****

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE EN EXTREMADURA.**

**Consideraciones generales**:

La mortalidad relacionada con la neumonía adquirida en la comunidad grave (NACs) sigue siendo una preocupación importante, especialmente en niños y en los ancianos, a pesar de los avances en las pruebas de diagnóstico rápido, las nuevas opciones de tratamiento y las estrategias de vacunación. La mortalidad relacionada con la neumonía en los ingresados ​​en la UCI es aproximadamente del 30% (Fine et al., 1996; Metersky et al., 2012; Walden et al., 2014).

Aunque esto se ha descrito en general para la neumonía bacteriana, la experiencia reciente de la pandemia con el nuevo coronavirus (COVID-19) ha demostrado que la mortalidad es de 35 a 50% en pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva (Richardson et al., 2020). *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el patógeno bacteriano más común responsable de NAC, independientemente de la edad del paciente y las comorbilidades (Said et al., 2013).

La neumonía asociada a la atención de la salud ya no se reconoce como una entidad distinta, sino como una forma de NAC, y hay cada vez más evidencia de patógenos gramnegativos como agentes etiológicos de la NAC (Prina et al., 2015). Los patógenos recientemente acuñados como "PES" (*Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae que son β-lactamasas positivas de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) representan hasta el 6% de la NAC hospitalizada (Prina et al., 2015).

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la causa más frecuente de muerte en los países en desarrollo (GBD 2017) La NACs mata a más personas que todas las demás enfermedades infecciosas en todo el mundo (GBD 2016), y es responsable de más de 3 millones de muertes al año.

A pesar de la carga de mortalidad, la NAC ha sido recientemente reconocida como una enfermedad desatendida (Aliberti et al 2019). La NAC también tiene un importante coste económico para los sistemas sanitarios, con más de USD 10 mil millones al año gastados para tratar pacientes con NAC solo en los EE. UU. (Jain S et al 2015; Wunderink RG et al 2014). Su prevalencia es mayor en pacientes menores de 5 años y mayores de 65 años; la NAC es por lo tanto una enfermedad más grave y más frecuentemente mortal en adultos mayores (Cilloniz C et al 2012).

En España la tasa de mortalidad en 2018 por NACs fue de 19 por 100.000 habitantes y Extremadura fué la segunda comunidad con la tasa mayor de nuestro país, 30 por 100.000 (Fuente Estadística Eurostat 2019). Esto nos obliga a realizar un esfuerzo de mejora en la detección de NACs y organizar un manejo de esos pacientes adaptado y protocolizado conforme a las últimas publicaciones científicas, guías nacionales e internacionales.

El uso de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha llevado a una mayor detección de virus respiratorios en pacientes ingresados ​​con NAC (Jain et al., 2015), y nuestra experiencia reciente con SARS-CoV-2 ha enfatizado aún más la importancia y alta frecuencia de neumonía viral. La American Thoracic Society (ATS) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) actualizaron recientemente las pautas de manejo de CAP de 2007 para optimizar las pruebas de diagnóstico y el uso de antibióticos (Metlay et al., 2019). El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) también publicó pautas actualizadas sobre el diagnóstico y el manejo de pacientes adultos con NAC en 2019 ("Neumonía en adultos: diagnóstico y manejo"). Si bien no existe una definición concreta de NACs, se considera que aquellos que ingresan en la UCI por requerir ventilación mecánica (VM) o soporte respiratorio o vasopresor intensivo (IRVS), y aquellos que tienen hipotensión que no responde a líquidos, tienen NACs. Fuera de esas definiciones, todavía existe un debate sobre la mejor manera de identificar a los pacientes con NACs (Torres et al., 2019).

### Dado que el retraso en la atención de la UCI y el uso de antibióticos inapropiados se asocian con peores resultados en los pacientes con NACs, la decisión sobre el lugar de atención y la identificación de los pacientes de alto riesgo es primordial. Los antibióticos recomendados en el tratamiento de NAC siguen siendo una combinación de β-lactámicos más macrólidos o β-lactámicos más fluoroquinolonas; sin embargo, la aparición de patógenos PES requiere consideraciones más detalladas sobre la elección adecuada de antibióticos (Postma et al., 2015). En este documento, nos vamos a enfocar en la literatura actual y las controversias con respecto a los factores de riesgo, la microbiología, las decisiones sobre el lugar de atención y el tratamiento de los pacientes con NACs.

