEVE W-J, VAN DE JAGT EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2006; 100: 926-32.
- 17.- PAULS S, KRUGER S, RICHTER K, MUCHE R, MARRE R, WELTE T, et al. Interobserver agreement in the assessment of pulmonary infiltrates on chest radiography in community-acquired pneumonia. *Rofo* 2007; 179: 1152-6.
- 18.- MONCADA DC, RUEDA ZV, MACÍAS A, SUÁREZ T, ORTEGA H, VELEZ LA. Reading and interpretation of chest X-ray in adults with community-acquired pneumonia. *Braz J Infect Dis* 2011; 15 (6): 540-6.
- 19.- HOPSTAKEN RM, WITBRAAD T, VAN ENGELSHOVEN JMA, DINANT GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol* 2004; 59: 743-52.
- 20.- HAYDEN GE, WRENN KW. Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. *J Emerg Med* 2009; 36 (3): 266-70.
- 21.- ESAYAG Y, NIKITIN I, BAR-ZIV J, CYTTER R, HADAS-HALPERN I, ZALUT T, et al. Diagnostic value of chest radiographs in bedridden patients suspected of having pneumonia. *Am J Med* 2010; 123 (1): 88.e1-5.
- 22.- TANAKA N, EMOTO T, SUDA H, MATSUMOTOT, MATSUNAGA N. Community-acquired pneumonia: a correlative study between chest radiographic and HRCT findings. *Jpn J Radiol* 2015; 33: 317-28.
- 23.- CLAESSENS YE, DEBRAY MP, TUBACH F, BRUNAL, RAMMAERT B, HAUSFATER P, et al. Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192 (8): 974-82.
- 24.- HAGA T, FUKUOKA M, MORITA M, CHO K, TATSUMI K. Computed tomography for the diagnosis and evaluation of the severity of community-acquired pneumonia in the elderly. *Intern Med* 2016; 55: 437-41.

- 25.- GARIN N, MARTI C, SCHEFFLER M, STIRNE-MANN J, PRENDKI V. Computed tomography scan contribution to the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2019; 25: 242-8.
- 26.- MAKHNEVICH A, SINVANI L, COHEN SL, FELDHAMER KH, ZHANG M, LESSER ML, et al. The clinical utility of chest radiography for identifying pneumonia: Accounting for diagnostic uncertainty in radiology reports. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: 1207-12.
- 27.- GARG M, GUPTA P, MARALAKUNTE M, KUMAR M P, SINHA A, KANG M, et al. Diagnostic accuracy of CT and radiographic findings for novel coronavirus 2019 pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Imaging* 2021; 72: 75-82.
- 28.- YE X, XIAO H, CHEN B, ZHANG S. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community acquired pneumonia: Review of the literature and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0130066.

### 2A.3. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del ultrasonido pulmonar en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?

En los últimos 20 años, el ultrasonido pulmonar (USP) ha mostrado tener alta efectividad en el diagnóstico y evaluación de la gravedad de pacientes adultos atendidos por diferentes afecciones respiratorias agudas<sup>1-3</sup>. Su rol en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad es cada vez más importante y tiene especial valor en el paciente crítico inestable donde la radiografía de tórax y la tomografía computarizada de tórax pueden no ser fáciles de realizar o interpretar<sup>4</sup>. La sensibilidad del USP alcanza al 94% y especificidad de 96% en el diagnóstico de neumonía y ha demostrado ser más sensible que la radiografía de tórax en el diagnóstico de derrame pleural<sup>5-12</sup>. Se han realizado ocho revisiones sistemáticas que han incluido entre 5 y 20 estudios clínicos (n: 742 a 5.108 participantes), que han demostrado la elevada sensibilidad (68-100%), especificidad (57-100%) y área bajo la curva receptor operador (93-99%) del USP

para establecer el diagnóstico de neumonía en diferentes contextos clínicos ambulatorios y hospitalarios (Tabla 4)<sup>5-12</sup>. En un meta-análisis, se encontró que el USP tenía una sensibilidad de 92% y especificidad de 93% para la detección de neumonía en pacientes adultos atendidos en el servicio de urgencia por síntomas y signos clínicos sugerentes de una infección respiratoria aguda con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax o la TAC tórax<sup>11</sup>. Otro estudio demostró la mayor sensibilidad del USP para la detección de neumonía comparado con la radiografía de tórax (95% [93-97%] vs 77% [73-80%]) con similar especificidad (90% [86-94%] vs 91% [87-94%]) entre ambos procedimientos diagnósticos<sup>6</sup>.

En las fases iniciales de la infección pulmonar, la ecografía muestra un pulmón difusamente ecogénico, con aspecto similar al hígado, de márgenes irregulares y con frecuencia se acompaña de imágenes lineales ramificadas hiperecogénica en el interior (broncograma aéreo)<sup>1-3</sup>. En fases avanzadas, la consolidación neumónica presenta imágenes aéreas en el interior debido a la resolución

**Tabla 4. Revisiones sistemáticas que han examinado la utilidad del ultrasonido pulmonar en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto**

Autor, año	Estudios n	Pacientes n	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	AUC* (IC95%)
Chávez MA, 2014	10	1.172	94% (92-96%)	96% (94-97%)	99% (98-99%)
Ye X, 2015	5	742	95% (93-97%)	90% (86-94%)	97,3%
Xia Y, 2016	14	1.911	90,4% (88-92%)	88,4% (86-90%)	96,1%
Long L, 2017	12	1.515	88% (86-90%)	86% (83-88%)	95%
Alzahrani SA, 2017	20	2.513	85% (84-87%)	93% (92-95%)	97,8%
Llamas-Álvarez A, 2017	16	2.359	57-100%	54-99%	93%
Orso D, 2018	17	5.108	92% (86-95%)	93% (86-97%)	97% (96-99%)
Strøm JJ, 2020	17	2.170	68-100%	57-100%	-----

\*AUC: Área bajo la curva receptor operador, IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

del proceso infeccioso y aireación progresiva del parénquima pulmonar.

Los estudios clínicos han demostrado que el USP realizado por personal entrenado al lado de la cama del enfermo tiene elevada sensibilidad y especificidad para diagnosticar la neumonía adquirida en la comunidad en niños, adultos y ancianos en diferentes contextos clínicos ambulatorios (servicios de atención primaria y servicios de urgencia) y hospitalarios (sala de cuidados generales y UCI)<sup>1-13</sup>.

En conclusión, el USP se ha convertido en un buen método diagnóstico de neumonía en el ámbito ambulatorio y hospitalario, disponible en los servicios de atención primaria y secundaria, especialmente útil en pacientes postrados, embarazadas y niños pequeños, puede hacerse en el lugar de atención del enfermo (camilla del servicio de urgencia o cama del hospital) y permite realizar un fácil monitoreo de la evolución de la enfermedad, lo que lo hace especialmente útil en la evaluación y seguimiento del paciente grave hospitalizado en la unidad de paciente crítico. El principal inconveniente es que requiere personal entrenado y la disponibilidad del equipo de ultrasonido, lo que probablemente en Chile lo limitaría a algunos servicios asistenciales en la actualidad.

### Referencias bibliográficas

- 1.- VOLLMER I, GAYETE A. Ecografía Torácica. Arch Bronconeumol 2010; 46 (1): 27-34.
- 2.- BLAIVAS M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. J Ultrasound Med 2012; 31: 823-6.
- 3.- REISSIG A, GRAMEGNA A, ALIBERTI S. The role of lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. Eur J Intern Med 2012; 23 (5): 391-7.
- 4.- PARRA A, PEREZ P, SERRA J, ROCA O, MASCLANS JR, RELLO J. Pneumonia and lung ultrasound in the intensive care unit. Chest 2014; 145 (3): 83-9.
- 5.- CHAVEZ MA, SHAMS N, ELLINGTON LE, NAITHANI N, GILMAN RH, STEINHOFF MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. Respir Res 2014; 15 (1): 50.
- 6.- YE X, XIAO H, CHEN B, ZHANG S. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community acquired pneumonia: Review of the literature and meta-analysis. PLoS One 2015; 10 (6): e0130066.
- 7.- XIA Y, YING Y, WANG S, LI W, SHEN H. Effectiveness of lung ultrasonography for diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis 2016; 8 (10): 2822-31.
- 8.- LONG L, ZHAO HT, ZHANG ZY, WANG GY, ZHAO HL. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. A meta-analysis. Medicine 2017; 96 (3): e5713.
- 9.- ALZHRANI SA, AL-SALAMAH MA, AL-MADANI WH, ELBARBARY MA. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. Crit Ultrasound J 2017; 9 (1): 6.
- 10.- LLAMAS-ÁLVAREZ AM, TENZA-LOZANO EM, LATOUR-PÉREZ J. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of pneumonia in adults: Systematic review and meta-analysis. Chest 2017; 151 (2): 374-82.
- 11.- ORSO D, GUGLIELMO N, COPETTI R. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med 2018; 25: 312-21.
- 12.- STRØM JJ, HAUGEN PS, HANSEN MP, GRAUMANN O, JENSEN MB, ANDERSEN CA. Accuracy of lung ultrasonography in the hands of non-imaging specialists to diagnose and assess the severity of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. BMJ Open 2020; 10: e036067.
- 13.- BOURCIER JE, PAQUET J, SEINGER M, GALLARD E, REDONNET JP, CHEDDADI F, et al. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED. Am J Emerg Med 2014; 32: 115-8.

#### 2A.4. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores séricos (PCR-PCT) en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?

Los biomarcadores son útiles para medir la respuesta inflamatoria montada por el organismo frente a la infección<sup>1-3</sup>. Los biomarcadores más usados en nuestro medio en pacientes adultos atendidos con infección respiratoria aguda son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina

(PCT) séricas<sup>1-3</sup>. Ambos biomarcadores han sido empleados en el proceso diagnóstico y en la evaluación de la gravedad de pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad<sup>4-9</sup>.

La procalcitonina sérica es un péptido cuyo nivel está generalmente elevado en infecciones bacterianas<sup>10</sup>. Diversos estudios han evaluado la capacidad de la PCT sérica para distinguir las infecciones respiratorias agudas bajas o neumonías (que son de etiología viral o bacteriana) de

la bronquitis aguda, influenza o las infecciones del tracto respiratorio superior (que son mayoritariamente de etiología viral)<sup>5-11</sup>. La medición de la PCT sérica ha sido empleada con fines diagnósticos, para diferenciar una infección respiratoria aguda de etiología viral o bacteriana y para predecir el riesgo de complicaciones o muerte en el paciente adulto con neumonía adquirida en la comunidad<sup>5-12</sup>.