* 1. **Factores de riesgo para la mortalidad**

La carga total que supone la enfermedad relacionada con la NACs hospitalizada es sustancial, con una mortalidad durante la hospitalización del 7% (J. A. Ramirez et al., 2017).

Hayes y colegas en un estudio reciente mostraron que la tasa promedio anual de hospitalización asociada a neumonía ajustada por edad fue de 464,8 por 100.000; sin embargo, hubo una disminución significativa de las hospitalizaciones relacionadas con la neumonía entre 2001 y 2014, a pesar de un aumento significativo de la sépsis o la insuficiencia respiratoria (Hayes et al., 2018). Los factores de riesgo de mortalidad relacionados con NACs incluyen edad avanzada (> 65 años), condiciones comórbidas, ausencia de fiebre al ingreso, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones / min, hipotensión diastólica o sistólica, nitrógeno ureico en sangre elevado (BUN> 19,6). mg / dL), pH menor a 7.35, leucopenia profunda o leucocitosis, bacteriemia, antibioticoterapia inadecuada, necesidad de ventilación mecánica (VM) e hipoalbuminemia (Mandell et al., 2007; Metersky et al., 2012).

En un estudio prospectivo que incluyó 3700 pacientes con NACs donde se comparó a los que necesitaban VM con los que no, la VM fue el factor más predominante en la mortalidad (razón de probabilidad ajustada = 3.54, IC del 95%: 1.45-8.37, p = 0.006) (Ferrer et al., 2018).

Waterer et.al. estudiaron los factores evitables que contribuyen a la mortalidad a corto plazo específica de la NACs a partir de un gran estudio prospectivo que incluyó a 832 pacientes, y encontró que sólo 2 pacientes, que murieron, tuvieron un lapso identificable en la calidad de la atención hospitalaria de neumonía con administración tardía de antibióticos en presencia de shock o la terapia con antibióticos no fué consistente con las pautas IDSA / ATS 2007 de NAC (Waterer et al., 2018). Así, la mortalidad por NACs está estrechamente asociada con la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y la gravedad de la enfermedad al ingreso (Ito et al., 2017).

Otro factor que puede influir en los resultados de los pacientes con NACs está relacionado con el retraso en recibir el tratamiento adecuado o el ingreso en la UCI (Restrepo et al., 2010). La mayoría de los estudios utilizan un promedio de 6 horas como límite para recibir los antibióticos apropiados después de ser evaluados en el departamento de urgencias (Mandell et al., 2007; Metersky et al., 2006; Ruiz et al., 1999 ;Torres et al., 1991; Waterer et al., 2006). En un estudio que incluyó a 453 pacientes con NAC, los investigadores apreciaron una diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días (11,7 % frente a 23,4 %) para aquellos que ingresaron directamente a la UCI desde la sala de emergencias con una necesidad obvia de atención en la UCI, en comparación con aquellos sin necesidad obvia de cuidados en la UCI que tuvieron un ingreso retrasado (Renaud et al., 2009). Es decir el retraso en el ingreso en UCI condiciona un claro aumento de la mortalidad.

Hraiech et.al. observaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con NACs que requirieron ventilación mecánica dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la NAC en comparación con aquellos que requirieron ventilación mecánica 4 o más días después del inicio de la NAC (28% vs 51%, p = 0.03) (Hraiech et al., 2013). Por lo tanto, cualquier retraso en el reconocimiento de la enfermedad grave, la identificación de las personas en riesgo de ventilación mecánica o la necesidad de un nivel de atención en la UCI junto con la administración tardía de la terapia adecuada puede afectar negativamente los resultados del paciente con NACs.

La identificación de la neumonía grave al principio del curso parece fácil, pero está llena de complejidad. Varios investigadores han propuesto sistemas de puntuación de gravedad para predecir el riesgo de muerte, pero ninguno ha mostrado una mejora constante en la mortalidad después de la implementación en la práctica clínica (Torres et al., 2019). Los sistemas de puntuación de pronóstico más utilizados son el índice de gravedad de la neumonía (PSI), la puntuación CURB-65, los criterios ATS / IDSA para NACs (poner tabla) (Charles et al., 2008; España et al., 2006; Mandell et al., 2007). Si bien tanto PSI como CURB-65 son buenos para predecir la mortalidad en pacientes con NAC, existe una correlación pobre entre el riesgo de mortalidad y la necesidad de ingreso en la UCI (Torres et al., 2019).

Por ejemplo, las personas jóvenes y previamente sanas pueden tener una neumonía grave, pero una baja mortalidad prevista, pero aún así podrían beneficiarse de un apoyo respiratorio y vasopresor intensivo en la UCI.

Las pautas de 2007 IDSA / ATS para CAP recomiendan que se considere la atención en UCI si el paciente tenía uno de dos criterios principales (necesidad de ventilación mecánica o choque séptico con necesidad de vasopresores), o 3 de 9 criterios menores (Mandell et al., 2007). Los criterios menores incluyen: frecuencia respiratoria> 30 respiraciones / min, relación PaO2 / FiO2 <250, infiltrados multilobulares, confusión / desorientación, uremia (nivel de BUN> 20 mg / dL), leucopenia (recuento de leucocitos (recuento de leucocitos <4.000) células / mm3), trombocitopenia (recuento de plaquetas <100.000 células / mm3), hipotermia <36ºC e hipotensión que requieren una gran cantidad de reanimación con líquidos. Los criterios de 2007 ATS / IDSA siguen siendo la herramienta más útil para determinar el nivel de atención de la UCI y son sencillos para la admisión directa a la UCI para aquellos que requieren IRVS.

Un estudio sobre una gran población hospitalizada con NAC encontró que el 21% de los pacientes requirió ingreso en UCI con un 26% de ellos requiriendo ventilación mecánica (Jain et al., 2015). La mortalidad de la NACs es todavía muy alta, rondando del 25% a más del 50% (Cillonic et al., 2018; Montul et al., 2018)

Dado que el retraso en el ingreso en UCI se ha relacionado como ya ha sido mencionado anteriormente con la mortalidad (Woodhead et al., 2006).

Dado que el beneficio terapéutico es más seguro si los pacientes con riesgo de enfermedad grave pueden ser discriminados desde el principio y transferidos a un entorno apropiado, el fenotipado utilizando biomarcadores parece convincente en NACs. Los niveles séricos de proteína C reactiva y procalcitonina (PCT) son los más estudiados. En pacientes con NACs, la medición de los niveles iniciales y seriados de PCT puede ayudar a definir aquellos con un mal pronóstico (Masia et al., 2005). Kruger et al informaron que los no sobrevivientes tenían niveles medios de PCT significativamente más altos al ingreso que los sobrevivientes (0.88 vs 0.13 ng / mL; p = 0.0001) (Kruger et al., 2008).

Ramírez no encontró ningún paciente con> 3 criterios de gravedad menor de ATS y niveles de PCT por debajo del límite (0,35 ng / ml) que requirieran ingreso en la UCI en comparación con 14 (23%) con niveles por encima del límite (p = 0,032) (Ramirez et al., 2011). En un metanálisis de siete estudios, un régimen basado en PCT en pacientes con sépsis grave o shock séptico, la mortalidad a 28 días no fue diferente entre el régimen basado en PCT y los grupos de tratamiento estándar, con la excepción de una duración más corta de la terapia antimicrobiana en el brazo de la PCT (Prkno et al., 2013). La PCT u otros biomarcadores no son específicos de la neumonía en sí, y su uso general para la gravedad de la enfermedad se logra mejor cuando se usa en combinación con el sistema de puntuación específico de la enfermedad y el juicio clínico.