Un nivel bajo de procalcitonina sérica (menos de 0,1 ng/mL) es útil como predictor negativo de mortalidad a 30 días en pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de NAC (sensibilidad: 92%, LR: 0,22), incluso en pacientes considerados de alto riesgo según el Índice de gravedad de la neumonía (PSI score) y CURB-65 (LR: 0,09)<sup>5,7,8,10</sup>. En los pacientes adultos ingresados en el hospital por neumonía adquirida en la comunidad, un nivel bajo de procalcitonina sérica se asoció con una estancia hospitalaria más corta, menor proporción de ingreso a UCI y conexión a ventilación mecánica, y una infección sistémica menos grave<sup>5,7,8,10</sup>.

Sin embargo, la sensibilidad de la procalcitonina sérica para detectar infecciones bacterianas varía entre 38% y 91%, lo que señala que esta prueba por sí sola no puede utilizarse para decidir o no el uso de antimicrobianos en pacientes con NAC<sup>5,6,9,13</sup>. Por otra parte, el empleo de la PCT sérica en los servicios de urgencia comparado con el juicio clínico o la valoración clínica estándar no reduce significativamente la prescripción de antimicrobianos<sup>13,14</sup>.

En Chile, la PCT sérica tiene el inconveniente del costo elevado y que no está disponible en muchos centros asistenciales. En las guías clínicas no se recomienda su uso en pacientes adultos con neumonía de bajo riesgo de manejo ambulatorio ni tampoco su uso rutinario al momento del diagnóstico en aquellos pacientes adultos con NAC que se hospitalizan ya que para decidir el tratamiento antibiótico empírico bastan el cuadro clínico, la evaluación de la gravedad y la imagen radiológica<sup>15-18</sup>.

La PCR sérica es un marcador de inflamación sobre el que se ha debatido acerca de su capacidad de predecir por sí solo una NAC<sup>1,4,6,9</sup>. Al igual que otras herramientas de predicción clínica no sería útil de forma aislada, pero podría tener un espacio en la formulación del diagnóstico asociado al juicio clínico. En el diagnóstico de la NAC basado en síntomas, signos e imágenes radiográficas, la medición de la PCR sérica podría tener valor en pacientes con amplio diagnóstico diferencial, en aquellos donde el riesgo de NAC sea menos claro y podría entregar información

complementaria<sup>14</sup>. En suma, puede entregar información complementaria especialmente cuando el médico no está seguro del diagnóstico de NAC.

En resumen, los biomarcadores séricos debido a su elevado costo y escasa disponibilidad en los servicios de atención primaria, tendrían un valor limitado en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad, la evaluación de la gravedad y en la planificación del tratamiento.

## Referencias bibliográficas

- 1.- KRÜGER S, WELTE T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6 (2): 203-14.
- 2.- TORRES A, RAMIREZ P, MONTULL B, MENÉNDEZ R. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33 (3): 266-71.
- 3.- SCHUETZ P, LITKE A, ALBRICH WC, MUELLER B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26 (2): 159-67.
- 4.- FALK G, FAHEY T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26 (1): 10-21.
- 5.- BERG P, LINDHARDT BØ. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia--a systematic review. *Dan Med J* 2012; 59 (3): A4357.
- 6.- LE BEL J, HAUSFATER P, CHENEVIER-GOBEAUX C, BLANC FX, BENJOAR M, FICKO C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care* 2015; 19: 366.
- 7.- LIU D, SU LX, GUAN W, XIAO K, XIE LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016; 21 (2): 280-8.
- 8.- VIASUS D, DEL RIO-PERTUZ G, SIMONETTI AF, GARCIA-VIDAL C, ACOSTA-REYES J, GARAVITO A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72 (3): 273-82.
- 9.- EBELL MH, BENTIVEGNA M, CAI X, HULME C, KEARNEY M. Accuracy of biomarkers for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2020; 27 (3): 195-206.
- 10.- HAMADE B, HUANG DT. Procalcitonin: Where are we now? *Crit Care Clin* 2020; 36 (1): 23-40.
- 11.- HUANG DT, WEISSFELD LA, KELLUM JA, YEALY DM, KONG L, MARTINO M, et al. Risk prediction



- with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52 (1): 48-58.e2.
- 12.- KAMAT IS, RAMACHANDRAN V, ESWARAN H, ABERS MS, MUSER DM. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 496-97.
  - 13.- HUANG DT, YEALY D, FILBIN M, BROWN A, CHANG CH, YOHEI DOI Y, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2018; 379: 236-49.
  - 14.- VAN VUGT SF, BROEKHUIZEN BDL, LAMMENS C, ZUITHOFF NPA, DE JONG PA, COENEN S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013; 346: f2450.
  - 15.- 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: S27-72.
  - 16.- 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 III): iii1-iii55.
  - 17.- MENÉNDEZ R, TORRES A, ASPA J, CAPELASTEGUI A, PRAT C, RODRÍGUEZ DE CASTRO F. Community-acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (10): 543-58.
  - 18.- 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 (7): e45-e67.

### **2A.5. ¿La historia clínica, el examen físico y la radiografía de tórax permiten predecir el agente causal de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?**

Los estudios clínicos demuestran que las manifestaciones clínicas y los hallazgos de la radiografía de tórax no permiten predecir con precisión el agente causal de la infección pulmonar<sup>1-40</sup>. Aunque algunos hallazgos clínicos son más comunes en algunos patógenos específicos, ninguno permite realizar una diferenciación precisa entre los diferentes agentes causales (virus respiratorios, bacterias clásicas o microorganismos atípicos). Por este motivo, los exámenes microbiológicos son requeridos para intentar identificar el agente causal de la infección respiratoria y se ha abandonado el término de neumonía atípica debida a su pobre especificidad.

La planificación del tratamiento antibiótico planteado en las guías clínicas de neumonía está basada en los antecedentes epidemiológicos, la gravedad del paciente y el lugar de manejo (ambuladorio u hospitalizado); en general, no se considera la información obtenida de la historia clínica, examen físico y la radiografía de tórax para predecir el agente causal de la infección respiratoria<sup>41-44</sup>. Los estudios clínicos sugieren que esta información es bastante imprecisa, suele haber sobreposición de elementos clínicos entre los diferentes agentes causales y tiene baja sensibilidad y especificidad para predecir la etiología de la infección respiratoria<sup>1-40</sup>. En un estudio

realizado en el medio nacional, los hallazgos clínicos, radiográficos y exámenes de laboratorio medidos en la admisión al hospital no permitieron identificar con suficiente precisión y certeza el agente causal de la infección respiratoria en el adulto inmunocompetente hospitalizado<sup>33</sup>. En este estudio se identificaron algunos elementos clínicos diferenciadores, tales como el predominio de infecciones respiratorias por microorganismos atípicos en adultos jóvenes con cuadro clínico de evolución subaguda o el mejor pronóstico observado en pacientes con neumonía asociada a virus respiratorios<sup>45-50</sup>. Sin embargo, los estudios han demostrado sobreposición en los hallazgos clínicos y radiológicos encontrados en pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad ocasionados por bacterias clásicas, virus respiratorios y microorganismos atípicos<sup>1-40</sup>.

En conclusión, las manifestaciones clínicas, hallazgos de la radiografía de tórax y los exámenes de laboratorio solicitados en los servicios de atención primaria o en la admisión al hospital no permiten identificar con certeza y precisión el agente causal de la infección pulmonar en el adulto inmunocompetente. Aunque existen algunos elementos diferenciadores, éstos carecen de sensibilidad y especificidad para orientar al clínico en la elección del tratamiento antimicrobiano empírico. Los exámenes microbiológicos convencionales y basados en las técnicas de biología molecular de muestras respiratorias han facilitado la identificación del agente causal de la infección

pulmonar; sin embargo, la complejidad técnica y elevado costo de los exámenes ha circunscrito su empleo principalmente en los pacientes hospitalizados con neumonía comunitaria grave y en contextos epidemiológicos especiales (ej: epidemia de virus influenza o VRS y pandemia debido a coronavirus SARS-CoV-2).

## Referencias bibliográficas

- 1.- HELMS CM, VINER JP, STURM RH, RENNER ED, JOHNSON W. Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann Intern Med* 1979; 90 (4): 543-7.
- 2.- YU VL, KROBOTH FJ, SHONNARD J, BROWN A, MCDEARMAN S, MAGNUSSEN M. Legionnaire's disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med* 1982; 73: 357-61.
- 3.- MACFARLANE JT, MILLER AC, RODERICK SMITH WH, MORRIS AH, ROSE DH. Comparative radiographic features of community acquired legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28-33.
- 4.- WOODHEAD MA, MACFARLANE JT. Comparative clinical and laboratory features of Legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 133-9.
- 5.- FARR BM, KAISER DL, HARRISON BD, CONNOLLY CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031-5.
- 6.- GRANADOS A, PODZAMCZER D, GUDIOL F, MANRESA F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989; 2: 130-4.
- 7.- FANG GD, FINE M, ORLOFF J, ARISUMI D, YU VL, KAPOOR W, et al. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307-16.
- 8.- KORVICK JA, HACKETT AK, YU VL, MURDER RR. *Klebsiella pneumoniae* in the modern era: clinico-radiographic correlations. *South Med J* 1991; 84 (2): 200-4.
- 9.- MACFARLANE J, ROSE D. Radiographic features of staphylococcal pneumonia in adults and children. *Thorax* 1996; 51: 539-40.
- 10.- RIQUELME R, TORRES A, EL-EBIARY M, DE LA BELLACASA JP, ESTRUCH R, MENSA J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450-5.
- 11.- LIEBERMAN D, BEN-YAAKOV M, LAZAROVICH Z, PORATH A, SCHLAEFFER E, LIEBERMAN D, et al. *Chlamydia pneumoniae* community-acquired pneumonia: a review of 62 hospitalized adult patients. *Infection* 1996; 24 (2): 109-14.
- 12.- KAUPPINEN MT, SAIKKU P, KUJALA P, HERVA E, SYRJÄLÄ H. Clinical picture of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 185-9.
- 13.- LIEBERMAN D, PORATH A, SCHLAEFFER F, LIEBERMAN D, BOLDUR I. Legionella species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243-9.
- 14.- MARRIE TJ, PEELING RW, FINE MJ, SINGER DE, COLEY CM, KAPOOR WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101: 508-15.
- 15.- MOLINOS L, FERNÁNDEZ R, GULLÓN JA, RUBINES G, ALONSO MA, ESCUDERO C, et al. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con tratamiento hospitalario. Interés de la clínica y exámenes complementarios en la predicción de la etiología. *Arch Bronconeumol* 1997;33: 230-4.
- 16.- GIKAS A, KOFTERIDIS D, BOUROS D, VOLOUDAKI A, TSELENTIS Y, TSAPARAS N. Q fever pneumonia: appearance on chest radiographs. *Radiology* 1999; 210: 339-43.
- 17.- TAN MJ, TAN JS, HAMOR RH, FILE TM JR, BREIMAN RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000; 116: 398-403.
- 18.- RUIZ-GONZÁLEZ A, FALGUERA M, VIVES M, NOGUÉS A, PORCEL JM, RUBIO-CABALLERO M. Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the aetiology. *Respir Med* 2000; 94 (5): 505-10.
- 19.- GRAFFELMAN AW, NEVEN AK, LE CESSIE S, KROES AC, SPRINGER MP, VAN DEN BROEK PJ. A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment. *Br J Gen Pract* 2004; 54 (498): 20-4.
- 20.- SOPENA N, PEDRO-BOTET ML, SABRIÀ M, GARCÍA-PARÉS D, REYNAGA E, GARCÍA-NÚÑEZ M. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 330-4.
- 21.- SOCAN M, KOSMELJ K, MARINIC-FISER N, VIDMAR L. A prediction model for community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in hospitalized patients. *Infection* 2004; 32 (4): 204-9.
- 22.- BOERSMA WG, DANIELS JM, LÖWENBERG A, BOEVE WJ, VAN DE JAGT EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2006; 100 (5): 926-32.