**2.2. Microbiología**

*S. pneumoniae* sigue siendo el patógeno bacteriano más común responsable de NACs, independientemente de la edad y las comorbilidades (Mandell et al., 2007). Aunque las variantes de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos se han vuelto cada vez más comunes, la mortalidad en la UCI relacionada con la neumonía neumocócica ha disminuido durante la última década (Gattarello et al., 2014). En un estudio de España en pacientes con NACs que abarcó 3 períodos de tiempo entre 1999 y 2013, *S. pneumoniae* fue el patógeno más común aislado con una incidencia general del 41,7% y más del 80% de todas las causas de bacteriemia (Valles et al., 2016).

Otros patógenos implicados en NACs incluyen virus (p. ej., Influenza, influenza de origen aviar A-H7N9, nuevo H1N1, influenza H3N2, virus respiratorio sincitial, enfermedad por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS-CoV), bacterias atípicas que incluyen *L. pneumophila, M. pneumoniae, M. tuberculosis y H. influenzae. S. aureus* (incluidas las formas resistentes a la meticilina o MRSA), gramnegativos entéricos y, en raras ocasiones, anaerobios también pueden estar involucrados con enfermedad grave basada en factores de riesgo. Estudios recientes que utilizan técnicas de PCR han demostrado una frecuencia creciente de una etiología viral en pacientes de UCI con NAC, pero a menudo en combinación con un patógeno bacteriano (Choi et al., 2012; de Roux et al., 2004; Wiemken et al., 2013). Existe una alta incidencia de neumonía bacteriana postinfluenza con una mortalidad significativa de hasta el 10% con influenza estacional y pandémica (Metersky et al., 2012).

En el estudio multicéntrico EPIC que incluyó a 482 pacientes con NACs, los patógenos identificados más comunes se debieron a una etiología viral (22%), seguidos de infección bacteriana sola en 19% y 4% con infección mixta, pero muchos no tenían patógeno identificado. En aquellos con NACs, los patógenos virales fueron: rinovirus (8%), influenza (6%), metaneumovirus, RSV, parainfluenza, coronavirus y adenovirus (Jain et al., 2015). La influenza puede provocar una neumonía viral primaria o una infección bacteriana secundaria por neumococo, *S. aureus* o *H. influenzae*.

Las pandemias se han convertido en una preocupación mundial con múltiples brotes, principalmente de influenza A (H1N1) en 2009, nueva influenza A de origen aviar (H7N9) en 2013 y en ambos casos las coinfecciones bacterianas, principalmente con *S. pneumoniae*, fueron comunes (Li et al., 2014; MacIntyre et al., 2018; Muscedere et al., 2013). Más recientemente, una nueva enfermedad por coronavirus que se originó en Wuhan, China en 2019 (COVID-19) se convirtió en una pandemia mundial con altas tasas de mortalidad que abruman a los sistemas de salud en muchos países (Wu y McGoogan., 2020).

Los gram-negativos entéricos (más comúnmente *P. aeruginosa*) se pueden encontrar en hasta el 2% de los patógenos de la NAC identificados y generalmente se observan en pacientes que tienen una enfermedad pulmonar estructural previa, los que toman corticosteroides, los que recibieron tratamiento previo con antibióticos o shock séptico al ingreso (Falguera et al., 2009). Prina y sus colegas informan una incidencia del 6% de patógenos de PES (*P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae con β-lactamasas de espectro extendido y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) de una cohorte de 1597 pacientes con neumonía con diagnóstico etiológico (Prina et al., 2015). Observaron que estos pacientes tenían una edad avanzada y fueron ingresados ​​con una lesión renal aguda, y tenían un mayor riesgo de mortalidad a los 30 días. Tanto *S. aureus* como la cepa adquirida en la comunidad de *S. aureus* resistente a la meticilina (CA-MRSA) pueden causar NACs, (Mandell et al., 2007; Micek et al., 2005). El estudio de la iniciativa Global para la neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, informó una prevalencia de MRSA confirmada en pacientes con NACs de hasta un 3% y se observó principalmente en pacientes con antecedentes de infección o colonización previa por MRSA, infecciones cutáneas recurrentes o en aquellos con neumonía grave (Aliberti et al., 2016). Los pacientes inmunodeprimidos con NACs tienen más probabilidades de tener *S. pneumoniae, P. aeruginosa*, virus respiratorio sincitial, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus* y especies de nocardia en comparación con los pacientes inmunocompetentes (Di Pasquale., 2019).