- 23.- MASIÁ M, GUTIÉRREZ F, PADILLA S, SOLDÁN B, MIRETE C, SHUM C, et al. Clinical characterisation of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic and novel predictors. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (2): 153-61.
- 24.- FIUMEFREDDO R, ZABORSKY R, HAEUPTLE J, CHRIST-CRAIN M, TRAMPUZ A, STEFFEN I, et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009 Jan 19; 9: 4.
- 25.- NAKANISHI M, YOSHIDA Y, TAKEDA N, HIRANA H, HORITA T, SHIMIZU K, et al. Community-acquired pneumonia distinguished from influenza infection based on clinical signs and symptoms during a novel (swine) influenza A/H1N1 pandemic. *Prim Care Respir J* 2011; 20 (4): 421-6.
- 26.- LIU YF, GAO Y, CHEN MF, CAO B, YANG XH, WEI L. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 309.
- 27.- SOHN CH, RYOO SM, YOON JY, SEO DW, LIM KS, KIM SH, et al. Comparison of clinical features and outcomes of hospitalized adult patients with novel influenza A (H1N1) pneumonia and other pneumonia. *Acad Emerg Med* 2013; 20 (1): 46-53.
- 28.- HUIJTS SM, BOERSMA WG, GROBBEE DE, GRUBER WC, JANSEN KU, KLUYTMANS JA, et al. Predicting pneumococcal community-acquired pneumonia in the emergency department: evaluation of clinical parameters. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1316-22.
- 29.- HUIJSKENS EG, KOOPMANS M, PALMEN FM, VAN ERKEL AJ, MULDER PG, ROSSEN JW. The value of signs and symptoms in differentiating between bacterial, viral and mixed aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *J Med Microbiol* 2014; 63 (Pt 3): 441-52.
- 30.- KIM JE, KIM UJ, KIM HK, CHO SK, AN JH, KANG SJ, et al. Predictors of viral pneumonia in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014; 9 (12): e114710.
- 31.- TOLEDANO-SIERRA P, ARRIOLA-HERNÁNDEZ M, ORUETA-SÁNCHEZ R. Usefulness of clinical data and rapid diagnostic tests to identify bacterial etiology in adult respiratory infections. *Medwave* 2015; 15 (1): e6067.
- 32.- SARAYA T, NUNOKAWA H, OHKUMA K, WATANABE T, SADA M, INOUE M, et al. A novel diagnostic scoring system to differentiate between *Legionella pneumophila* pneumonia and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Intern Med* 2018; 57 (17): 2479-87.
- 33.- SALDÍAS F, GASSMANN J, CANELO A, DÍAZ O. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad del adulto inmunocompetente hospitalizado según el agente causal. *Rev Med Chil* 2018; 146: 1371-83.
- 34.- YIN Z, KANG Z, YANG D, DING S, LUO H, XIAO E. A comparison of clinical and chest CT findings in patients with Influenza A (H1N1) virus infection and Coronavirus Disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215 (5): 1065-71.
- 35.- LHOMMET C, GAROT D, GRAMMATICO-GUILLOLON L, JOURDANNAUD C, ASFAR P, FAISY C, et al. Predicting the microbial cause of community-acquired pneumonia: can physicians or a data-driven method differentiate viral from bacterial pneumonia at patient presentation? *BMC Pulm Med* 2020; 20 (1): 62.
- 36.- COBB NL, SATHE NA, DUAN KI, SEITZ KP, THAU MR, SUNG CC, et al. Comparison of clinical features and outcomes in critically ill patients hospitalized with COVID-19 versus Influenza. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18 (4): 632-40.
- 37.- HATTATOĞLU DG, YILDIZ BP. Comparison of clinical and biochemical features of hospitalized COVID-19 and influenza pneumonia patients. *J Med Virol* 2021; 93 (12): 6619-27.
- 38.- KUANG PD, WANG C, ZHENG HP, JI WB, GAO YT, CHENG JM, et al. Comparison of the clinical and CT features between COVID-19 and H1N1 influenza pneumonia patients in Zhejiang, China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (2): 1135-45.
- 39.- ISHIMARU N, SUZUKI S, SHIMOKAWA T, AKASHI Y, TAKEUCHI Y, UEDA A, et al. Predicting *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired pneumonia (CAP) pneumonia: epidemiological study of respiratory tract infection using multiplex PCR assays. *Intern Emerg Med* 2021; 16 (8): 2129-37.
- 40.- COSTA MI, CIPRIANO A, SANTOS FV, VALDOLEIROS SR, FURTADO I, MACHADO A, et al. Clinical profile and microbiological aetiology diagnosis in adult patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pulmonology* 2022; 28 (5): 358-67.
- 41.- 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: S27-72.
- 42.- 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 III): iii1-iii55.
- 43.- Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community-acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (10): 543-58.
- 44.- 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 (7): e45-e67.

- 45.- MARTIN RE, BATES JH. Atypical pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5: 585-601.
- 46.- CUNHA BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3): 12-24.
- 47.- JENNINGS LC, ANDERSON TP, BEYNON KA, CHUA A, LAING RT, WERNO AM, et al. Incidence

and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63: 42-8.

- 48.- LUI G, IP M, LEE N, RAINER TH, MAN SY, COCKRAM CS, et al. Role of 'atypical pathogens' among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2009; 14: 1098-105.
- 49.- BASARAB M, MACRAE MB, CURTIS CM. Atypical pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20: 247-51.
- 50.- KISHABA T. Community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*: how physical and radiological examination contribute to successful diagnosis. *Front Red (Lausanne)* 2016; 3: 28.

## Pregunta 2B. ¿Cuál es el rendimiento de los exámenes microbiológicos (gram y cultivo de expectoración, hemocultivos, panel molecular múltiple, antígenos urinarios de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) en la identificación del agente causal de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente?

Los principales argumentos planteados para intentar identificar el agente causal de la NAC y el patrón de resistencia a los antimicrobianos son: 1) Permite escoger y reducir el espectro de la terapia antimicrobiana empírica, disminuyendo los costos, desarrollo de resistencia y los efectos adversos asociados al tratamiento. 2) Se puede identificar un patógeno resistente a los antimicrobianos y ajustar el tratamiento. 3) La identificación de algunos patógenos, como virus Influenza A H1N1, coronavirus SARS-CoV-2, influenza aviar, *Legionella spp*, *Coxiella burnetti* y *Chlamydomphila psittaci* tienen implicaciones para la salud pública. Los pacientes con estas infecciones deben identificarse rápidamente para que se puedan implementar las medidas de tratamiento y control adecuadas. 4) La terapia antimicrobiana puede ajustarse cuando los pacientes fracasan con la terapia inicial. 5) Los estudios de vigilancia epidemiológica permiten conocer los agentes causales de la infección pulmonar en diferentes áreas geográficas y los cambios acontecidos en el tiempo, incluyendo el desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos y la aparición de brotes, epidemias y pandemias. Sin embargo, estos argumentos contrastan con la falta de evidencia de alta calidad que demuestre que los exámenes microbiológicos solicitados de rutina mejoran los principales desenlaces clínicos de los pacientes adultos hospitalizados con NAC, tales como la estancia en el hospital, admisión a UCI, conexión a ventilación mecánica, riesgo de complicaciones y muerte en el hospital<sup>1-6</sup>.

En la práctica clínica, los exámenes microbiológicos tradicionales (tinción de Gram y cultivo de expectoración, hemocultivos, cultivo de líquido pleural y antígenos urinarios de *S. pneumoniae* y *Legionella pneumophila*) han demostrado ser poco sensibles para identificar el agente causal de la infección pulmonar y no han mejorado los desenlaces clínicos en los pacientes adultos hospitalizados por NAC<sup>1-3,5,6</sup>. El rendimiento de los exámenes microbiológicos tradicionales aumenta significativamente en los pacientes con NAC grave y disminuye con el uso de antibióticos previo a la admisión al hospital. Las técnicas de biología molecular de muestras respiratorias han facilitado el diagnóstico de las infecciones respiratorias por bacterias clásicas, virus respiratorios y microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella spp*)<sup>4,7-10</sup>; sin embargo, la realización de estos exámenes microbiológicos de costo elevado no ha determinado cambios significativos en el manejo y la evolución de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

## Referencias bibliográficas

- 1.- WOODHEAD MA, ARROWSMITH J, CHAMBERLAIN-WEBBER R, WOODING S, WILLIAMS I. The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1991; 85: 313-7.
- 2.- EWIG S, BAUER T, HASPER E, MARKLEIN G, KUBINI R, LÜDERITZ B. Value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia treated in a tertiary care center. *Respiration* 1996; 63 (3): 164-9.
- 3.- SANYAL S, SMITH PR, SAHA AC, GUPTA S, BERKOWITZ L, HOMEL P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 346-8.

- 4.- MENÉNDEZ R, CÓRDOBA J, DE LA CUADRA P, CREMADES MJ, LÓPEZ-HONTAGAS JL, SALAVERT M, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1868-73.
- 5.- THEERTHAKARAI R, EL-HALEES W, ISMAIL M, SOLIS RA, KHAN MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 181-4.
- 6.- HOHENTHAL U, VAINIONPAA R, MEURMAN O, VAHTERA A, KATISKALAHTI T, NIKOSKELAINEN J, et al. Aetiological diagnosis of community acquired pneumonia: utility of rapid microbiological methods with respect to disease severity. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 (2): 131-8.
- 7.- TEMPLETON KE, SCHELTINGA SA, VAN DEN EEDEN WC, GRAFFELMAN AW, VAN DEN BROEK PJ, CLAAS ECJ. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 345-51.
- 8.- MUSTAFA MI, AL-MARZOOQ F, HOW SH, KUANYC, NG TH. The use of multiplex real-time PCR improves the detection of the bacterial etiology of community acquired pneumonia. *Trop Biomed* 2011; 28 (3): 531-44.
- 9.- KURUTEPE S, ECEMIŞ T, OZGEN A, BIÇMEN C, CELIK P, AKTOĞU ÖZKAN S, et al. Investigation of bacterial etiology with conventional and multiplex PCR methods in adult patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46 (4): 523-31.
- 10.- YOSHII Y, SHIMIZU K, MOROZUMI M, CHIBAN, UBUKATA K, URUGA H, et al. Identification of pathogens by comprehensive real-time PCR versus conventional methods in community-acquired pneumonia in Japanese adults. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48: 782-8.

## Revisión sistemática

### **Pregunta 2C. ¿Los exámenes microbiológicos (gram y cultivo de expectoración, hemocultivos, panel molecular múltiple, antígenos urinarios de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) modifican el manejo y mejoran el pronóstico (estancia hospitalaria, admisión a UCI, uso de VM, sobrevida) en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad?**

En la revisión sistemática se incluyeron 93 estudios clínicos que examinaron el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica de los exámenes microbiológicos en pacientes adultos atendidos por neumonía adquirida en la comunidad: Tinción de Gram y cultivo de expectoración: 18 artículos, hemocultivos: 38 artículos, antígenos urinarios de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*: 24 artículos, panel de virus respiratorios: 6 artículos y panel molecular múltiple: 7 artículos (Anexo I).

El bajo rendimiento diagnóstico de la tinción Gram y cultivo de expectoración y hemocultivos en el adulto inmunocompetente hospitalizado por NAC, especialmente en aquellos que han recibido tratamiento antibiótico antes de la admisión al hospital, han limitado significativamente su utilidad clínica en el manejo inicial de los enfermos y los clínicos rara vez modifican el tratamiento antimicrobiano empírico basados en esta información.

El antígeno urinario de *S. pneumoniae* ha facilitado el diagnóstico de la NAC neumocócica no bacteriémica, sin embargo, no ha sido determinante en el manejo de los enfermos y el cambio de la terapia antimicrobiana empírica prescrita en la admisión al hospital. La importancia y utilidad del antígeno urinario de *L. pneumophila* están determinados por los antecedentes epidemiológicos, factores de riesgo, la incidencia de la enfermedad en un área geográfica determinada, siendo baja la prevalencia reportada en Chile, y en los pacientes con NAC severa manejados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

El panel de virus respiratorios y el panel molecular múltiple de muestras respiratorias han facilitado la identificación del agente causal de la neumonía, pero no se ha demostrado que incidan significativamente en el manejo y riesgo de complicaciones de los enfermos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

En general, los exámenes microbiológicos (gram y cultivo de expectoración, hemocultivos, panel molecular múltiple, antígenos urinarios de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) no han demostrado que modifiquen en forma significativa el manejo y el pronóstico de los pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, tomando en consideración las importantes limitaciones de sensibilidad y especificidad de los exámenes, costos elevados, disponibilidad y acceso oportuno a los exámenes microbiológicos.

## Preguntas Clínicas

### 2C.1. ¿En el paciente adulto inmunocompetente atendido por neumonía adquirida en la comunidad se recomienda realizar tinción Gram y cultivo de expectoración para definir el tratamiento antibiótico?

#### Recomendación

Se recomienda no realizar tinción de Gram y cultivo de expectoración de forma rutinaria en pacientes adultos con NAC manejados en el ámbito ambulatorio (recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja).

Se recomienda realizar tinción de Gram y cultivo de secreciones respiratorias antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad que cumplan los siguientes criterios: a) NAC grave, especialmente si requieren conexión a ventilador mecánico o uso de drogas vasoactivas (recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja); b) Pacientes están siendo tratados empíricamente o están colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) o *Pseudomonas aeruginosa* (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad); c) Pacientes estuvieron hospitalizados y recibieron antibióticos por vía parenteral en los últimos tres meses (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

#### Resumen de la evidencia

##### Tinción Gram de expectoración

La utilidad de la tinción de Gram de muestras respiratorias para establecer el diagnóstico etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad es controversial, ya que su rendimiento es variable en los diferentes estudios. Es una técnica rápida y sencilla de realizar, sin embargo en su desempeño influyen varios factores como la adecuada toma y transporte de las muestras que determinarán su calidad y la correcta observación e interpretación de los resultados por personal capacitado. La calidad de la muestra se establece mediante la observación microscópica de menos de 10 células epiteliales por campo y más de 25 leucocitos por campo 100 x (criterios de Murray y Washington, 1975)<sup>1</sup>. Por otra parte, la presencia de un morfotipo bacteriano predominante, permite sugerir con sensibilidad variable (57% para *Streptococcus pneumoniae* y 82% para *Haemophilus influenzae*) el agente etiológico de la neumonía y ayuda en la valoración de los microorganismos aislados en los cultivos. En la

infección respiratoria por *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*, se ha establecido una correlación de 69-93% y 90% respectivamente, entre la presencia abundante de los correspondientes morfotipos y la evidencia clínica de que la neumonía es producida por esos microorganismos<sup>2</sup>. Un meta análisis publicado en 1996, evaluó doce estudios, concluyendo que no se podía hacer una estimación única de la sensibilidad y la especificidad de la tinción Gram de expectoración en la neumonía neumocócica adquirida en la comunidad, debido a la variabilidad de su desempeño, asignándole al observador un rol fundamental<sup>3</sup>.

Otro estudio que evaluó la tinción Gram de expectoración en 144 pacientes con NAC grave, mostró una sensibilidad de 75,5% y especificidad de 68,2% para establecer el diagnóstico etiológico, con un valor predictivo positivo de 74,1% y valor predictivo negativo de 69,8%, demostrando además su utilidad en la elección apropiada de la terapia antibiótica inicial<sup>4</sup>. Otro estudio prospectivo de 533 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requirieron hospitalización, se obtuvo 210 muestras de buena calidad (39,4%) y en 175 casos mostró un morfotipo predominante (32,8% de los casos)<sup>5</sup>. La sensibilidad y especificidad de la tinción de Gram para el diagnóstico de neumonía neumocócica fue 57% y 97%, respectivamente; y para *Haemophilus influenzae* fue 82% y 99%. Los pacientes con un morfotipo predominante fueron tratados con mayor frecuencia con monoterapia comparado con los pacientes sin una muestra de esputo de buena calidad (89% vs 75%;  $p < 0,001$ ).

Un estudio multicéntrico retrospectivo recientemente publicado, en el cual se implementó una intervención destinada a mejorar la calidad de las muestras respiratorias, mostró un incremento en el diagnóstico etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad de 41,2% a 62,0% ( $p: 0,0049$ ) después de la intervención<sup>6</sup>. Un meta-análisis publicado el 2019, donde se incluyeron veinte artículos y a 5.619 pacientes con NAC, la sensibilidad y la especificidad agrupada de la tinción de Gram de esputo fue de 59% y 87% respectivamente para *S. pneumoniae*, 78% y 96% para *H. influenzae*, 72% y 97% para *S. aureus*, y 64% y 99% para bacilos gramnegativos<sup>7</sup>. Los autores concluyeron que la tinción de Gram de expectoración tenía buena sensibilidad y excelente especificidad para identificar los principales agentes etiológicos de la neumonía adquirida en la comunidad.

Otro meta análisis publicado el 2020 que analizó 24 estudios con 4.533 pacientes, concluyó que con muestras de buena calidad, la tinción Gram

de esputo tuvo una sensibilidad de 69% y especificidad de 91% para *Streptococcus pneumoniae*, y sensibilidad de 76% y especificidad de 97% para *Haemophilus influenzae*<sup>8</sup>. Se identificaron patógenos bacterianos en el 73% de las muestras de buena calidad, y en 36% de todas las muestras, independiente de la calidad. La evidencia sobre otras bacterias fue escasa, concluyendo que la tinción de Gram de expectoración tiene muy buena especificidad para la detección de infección respiratoria por *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

### Cultivo de expectoración

A pesar de existir numerosos estudios, el valor clínico de los cultivos de expectoración en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad, al igual que la tinción Gram, es motivo de discusión por los antecedentes señalados. En la literatura hay estudios que le asignan poco valor en el diagnóstico etiológico de la neumonía debido a la gran variabilidad de su desempeño por muestras de mala calidad contaminadas con microbiota oral o uso previo de antimicrobianos entre otros factores<sup>9,10</sup>. Basados en estos antecedentes, la recomendación de las Sociedades Científicas internacionales fue realizar el cultivo de expectoración sólo en pacientes adultos con neumonía comunitaria grave que requieran hospitalización<sup>11,12</sup>. A pesar que su rendimiento es variable (40-60%) y que su obtención puede atrasar el inicio de la terapia antimicrobiana, algo fundamental es que permite conocer la epidemiología y los perfiles de susceptibilidad de los patógenos más prevalentes asociados a este cuadro, que es la base para establecer una terapia empírica efectiva y para ello se requiere la vigilancia en el tiempo<sup>2</sup>.

Un estudio reciente en el que se evaluó el costo económico del cultivo de expectoración en NAC y NAVM empleando un modelo de simulación, concluyó que en general realizar este examen no genera beneficios clínicos ni económicos en los pacientes con NAC, sin embargo en ciertas circunstancias, como el inicio de la terapia empírica y días de estadía en el hospital, los cultivos pueden reducir los costos y acortar la hospitalización<sup>13</sup>. La sensibilidad y especificidad de este examen varía en las diferentes publicaciones según el agente causal y también por los factores ya mencionados; los microorganismos detectados con más frecuencia siguen siendo *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Un estudio en 105 pacientes con neumonía bacteriémica por *Streptococcus pneumoniae*, la tinción Gram y cultivo de esputo demostró una sensibilidad de 57% y 79% respectivamente. Excluyendo los

pacientes con tratamientos antibióticos previos, la sensibilidad aumentó a 63% y 86% para cada examen<sup>14</sup>.