El objetivo principal de una investigación etiológica sistemática es ajustar el tratamiento antibiótico empírico para reducir el fracaso del tratamiento y disminuir el uso excesivo de antimicrobianos. Los hemocultivos tienen una tasa baja de detección (5-15%) pero tienen un alto valor clínico, ya que proporcionan información muy valiosa sobre la resistencia a los antimicrobianos. Un tiempo más corto para la positividad de los hemocultivos (<10 h) se ha encontrado que está asociado de forma independiente con un alto riesgo de ventilación mecánica invasiva y estancias hospitalarias más largas, mayor mortalidad hospitalaria y mayor mortalidad a los 30 días. Amaro et al. encontraron que los altos niveles de proteína creactiva (PCR) (20 mg dL–1), derrame pleural y afectación multilobar se asociaron de forma independiente con la NACs bacterémica (Amaro et al., 2017).

A pesar de las diferencias clínicas, los autores del estudio informaron que los pacientes con NAC bacteriémica pneumocócica mostraron resultados similares a los

con neumonia neumocócica con hemocultivo negativo.

En las directrices actuales de la Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society (IDSA / ATS), la determinación etiológica es solo recomendada para personas con NACs, pacientes siendo tratado por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) o NAC debida a *Pseudomonas aeruginosa*, pacientes infectados previamente con *P. aeruginosa* o MRSA en los 90 días previos.

1. **Resistencia Microbiana**

Debido al uso desenfrenado de antibióticos de amplio espectro, existe un problema cada vez mayor con la resistencia a los antibióticos. El uso de antibióticos como macrólidos, betalactámicos y quinolonas, antes de la admisión en la UCI, es un factor predisponente bien conocido para la resistencia posterior a la misma clase de antibióticos, particularmente para neumococo (Clavo-Sanchez et al., 1997; Ho et al. ., 2001; Ruhe y Hasbun., 2003; Vanderkooi et al., 2005). Parte del problema es la falta de antibióticos más nuevos para mantenerse al día con la aparición de resistencia a otras clases o generaciones anteriores de antibióticos (Pickens y Wunderink., 2019).

Reconociendo la importancia de frenar la resistencia a los antimicrobianos, en 2014 la Casa Blanca emitió una Orden Ejecutiva Presidencial 13676 para Combatir las Bacterias Resistentes a los Antibióticos (CARB) (Pickens y Wunderink., 2019). En un estudio multinacional, la prevalencia global de NAC por *S. pneumoniae* farmacorresistente (MRSP) fue del 1,3% con una tasa más alta en África (Aliberti et al., 2019). El patrón de resistencia fue mayor para los macrólidos (0,6%) seguido de la resistencia a la penicilina (0,5%). La mayor parte de la resistencia a la penicilina es del tipo "intermedio" (concentración mínima inhibitoria de penicilina [CMI] de 0,1 a 1,0 mg / L), pero la mortalidad no suele aumentar hasta que la CMI de penicilina es superior a 4 mg / L (Feikin et al., 2000). Por lo tanto, todavía es incierto si la resistencia a la penicilina conduce a un aumento de la mortalidad (Choi et al., 2012).

La neumonía neumocócica resistente a levofloxacina se observa con hospitalización reciente, enfermedad broncopulmonar, enfermedad cerebrovascular y uso previo de antibióticos dentro de los 3 meses (Seok et al., 2018). Dado que en las directrices de manejo de la NAC recomiendan el uso de una terapia combinada en NACs (un betalactámico con un macrólido o una quinolona), la resistencia a los macrólidos no es un problema grave, ya que la mayoría de los pacientes reciben un betalactámico que es eficaz contra el neumococo, incluso si contra el macrólido la resistencia está presente. Recientemente, se están detectando cada vez más infecciones por *K. pneumoniae* hipervirulenta resistente a carbapenémicos, pero estos organismos generalmente causan sepsis relacionada con infección del torrente sanguíneo o neumonía nosocomial (Lee et al., 2017).