Otra publicación reciente que incluyó 216 pacientes con 124 (57%) muestras de buena calidad, mostró una sensibilidad y especificidad de 68,2% y 93,8% respectivamente para *Streptococcus pneumoniae* y de 76,2% y 100% para *Haemophilus influenzae*<sup>15</sup>. En un ensayo randomizado y controlado se comparó el empleo de técnicas rápidas versus tradicionales para el diagnóstico etiológico de la neumonía neumocócica, se obtuvo una sensibilidad de 100% y especificidad de 97,2%, empleando el hemocultivo como patrón de referencia<sup>16</sup>.

El valor de la tinción de Gram de expectoración ha sido ampliamente debatido en la literatura, la sensibilidad y especificidad del examen en pacientes adultos con NAC varía en diferentes contextos clínicos. La tinción de Gram de expectoración es un examen de bajo costo, rápido, sencillo, permite evaluar la calidad de la muestra y ayuda a interpretar el resultado de los cultivos; sin embargo, la validez de los resultados está directamente relacionado con la experiencia del operador, requiere entrenamiento y su correlación con el cultivo es variable en diferentes situaciones clínicas. Los estudios que han examinado el rendimiento e impacto clínico de la tinción de Gram y cultivo de esputo en forma aislada<sup>4,17-19</sup>, o en combinación con otros exámenes microbiológicos<sup>20-23</sup>, no han demostrado impacto significativo en los desenlaces clínicos de los pacientes con NAC.

### Referencias bibliográficas

- 1.- MURRAY PR AND WASHINGTON JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975; 50: 339-44.
- 2.- Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Editores: Cercenado E y Cantón R, SEIMC 2007.
- 3.- REED WW, BYRD GS, GATES RH JR, HOWARD RS, WEAVER MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. West J Med 1996; 165: 197-204.
- 4.- SATO T, AOSHIMA M, OHMAGARI N, TADA H, CHOHNABAYASHI N. Usefulness of sputum Gram staining in community-acquired pneumonia. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2002; 40 (7): 558-63.
- 5.- ROSÓN B, CARRATALÀ J, VERDAGUER R, DORCA J, MANRESA F, GUDIOL F. Prospective study

- of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (4): 869-74.
- 6.- WAAGSBØ B, BUSEM EM, LONGVA JÅ, BJERKE M, BAKKENE B, ERTESVÅG AS, et al. Diagnostic stewardship aiming at expectorated or induced sputum promotes microbial diagnosis in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2022; 22 (1): 203.
  - 7.- DEL RIO-PERTUZ G, GUTIÉRREZ JF, TRIANA AJ, MOLINARES JL, ROBLEDO-SOLANO AB, MEZA JL, et al. Usefulness of sputum gram stain for etiologic diagnosis in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19 (1): 403.
  - 8.- OGAWA H, KITSIOS GD, IWATA M, TERASAWA T. Sputum Gram stain for bacterial pathogen diagnosis in community-acquired pneumonia: A systematic review and bayesian meta-analysis of diagnostic accuracy and yield. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (3): 499-513.
  - 9.- EWIG S, SCHLOCHTERMEIER M, GÖKE N, NIEDERMAN MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002; 121 (5): 1486-92.
  - 10.- THEERTHAKARAI R, EL-HALEES W, ISMAIL M, SOLIS RA, KHAN MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119 (1): 181-4.
  - 11.- 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.
  - 12.- 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 (7): e45-e67.
  - 13.- ASTI L, BARTSCH SM, UMSCHIED CA, HAMILTON K, NACHAMKIN I, LEE BY. The potential economic value of sputum culture use in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25 (8): 1038.e1-1038.e9.
  - 14.- MUSER DM, MONTOYA R, WANAHITA A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (2): 165-9.
  - 15.- MIYASHITA N, SHIMIZU H, OUCHI K, KAWASAKI K, KAWAI Y, OBASE Y, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit* 2008; 14 (4): CR171-6.
  - 16.- NICHOLSON KG, ABRAMS KR, BATHAM S, MEDINA MJ, WARREN FC, BARER M, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess* 2014; 18 (36): 1-274, vii-viii.
  - 17.- SHARIATZADEH MR, MARRIE TJ. Does sputum culture affect the management and/or outcome of community-acquired pneumonia? *East Mediterr Health J* 2009; 15: 792-9.
  - 18.- SIGNORI LG, FERREIRA MW, VIEIRA LC, MULLER KR, DIAS DE MATTOS WL. Sputum examination in the clinical management of community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 152-8.
  - 19.- UEMATSU H, HASHIMOTO H, IWAMOTO T, HORIGUCHI H, YASUNAGA H. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2014; 26: 100-7.
  - 20.- LIDMAN C, BURMAN LG, LAGERGREN A, ORTQVIST A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 873-9.
  - 21.- SANYAL S, SMITH PR, SAHA AC, GUPTA S, BERKOWITZ L, HOMEL P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 346-8.
  - 22.- VAN DER EERDEN MM, VLASPOLDER F, DE GRAAFF CS, GROOT T, BRONSVELD W, JANSEN HM, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672-8.
  - 23.- EWIG S, TORRES A, ANGELES MARCOS M, ANGRILL J, RAÑO A, DE ROUX A, et al. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 20: 1254-62.



## 2C.2. ¿En el paciente adulto inmunocompetente atendido por neumonía adquirida en la comunidad se recomienda realizar hemocultivos para definir el tratamiento antibiótico?

### Recomendación

Se recomienda no realizar hemocultivos en pacientes adultos con NAC de bajo riesgo manejados ambulatoriamente (recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja).

Se sugiere no realizar hemocultivos de forma rutinaria en pacientes adultos con NAC de riesgo intermedio manejados en la sala de cuidados generales (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

Se recomienda realizar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes adultos hospitalizados con NAC en los siguientes contextos clínicos: a) NAC grave (recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja); b) Pacientes con NAC tratados empíricamente o colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) o *Pseudomonas aeruginosa* (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad); c) Antecedente de hospitalización y uso de antibióticos por vía parenteral en los últimos tres meses (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

### Resumen de la evidencia

En las últimas décadas, la automatización y nuevas tecnologías empleadas en los hemocultivos, han permitido mejorar el rendimiento de este examen, aumentando su capacidad diagnóstica y acortando los tiempos de detección entre otros beneficios. Este examen sigue siendo la piedra angular para el diagnóstico de bacteriemia y algunas sociedades científicas como la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) ha entregado recomendaciones para su indicación en diferentes contextos clínicos<sup>1</sup>. Es ampliamente conocido que el factor más importante que afecta su rendimiento es el volumen de sangre recolectado; las guías recomiendan para el adulto, tomar al menos dos sets de hemocultivos de 20 mL de sangre cada uno, de sitios de punción diferentes, en 24 horas, sin uso previo de antimicrobianos (40 ml de sangre total)<sup>2</sup>. En los estudios que evalúan la utilidad de este examen en el diagnóstico etiológico de la neumonía en general, no se describen estos aspectos técnicos de la toma de muestra (volumen de sangre) lo que impide un análisis veraz del desempeño de la prueba y también puede explicar la amplia variedad de resultados que se han reportado en la literatura.

En pacientes adultos con neumonía comuni-

taria, el rendimiento de los hemocultivos sigue siendo bajo oscilando entre el 2% en pacientes ambulatorios y el 9% en pacientes hospitalizados<sup>3-8</sup>. Además, en algunos estudios se han reportado altas tasas de resultados falsos positivos debido al desarrollo de contaminantes de la piel (*Staphylococcus coagulans* negativos, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium spp.*, entre otros) los que pueden llevar a confusión, prolongación de la estadía hospitalaria y uso inapropiado de antibióticos.

En una revisión sistemática que incluyó trece estudios, el rendimiento de los hemocultivos varió entre 0% y 14% y su utilidad para detectar agentes resistentes que determinarían un ajuste de la terapia fue muy baja (menor a 1%)<sup>9</sup>. En otro estudio prospectivo observacional en pacientes hospitalizados con neumonía grave, el rendimiento de los hemocultivos fue 5,6%<sup>5</sup>. En un estudio de cohorte prospectivo nacional que incluyó a 605 adultos inmunocompetentes hospitalizados por NAC, el rendimiento de los hemocultivos fue 12,6% y sólo se modificó el tratamiento antibiótico empírico en un caso que se aisló una cepa de *S. aureus* en la sangre (0,2% de los casos)<sup>10</sup>. El rendimiento del examen disminuyó significativamente en los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico antes de la admisión al hospital.

Por el contrario, en los pacientes con NAC grave y aquellos con factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente o *Pseudomonas aeruginosa*, los hemocultivos siguen siendo recomendados<sup>11</sup>. En los estudios nacionales, el aislamiento de *S. aureus* y *P. aeruginosa* en los hemocultivos de pacientes hospitalizados por NAC es un hallazgo infrecuente<sup>10,12,13</sup>. En una revisión sistemática y meta-análisis de técnicas diagnósticas empleadas en pacientes con neumonía neumocócica, la proporción de casos con infección respiratoria bacteriémica varió entre 2,2% y 50,9% (media 28,9%)<sup>14</sup>. La proporción de casos de neumonía neumocócica diagnosticados por hemocultivos fue 8,1%.

No existen estudios de buena calidad que hayan comparado específicamente los desenlaces clínicos de los pacientes adultos hospitalizados por NAC con y sin hemocultivos en la admisión al hospital. Se ha reportado menor mortalidad en los pacientes hospitalizados por NAC en quienes se realizó hemocultivos en la admisión al hospital<sup>15</sup>. Tres estudios observacionales encontraron asociaciones similares entre la mortalidad hospitalaria y los hemocultivos realizados en las 24 horas posteriores al ingreso,

pero los resultados no fueron estadísticamente significativos<sup>5,16,17</sup>. Debido a la calidad de los estudios, no está claro si existe una relación causal entre el resultado de los hemocultivos y los desenlaces clínicos, ya que pueden existir factores confundentes no controlados como los factores de riesgo y la gravedad de la infección pulmonar. Por este motivo, se ha cuestionado la utilidad de los hemocultivos de rutina en pacientes hospitalizados con NAC por motivos de baja sensibilidad, costo e impacto insignificante en el manejo antimicrobiano<sup>9</sup>.

### Referencias bibliográficas

- 1.- MILLER JM, BINNICKER MJ, CAMPBELL S, CARROLL KC, CHAPIN KC, GILLIGAN PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; 67 (6): e1-e94.
- 2.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and Procedures for Blood Cultures. CLSI Document M47-A. April 2022.
- 3.- LÉVY M, DROMER F, BRION N, LETURDU F, CARBON C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988; 93 (1): 43-8.
- 4.- BENENSON RS, KEPNER AM, PYLE DN 2<sup>ND</sup>, CAVANAUGH S. Selective use of blood cultures in emergency department pneumonia patients. *J Emerg Med* 2007; 33 (1): 1-8.
- 5.- CAMPBELL SG, MARRIE TJ, ANSTEY R, DICKINSON G, ACKROYD-STOLARZ S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003; 123 (4): 1142-50.
- 6.- WATERER GW, WUNDERINK RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001; 95 (1): 78-82.
- 7.- MOUNTAIN D, BAILEY PM, O'BRIEN D, JELINEK GA. Blood cultures ordered in the adult emergency department are rarely useful. *Eur J Emerg Med* 2006; 13 (2): 76-9.
- 8.- LONG B, KOYFMAN A. Best Clinical Practice: Blood culture utility in the emergency department. *J Emerg Med* 2016; 51 (5): 529-39.
- 9.- AFSHAR N, TABAS J, AFSHAR K, SILBERGLEIT R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009; 4 (2): 112-23.
- 10.- SALDÍAS F, REYES T, SÁEZ J, RAIN C, ILLANES P, BRICEÑO C, et al. Predictores clínicos de bacteriemia en adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile* 2015; 143: 553-61.
- 11.- 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 (7): e45-e67.
- 12.- RIQUELME R, RIQUELME M, RIOSECO ML, GÓMEZ V, GIL R, TORRES A. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Montt, Chile. *Rev Med Chile* 2006; 134: 597-605.
- 13.- LUCHSINGER V, RUIZ M, ZUNINO E, MARTÍNEZ MA, MACHADO C, PIEDRA PA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013; 68 (11): 1000-6.
- 14.- SAID MA, JOHNSON HL, NONYANE BA, DELORIA-KNOLL M, O'BRIEN KL, AGEDD ADULT PNEUMOCOCCAL BURDEN STUDY TEAM. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013; 8 (4): e60273.
- 15.- LIDMAN C, BURMAN LG, LAGERGREN A, ORTQVIST A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 873-9.
- 16.- MEEHAN TP, FINE MJ, KRUMHOLZ HM, SCINTO JD, GALUSHA DH, MOCKALIS JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080-4.
- 17.- DEDIER J, SINGER DE, CHANG Y, MOORE M, ATLAS SJ. Processes of care, illness severity, and outcomes in the management of community-acquired pneumonia at academic hospitals. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2099-104.

### 2C.3. ¿En el paciente adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad se recomienda realizar la prueba de antígeno urinario de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* para definir el tratamiento antibiótico?

#### Recomendación

Se sugiere no realizar el examen de antígeno de *Streptococcus pneumoniae* en orina de forma rutinaria en adultos hospitalizados por NAC, excepto en pacientes adultos con NAC grave (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Se sugiere no realizar el examen de antígeno de *Legionella* en orina de forma rutinaria en pacientes adultos hospitalizados por NAC, excepto cuando esté indicado por factores epidemiológicos, como la asociación con un brote de *Legionella* o un viaje reciente o en pacientes adultos con NAC grave (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

#### Resumen de la evidencia

El examen de antígeno urinario (TAU) de *Streptococcus pneumoniae* detecta antígenos solubles en orina con sensibilidad y especificidad reportada por el fabricante de 86% y 94% respectivamente en pacientes con neumonía bacteriémica<sup>1</sup>. La confirmación de la etiología neumocócica depende de los cultivos de sangre y/o líquido pleural que tardan entre 24 y 48 horas y que son positivos sólo en una fracción de los pacientes, el uso del TAU de *S. pneumoniae* permitiría realizar diagnóstico etiológico precoz. Un estudio sistemático y metaanálisis evaluó la prueba BinaxNOW® en NAC y concluyó que, comparado con el cultivo, la sensibilidad era 74% y la especificidad de 97%<sup>2</sup>. La variación de serotipos de *S. pneumoniae* por la introducción de las vacunas se ha asociado a disminución de la sensibilidad de 76,4% a 60,5% en casos de NAC<sup>3</sup>. Otro estudio multicéntrico reportó sensibilidad de 60% identificando predictores de positividad que permitirían orientar la solicitud del examen<sup>4</sup>. El TAU tiene limitaciones conocidas como reacción cruzada con otras especies de *Streptococcus*, positividad en el periodo post vacuna y la persistencia durante varias semanas después de una NAC neumocócica<sup>5</sup>.

El TAU de *Legionella pneumophila* detecta el lipopolisacárido del serogrupo 1 que es el responsable del 50 a 80% de las infecciones por este agente<sup>6</sup>. En un metaanálisis se encontró una sensibilidad de 77% y especificidad de 100% al comparar con técnicas de biología molecular<sup>7</sup>.

Recientemente se evaluó un nuevo test que detecta todos los serogrupos de *L. pneumophila* en pacientes con neumonía concluyendo que la sensibilidad era similar a la del examen convencional (79 vs 84%)<sup>8</sup>.

Con respecto al impacto del examen de TAU de *S. pneumoniae* este fue el único medio de identificación de la etiología neumocócica en 18 de 20 pacientes de una cohorte de NAC y en los casos con resultado positivo, en 15% permitió dirigir el tratamiento antimicrobiano y en 57% de los casos hubo de-escalación aunque no queda claro si fue en todos asociado al resultado del examen<sup>9</sup>. En 148 pacientes ingresados a la UCI con enfermedad neumocócica invasora, el TAU de *S. pneumoniae* fue el único método diagnóstico en el 51,4% y los autores proponen realizarlo a las 48 horas cuando los cultivos microbiológicos son negativos para mejorar la relación costo/beneficio<sup>10</sup>. En pacientes con neumonía neumocócica no invasiva, el diagnóstico con cultivo (n = 87) fue en promedio tres días más tardío que con el antígeno urinario (n = 72) asociado a un menor uso de antimicrobianos en este grupo<sup>11</sup>. En un estudio retrospectivo de NAC y nosocomial realizado en varios hospitales de Estados Unidos, la solicitud de TAU fue de 0 a 69% y hubo ajuste de los antibióticos en un mayor porcentaje de los pacientes con resultado positivo, por lo que aumentar su uso impactaría en la planificación y racionalización del uso de antimicrobianos<sup>12</sup>. En 910 pacientes con NAC y TAU de *S. pneumoniae* realizado, el 13,3% fue positivo con impacto en la suspensión de la cobertura de microorganismos atípicos<sup>13</sup>.

Con relación al TAU de *L. pneumophila*, no existen publicaciones recientes que hayan evaluado el impacto clínico. Varios autores señalan aumento en la detección de este patógeno probablemente por mayor uso del TAU ya que las alternativas diagnósticas son lentas (cultivo) o se encuentran poco disponibles (PCR)<sup>14,15</sup>.

En conclusión, ambos exámenes poseen muy buena especificidad, especialmente en el caso de *L. pneumophila*, y sensibilidad moderada producto de la variación en la prevalencia de los diferentes serotipos de *S. pneumoniae* y en la detección de un solo serogrupo en el caso de *L. pneumophila*. Ambas pruebas tienen mayor utilidad en confirmar la etiología que en descartarla. Considerando el uso de una muestra de orina fácil de obtener, el costo moderado del examen y la rapidez en la obtención del resultado, son buenas herramientas para conocer la epidemiología, realizar un tratamiento dirigido y estudiar posibles fuentes de infección en el caso de la legionelosis.

Sin embargo, el impacto clínico real es marginal por lo que su principal utilidad parece ser la epidemiológica.

El examen de antígeno urinario de *S. pneumoniae* tiene buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la neumonía neumocócica en adultos, siendo superior su rendimiento diagnóstico al cultivo de expectoración y los hemocultivos, y no se modifica su rendimiento por el uso previo de antibióticos<sup>16-22</sup>. La detección del antígeno urinario de *L. pneumophila* mediante inmunocromatografía o inmunoensayo enzimático tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección respiratoria por *Legionella pneumophila* serogrupo 1<sup>6-8,23-26</sup>. Los estudios clínicos que han examinado la utilidad de los exámenes de antígeno urinario de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* en el adulto inmunocompetente hospitalizado por NAC no han demostrado beneficios significativos en los desenlaces clínicos (estadía en el hospital, admisión a UCI y mortalidad)<sup>27,28</sup>.