Se recomienda la administración de antibióticos con adherencia a las vías clínicas para combatir la resistencia a los antimicrobianos en la NAC (Pickens y Wunderink., 2019). Estas vías son generalmente un enfoque algorítmico escalonado para el inicio, la reducción y la duración de la terapia de antibióticos. En general, se ha demostrado que el cumplimiento de las directrices de la Guía mejora los resultados y reduce la resistencia a los patógenos (Asadi et al., 2013).

1. **Biomarcadores.**

Los biomarcadores son moléculas que representan la normalidad de diferentes vías biológicas, procesos patogénicos o respuesta farmacológica a tratamientos o intervenciones. Estas moléculas han sido utilizadas para diagnosticar enfermedades o evaluar los efectos de un determinado tratamientos (Brown., 2009). Entre los biomarcadores que tienen sido evaluado en el contexto de NAC, proteína C-reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) son los más extensamente estudiados. Ambos han sido utilizados en numerosos escenarios clínicos con resultados variables, pero generalmente se acepta que estos biomarcadores tienen alguna utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la NAC y también puede ser útil para guiar la estrategias de administración, en particular limitando la duración de la terapia con antibióticos (Shaddock., 2016).

Los biomarcadores pueden ser útiles en el diagnóstico de NAC, especialmente en pacientes que presentan signos atípicos y síntomas o condiciones comórbidas que podrían dificultar el diagnóstico. Hay varios estudios que han demostrado beneficios de Proteina C Reactiva (PCR) y Procalcitonina (PCT) en pacientes con NAC (Brown., 2009., Müller,. 2007). Se ha demostrado que la PCR tiene un área bajo la curva (AUC) entre 0.76 y 0,84 para el diagnóstico de NAC, con mayor precisión cuando se combina con hallazgos clínicos clásicos de neumonía (AUC: 0,92). La PCR tiene una probabilidad positiva (LR+) de cinco cuando la concentración de PCR está por encima de 200 mg·L−1 y una razón de verosimilitud negativa (LR−) <0,2 cuando está por debajo de 75 mg·L−1 (Müller., 2007., Ruíz-González 2016). Sin embargo, la PCR podría verse incrementada por otras situaciones clínicas y actualmente no hay consenso sobre qué punto de corte debe utilizarse para el diagnóstico de NAC. En una reciente revisión sistemática que incluye un total de 2194 pacientes, valores de PCR ≤20 mg·L−1 tuvieron un LR+ de 2,1 y un LR− de 0.33, valores ≤50 mg·L−1 tuvieron un LR+ de 3.43 y un LR− de 0,34 y valores >100 mg·L−1 tuvieron LR+ 5,01 y LR− de 0,54 para diagnóstico de NAC. Esta información sugiere que la PCR no es lo suficientemente sensible o específica para diagnosticar NAC (Falk., 2009). Con estas limitaciones en mente, el interés ha crecido alrededor de PCT y otros biomarcadores. Un reciente estudio mostró que una PCT >0.1 ng·mL−1 podría ayudar a identificar pacientes con NACs en el Servicio de Urgencias con una sensibilidad del 78% y un especificidad del 80% (Alba., 2016); sin embargo, otros estudios han mostrado diferentes resultados. Le Bel et al. mostró que PCT >0,25 μg·L−1 sólo alcanzó un sensibilidad del 50% y una especificidad del 64,7% (Le Bel et al., 2015). PCT suele estar elevado en pacientes con neumonía bacteriana y no en pacientes con NAC viral en ausencia de coinfección bacteriana (Gilbert et al., 2011., Christ-Crain et al.,2007). Esta capacidad de discriminar entre infección viral y bacteriana también es cierto en pacientes con neumonía grave (Pfister et al., 2014).