## Referencias bibliográficas

- 1.- BinaxNOW S. pneumo Product Insert with DIGITAL EME.
- 2.- <https://ensur.invmed.com › broker › ensurbroker>, acceso el 1 de Agosto de 2022.
- 3.- SINCLAIR A, XIE X, TELTSCHER M, DENDURUKI N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2013; 51 (7): 2303-10.
- 4.- SHOJI H, DOMENECH A, SIMONETTI AF, GONZÁLEZ A, GARCÍA-SOMOZA D, CUBERO M, et al. The Alere BinaxNOW pneumococcal urinary antigen test: diagnostic sensitivity for adult pneumococcal pneumonia and relationship to specific serotypes. J Clin Microbiol 2018; e00787-17.
- 5.- MOLINOS L, ZALACAIN R, MENÉNDEZ R, REYES S, CAPELASTEGUIA, CILLÓNIZ C, et al. Sensitivity, specificity and positivity predictors of the pneumococcal urinary antigen test in community-acquired pneumonia. Ann Am Thorac Soc 2015; 12 (10): 1482-9.
- 6.- HYAMS C, WILLIAMS OM, WILLIAMS P. Urinary antigen testing for pneumococcal pneumonia: is there evidence to make its use uncommon in clinical practice? ERJ Open Res 2020 ;6 (1): 00223-2019.
- 7.- PIERRE DM, BARON J, YU, VL, STOUT JE. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017; 16 (1): 59.
- 8.- AVNI T, BIEBER A, GREEN H, STEINMETZ T, LEIBOVICI L, PAUL M. Diagnostic accuracy of PCR alone and compared to urinary antigen testing for detection of *Legionella* spp.: a systematic review. J Clin Microbiol 2016; 54 (2): 401-11.
- 9.- ITO A, YAMAMOTO Y, ISHII Y, OKASAKI A, ISHIURA Y, KAWAGISHI Y, et al. Evaluation of a novel urinary antigen test kit for diagnosing *Legionella* pneumonia. Int J Infect Dis 2021; 103: 42-7.
- 10.- WEST DM, MCCAULEY LM, SORENSEN JS, JEPHSON AR, DEAN NC. Pneumococcal urinary antigen test use in diagnosis and treatment of pneumonia in seven Utah hospitals. ERJ Open Research 2016; 2 (4): 00011-2016.
- 11.- CAMOU F, ISSA N, BESSEDE É, MOURISSOUX G, GUISSSET O. Usefulness of pneumococcal antigen urinary testing in the intensive care unit? Med Mal Infect 2015; 45 (8): 318-23.
- 12.- BANKS R, ZAPPERNICK T, WILSON B, PEREZ F, JUMP RLP. A positive pneumococcal urinary antigen test promotes narrow spectrum antibiotic use in patients with non-invasive pneumococcal pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2020; 96 (2): 114897.
- 13.- SCHIMMEL JJ, HAESSLER S, IMREY P, LINDENAUER PK, RICHTER SS, YU PC, et al. Pneumococcal urinary antigen testing in United States hospitals: a missed opportunity for antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2020; 71 (6): 1427-34.
- 14.- GREENFIELD A, MARSH K, SIEGFRIED J, ZACHARIODAKIS I, AHMED N, DECANO A, et al. Impact of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen testing in patients with community-acquired pneumonia admitted within a large academic health system. Open Forum Infect Dis 2021; 9 (1): ofab522.
- 15.- ALVAREZ J, DOMÍNGUEZ A, SABRIÀ M, RUIZ L, TORNER N, CAYLA J, et al. Impact of the *Legionella* urinary antigen test on epidemiological trends in community outbreaks of legionellosis in Catalonia, Spain, 1990-2004. Int J Infect Dis 2009; 13 (6): e365-70.
- 16.- YU V and STOUT J. Rapid diagnostic testing for community-acquired pneumonia. Chest 2009; 136 (6): 1618-21.
- 17.- MURDOCH DR, LAING RT, MILLS GD, KARALUS NC, TOWN GI, MIRRETT S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol 2001; 39: 3495-8.
- 18.- GUTIÉRREZ F, MASÍÁ M, RODRÍGUEZ JC, AYELO A, SOLDÁN B, CEBRIÁN L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. Clin Infect Dis 2003; 36: 286-92.
- 19.- SMITH MD, DERRINGTON P, EVANS R, CREEK M, MORRIS R, DANCE DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin

- Microbiol 2003; 41: 2810-3.
- 20.- ANDREO F, DOMÍNGUEZ J, RUIZ J, BLANCO S, ARELLANO E, PRAT C, et al. Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Respir Med* 2006; 100: 884-91.
- 21.- BRIONES ML, BLANQUER J, FERRANDO D, BLASCO ML, GIMENO C, MARÍN J. Assessment of analysis of urinary pneumococcal antigen by immunochromatography for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 1092-7.
- 22.- LASOCKI S, SCANVIC A, LE TURDU F, RESTOUX A, MENTEC H, BLEICHNER G, et al. Evaluation of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1766-72.
- 23.- KOBASHI Y, YOSHIDA K, MIYASHITA N, NIKI Y, MATSUSHIMA T. Evaluating the use of a *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen detection kit for the management of community-acquired pneumonia in Japan. *Respiration* 2007; 74: 387-93.
- 24.- BIRTLES RJ, HARRISON TG, SAMUEL D, TAYLOR AG. Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection. *J Clin Pathol* 1990; 43: 685-90.
- 25.- LETTINGA KD, VERBON A, WEVERLING GJ, SCHELLEKENS JF, DEN BOER JW, YZERMAN EP, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1448-54.
- 26.- HELBIG JH, ULDUM SA, BERNANDER S, LÜCK PC, WEWALKA G, ABRAHAM B, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 838-40.
- 27.- MUÑOZ MJ, MARTÍNEZ TOLDOS MC, YAGÜE G, SEGOVIA M. Evaluation of three immunochromatographic assays for detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine samples. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22 (4): 207-9.
- 28.- FALGUERA M, RUIZ-GONZÁLEZ A, SCHOENENBERGER JA, TOUZÓN C, GÁZQUEZ I, GALINDO C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 2010; 65 (2): 101-6.
- 29.- PISO RJ, IVEN-KOLLER D, KOLLER MT, BASSETTI S. The routine use of urinary pneumococcal antigen test in hospitalised patients with community acquired pneumonia has limited impact for adjustment of antibiotic treatment. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13679.

**2C.4. ¿En el paciente adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad se recomienda realizar examen de PCR de virus influenza en muestras respiratorias para definir el tratamiento antimicrobiano?**

**Recomendación**

Cuando el virus de influenza circula en la comunidad, se recomienda realizar un ensayo molecular rápido de virus influenza (es decir, prueba de amplificación de ácido nucleico de influenza), que es preferible a una prueba de diagnóstico rápido de influenza (es decir, prueba de antígeno) en el paciente adulto hospitalizado por NAC (recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia).

**Resumen de la evidencia**

Los principales virus respiratorios aislados en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad son el virus influenza, *rhinovirus* y virus sincicial respiratorio<sup>1-3</sup>. La terapia antiviral está indicada en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda

por virus influenza y factores de riesgo de complicaciones o evidencias de infección respiratoria aguda grave<sup>4</sup>.

Las pruebas rápidas de diagnóstico de influenza están cada vez más disponibles, incluyendo las técnicas de detección basadas en antígenos y las pruebas de amplificación de ácido nucleico. No se identificaron estudios que evaluaran específicamente el impacto de las pruebas diagnósticas de influenza en los desenlaces clínicos de los pacientes adultos con NAC. En contraste, se ha evaluado la importancia de las pruebas diagnósticas de influenza en la población general, específicamente entre pacientes con enfermedades respiratorias similares a la influenza<sup>5</sup>. La recomendación de la prueba diagnóstica de influenza en adultos con NAC es consistente con las recomendaciones del examen para la población adulta con sospecha clínica de influenza<sup>6</sup>.

Los beneficios de la terapia antiviral respaldan la recomendación a favor de realizar el examen de virus influenza en los pacientes adultos con NAC durante los períodos de alta circulación del virus influenza en la comunidad<sup>4</sup>. Durante los períodos de baja actividad de influenza, no se

recomienda realizar estos exámenes de manera rutinaria. Cabe destacar que esta recomendación tiene implicaciones tanto terapéuticas como en el control de infecciones en el entorno hospitalario.

## Referencias

- 1.- 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 (5): 415-27.
- 2.- BURK M, EL-KERSH K, SAAD M, WIEMKEN T, RAMIREZ J, CAVALLAZZI R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2016; 25 (140): 178-88.
- 3.- SHOAR S, MUSER DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)* 2020; 12: 11.
- 4.- JEFFERSON T, JONES MA, DOSHI P, DEL MAR CB, HAMA R, THOMPSON MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014 (4): CD008965.
- 5.- UYEKI TM. Preventing and controlling influenza with available interventions. *N Engl J Med* 2014; 370: 789-91.
- 6.- UYEKI TM, BERNSTEIN HH, BRADLEY JS, ENGLUND JA, FILE TM JR, FRY AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2018; 68: e1-e47.

### 2C.5. ¿En el paciente adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad se recomienda realizar panel molecular múltiple para definir el tratamiento antimicrobiano?

#### Recomendación

Se sugiere no realizar el examen de panel molecular múltiple de forma rutinaria en adultos hospitalizados por NAC, excepto en pacientes adultos con NAC grave (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

#### Resumen de la evidencia

El desarrollo de las técnicas moleculares, especialmente paneles múltiples, ha mejorado la detección de agentes etiológicos bacterianos y virales en los pacientes adultos atendidos con NAC y ha permitido reconocer la importancia de los virus y de las infecciones mixtas<sup>1,2</sup>. En el mercado existen varias alternativas que aún son de costo elevado por lo que su utilización debiera basarse en estudios que demuestren el impacto en el manejo y pronóstico del paciente, uso de antimicrobianos y antivirales, días de hospitalización y/o medidas de aislamientos, además de entregar información sobre la etiología de la NAC que sustente las recomendaciones de las guías de tratamiento empírico.

La guía clínica de la ATS/IDSA no incluyó el uso del panel molecular múltiple (PMM) y sólo recomienda la detección de virus Influenza a través de test molecular rápido especialmente en el periodo epidémico<sup>3</sup>. Posteriormente se abordó el rol de la detección de otros virus respiratorios re-

comendando realizar PMM viral sólo en pacientes con NAC grave e inmunosuprimidos pero con nivel de evidencia baja por basarse en estudios en su mayoría, observacionales, retrospectivos y que incluyen distintas patologías respiratorias<sup>4</sup>. A pesar de ello, el panel revisor concluye que el PMM (viral o viral con microorganismos atípicos) puede contribuir a un uso más racional de los antimicrobianos.

En Chile está disponible un PMM dirigido a pacientes con neumonía que incluye ocho virus, diez y ocho bacterias y siete mecanismos de resistencia en esputo o lavado broncoalveolar (LBA) y varios paneles que detectan varios virus y algunas bacterias en torulado nasofaríngeo (TNF) por lo que no están orientados necesariamente a pacientes con neumonía. El primero tiene un excelente rendimiento comparado con el cultivo con una concordancia positiva de 94% y negativa de 96%, adicionando la detección de bacterias no cultivables, virus respiratorios y los mecanismos de resistencia<sup>5-7</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan examinado el impacto clínico del panel molecular en el manejo de la NAC.

La mayoría de los estudios que han examinado el impacto clínico en pacientes con NAC fueron realizados con el PMM que detectan virus y microorganismos atípicos en TNF, generalmente estudios retrospectivos o que comparan antes y después de su incorporación y que incluyen pacientes con NAC y otros cuadros respiratorios y muestran resultados discordantes en términos de duración de la hospitalización y uso de antimicrobianos<sup>7-14</sup>. En particular un estudio retrospectivo evaluó el efecto de la suspensión de macrólidos

en pacientes con NAC cuando el panel descartaba los microorganismos atípicos, no encontró diferencias en la mortalidad, incidencia de diarrea por *C. difficile* ni otras complicaciones asociadas al uso de macrólidos<sup>10</sup>.

En conclusión, con la información disponible no se recomienda el uso de PMM en todos los pacientes con NAC. En pacientes con NAC grave podría contribuir a un tratamiento antimicrobiano dirigido, a la suspensión de los macrólidos, uso racional de inhibidores de la neuraminidasa en la neumonía asociada a virus influenza y a disponer de información epidemiológica que oriente en la actualización de las guías clínicas de neumonía comunitaria.

### Referencias bibliográficas

- 1.- TORRES A, LEE N, CILLONIZ C, VILA J, VAN DER EERDEN M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J* 2016; 48: 1764-78.
- 2.- GILBERT DN, LEGGETT JE, WANG L, FERDOSIAN S, GELFER GD, JOHNSTON ML, et al. Enhanced detection of community-acquired pneumonia pathogens with the BioFire® Pneumonia FilmArray® Panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 99: 115246.
- 3.- 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 Resp Crit Care Med* 2019; 200 (7): e45-e67.
- 4.- EVANS SE, JENNERICH AL, AZAR MM, CAO B, CROTHERS K, DICKSON RP, et al. Nucleic acid-based testing for noninfluenza viral pathogens in adults with suspected community-acquired pneumonia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care Med* 2021; 203 (9): 1070-87.
- 5.- FELDMAN C, SHADDOCK E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults. *Expert Rev Resp Med* 2019; 3 (1): 63-77.
- 6.- GADSBY NJ, RUSSELL CD, MCHUGH MP, MARK H, MORRIS AC, LAURENSEN IF, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 817-23.
- 7.- GELFER G, LEGGETT J, MYERS J, WANG L, GILBERT DN. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83: 400-6.
- 8.- AFZAL Z, MINARD CG, STAGER CE, YU VL, MUSHER DM. Clinical diagnosis, viral PCR, and antibiotic utilization in community-acquired pneumonia. *Am J Ther* 2016; 23: e766-72.
- 9.- GILBERT D, GELFER G, WANG L, MYERS J, BAJEMA K, JOHNSTON M, et al. The potential of molecular diagnostics and serum procalcitonin levels to change the antibiotic management of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86: 102-7.
- 10.- BRENDISH NJ, MALACHIRA AK, ARMSTRONG L, HOUGHTON R, AITKEN S, NYIMBILI E, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 401-11.
- 11.- BLATT SP, YULTYEV A, HUANG M, FRIEDSTROM S, STEINBRUNNER J. Impact of respiratory virus molecular testing on antibiotic utilization in community-acquired pneumonia. *Am J Infect Control* 2017; 45 (12): 1396-8.
- 12.- BRENDISH NJ, MALACHIRA AK, ARMSTRONG L, HOUGHTON R, AITKEN S, NYIMBILIE, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2017; 5: 401-11.
- 13.- SHENGCHEN D, GU X, FAN G, SUN R, WANG Y, YU D, et al. Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1415-21.
- 14.- QIAN Y, AI J, WU J, YU S, CUI P, GAO Y, et al. Rapid detection of respiratory organisms with FilmArray respiratory panel and its impact on clinical decisions in Shanghai, China, 2016-2018. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14: 142-9.
- 15.- HOPKINS TM, JUANG P, WEAVER K, KOLLEF MH, BETTHAUSER KD. Outcomes of macrolide deescalation in severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2019; 41 (12): 2540-8.

### 2C.6. ¿En el paciente adulto inmunocompetente con neumonía adquirida en la comunidad se recomienda realizar PCR de hisopado nasofaríngeo de coronavirus SARS CoV-2 como parte del proceso diagnóstico habitual?

#### Recomendación

Cuando el coronavirus SARS-CoV-2 circula en la comunidad, se sugiere realizar el examen de PCR de muestras respiratorias como parte del proceso diagnóstico habitual en el adulto inmunocompetente atendido por neumonía adquirida en la comunidad (recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad).

#### Resumen de la evidencia

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades sanitarias chinas reportaron un brote de neumonía de causa desconocida en Wuhan, el cual fue vinculado con el mercado mayorista de mariscos y animales silvestres de Huanan<sup>1-3</sup>. El 11 de enero de 2020, los científicos chinos identificaron y realizaron la secuenciación genómica de una nueva especie de coronavirus de muestras del tracto respiratorio de pacientes con neumonía, el cual fue denominado coronavirus SARS-CoV-2 por el Grupo de Estudio Coronavirus y la entidad clínica fue denominada COVID-19 por expertos de la Organización Mundial de la Salud (*Coronavirus Infectious Disease*, 2019)<sup>4,5</sup>. A pesar del esfuerzo por detener la transmisión de la enfermedad, la infección se propagó por todo el continente asiático y luego por Europa, América y el resto del mundo. Así, el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud calificó como una pandemia global la situación epidemiológica del COVID-19<sup>6</sup>.

La enfermedad se manifiesta por síntomas respiratorios, digestivos y sistémicos, como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, dificultad respiratoria, tos, expectoración y diarrea, pudiendo evolucionar a una neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de disfunción orgánica múltiple con alto riesgo de complicaciones y letalidad<sup>7,8</sup>. A medida que aumentó el número de pacientes con COVID-19, también aumentó el número de casos graves que requirieron manejo en el hospital. El desarrollo de los programas de vacunación masiva de la población, la identificación de los grupos de riesgo, el diagnóstico oportuno y el desarrollo de terapias antivirales específicas han permitido modificar en forma favorable la situación epidemiológica y manejo de esta infección viral<sup>9-15</sup>.

Los exámenes microbiológicos de coronavirus SARS-CoV-2 son esenciales no solo para el diag-

nóstico y el tratamiento apropiado y oportuno de la infección respiratoria aguda en los servicios de atención de salud, sino también como un requisito básico para reanudar la actividad productiva y económica normal y las actividades sociales como vuelos internacionales, trabajo presencial, acceso a centros comerciales, eventos deportivos y comunitarios. La sensibilidad, especificidad, precisión, el tiempo de obtención de los resultados y el costo de los exámenes diagnósticos son parámetros esenciales a considerar, ya que incluso una mejora mínima en cualquiera de estos aspectos puede tener un impacto significativo en la productividad, desarrollo económico y organización de los países<sup>17-20</sup>. Los programas de detección precoz de los casos sintomáticos mediante técnicas de biología molecular (PCR en tiempo real) y pruebas de antígenos de muestras respiratorias han permitido mitigar la propagación de la infección en la comunidad, proteger a los grupos de riesgo y facilitar su manejo en la comunidad y el hospital según la gravedad de la infección respiratoria<sup>16-20</sup>.

El diagnóstico temprano es crucial para controlar la propagación de COVID-19. La detección molecular del ácido nucleico de coronavirus SARS-CoV-2 es considerado el patrón de referencia. Muchos kits de detección de ácidos nucleicos virales dirigidos a los genes ORF1b (incluyendo RdRp), N, E o S están disponibles comercialmente<sup>16-20</sup>. El tiempo de detección varía de algunos minutos a horas dependiendo de la tecnología. Aunque el coronavirus SARS-CoV-2 ha sido detectado en diferentes muestras biológicas respiratorias, incluidos el hisopado nasofaríngeo, saliva, orofaringe posterior, esputo, lavado broncoalveolar y aspirado traqueal, la carga viral es mayor en las muestras del tracto respiratorio inferior. La carga viral disminuye progresivamente en el curso de la enfermedad. En consecuencia, los resultados falsos negativos pueden ser comunes cuando se usan hisopados de la cavidad oral, por lo que se recomienda adoptar múltiples métodos de detección para confirmar el diagnóstico de COVID-19<sup>18-20</sup>.

#### Referencias bibliográficas

- 1.- TAN WJ, ZHAO X, MA XJ, WANG W, NIU P, XU W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 61-2.
- 2.- ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B, SONG J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.



- 3.- The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Li Q. Notes from the field: an outbreak of NCIP (2019-nCoV) infection in China - Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 79-80.
- 4.- CHAN JF, KOK KH, ZHU Z, CHU H, TO KK, YUAN S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 221-36.
- 5.- WHO. Novel Coronavirus-China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Acceso el 1 de noviembre de 2022.
- 6.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> Acceso el 1 de noviembre de 2022.
- 7.- PASCARELLA G, STRUMIA A, PILIEGO C, BRUNO F, DEL BUONO R, COSTA F, et al. COVID-19 diagnosis and management: A comprehensive review. *J Intern Med.* 10.1111/joim.13091.
- 8.- LI LQ, HUANG T, WANG YQ, WANG ZP, LIANG Y, HUANG TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 577-83.
- 9.- LI H, LIU SM, YU XH, TANG SL, TANG CK. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105951.
- 10.- VEGIVINTI CTR, EVANSON KW, LYONS H, AKOSMAN I, BARRETT A, HARDY N, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2022; 22 (1): 107.
- 11.- PITRE T, VAN ALSTINE R, CHICK G, LEUNG G, MIKHAIL D, CUSANO E, et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *CMAJ* 2022; 194 (28): E969-E980.
- 12.- NG TI, CORREIA I, SEAGAL J, DEGOEY DA, SCHRIMPF MR, HARDEE DJ, et al. Antiviral drug discovery for the treatment of COVID-19 infections. *Viruses* 2022; 14 (5): 961.
- 13.- HASSANEIN SS, SHARABY MR, TAWFIK NM, RASHED SA, ADEL M, FAYEZ A, et al. Latest insights on the diagnostic approaches and treatment strategies of COVID-19. *Intervirology* 2022; 65 (4): 167-80.
- 14.- JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Coronavirus Resource Center. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> acceso el 1 de noviembre de 2022.
- 15.- DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA DEL MINISTERIO DE SALUD, Santiago, Chile. Plan de acción coronavirus COVID-19. <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/> acceso 1 de noviembre de 2022.
- 16.- HU B, GUO H, ZHOU P, SHI Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19 (3): 141-54.
- 17.- DINNES J, DEEKS JJ, BERHANE S, TAYLOR M, ADRIANO A, DAVENPORT C, et al. Cochrane COVID-19. Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3 (3): CD013705.
- 18.- FILCHAKOVA O, DOSSYM D, ILYAS A, KUANYSHHEVA T, ABDIZHAMIL A, BUKASOV R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta* 2022; 244: 123409.
- 19.- PEELING RW, HEYMANN DL, TEO YY, GARCIA PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet* 2022; 399 (10326): 757-68.
- 20.- ZHOU Y, ZHANG L, XIE YH, WU J. Advancements in detection of SARS-CoV-2 infection for confronting COVID-19 pandemics. *Lab Invest* 2022; 102 (1): 4-13.