1. **Tratamiento**

La farmacoterapia en pacientes críticamente enfermos tiene una patobiología única con farmacocinética y farmacodinamia alterada para los fármacos de uso más común, incluidos los β-lactámicos. Las concentraciones de los antibióticos fluctúan en el plasma y el líquido extracelular, especialmente con la lesión renal aguda (FRA) y los estados hiperdinámicos, cualquiera de las cuales puede observarse en pacientes sépticos, lo que repercute en la eficacia del fármaco. El tratamiento oportuno, preciso y empírico de la NACs es esencial para reducir la mortalidad (Kumar et al., 2006; Leroy et al., 1995). Las guías actuales recomiendan el uso de antibióticos duales: un β-lactámico más un macrólido o una quinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino) para pacientes con neumonía grave en la UCI (Fig.1), sin riesgo de microorganismos resistentes a los medicamentos (Metlay et al., 2019). Estas recomendaciones se basan en la probabilidad de cubrir los agentes etiológicos comunes, pero faltan ensayos controlados aleatorios en pacientes con NACs (Torres et al., 2019). Al elegir antibióticos para la NACs, también se debe considerar el papel de los virus y patógenos emergentes como agentes etiológicos de la neumonía grave (Jain et al., 2015). Por otro lado, si las pruebas de diagnóstico rápido muestran la presencia de un patógeno específico, entonces la terapia debe enfocarse en el agente microbiano identificado.

Aunque la guía proporciona orientación sobre las mejores estrategias de tratamiento, han surgido varias controversias importantes con respecto al curso óptimo y las opciones de antibióticos en el tratamiento de la NACs. Estos incluyen: (a) terapia de combinación versus estrategia de tratamiento en monoterapia, (b) tratamiento óptimo con un β-lactámico más macrólido versus β-lactámico más fluoroquinolona, ​​(c) necesidad de antibióticos adicionales dirigidos contra patógenos resistentes a los medicamentos o PES, (d) necesidad de antibióticos en pacientes con patógeno viral identificado, (e) duración óptima del tratamiento, (f) adición de corticosteroides. La evidencia anterior mostró que la terapia de combinación con un macrólido parecía tener un beneficio modesto en la mortalidad, especialmente en pacientes con NACs bacteriémica con *S. pneumoniae*, probablemente debido a su capacidad para efectos inmunomoduladores (Baddour et al., 2004; Lodise, Kwa, Cosler, Gupta, y Smith, 2007; Metersky, Ma, Houck y Bratzler, 2007; Weiss y Tillotson, 2005). En un estudio de 865 pacientes, Adrie y sus colegas no informaron diferencias en la mortalidad a 60 días entre una combinación (β-lactámico más macrólido o fluoroquinolona) versus monoterapia (β-lactámico solo) en pacientes con SCAP, pero hubo una ventaja de supervivencia para los pacientes, que recibió una terapia antibiótica inicial adecuada (Adrie et al., 2013).

Rodríguez informó de una ventaja de supervivencia para los pacientes con NACs, que requirieron vasopresores y estaban en terapia combinada con una β-lactámico más un macrólido o quinolona en comparación con el uso de monoterapia (Rodríguez et al., 2007). Postma y colegas en una población de pacientes con NAC hospitalizados, no en UCI, aleatorizados por grupos, compararon la monoterapia con β-lactámicos con las estrategias de monoterapia con β-lactámicos -macrólidos y fluoroquinolonas, y no encontraron diferencias estadísticas en la mortalidad a los 90 días con la adición de un macrólido (Postma et al., 2015). Sligl et al., encontraron en un metanálisis de pacientes con NACs que la terapia combinada con un macrólido y β-lactámicos se asoció con una reducción de la mortalidad en comparación con otros regímenes (Sligl et al., 2014). En otra revisión sistemática de gran tamaño que incluyó a 137.574 pacientes, el uso de un macrólido se asoció con una reducción de la mortalidad (3,7% frente a 6,5%; RR, 0,78) en comparación con los regímenes sin macrólidos, pero los beneficios se redujeron cuando los resultados se limitaron a estudios aleatorizados. (Asadi et al., 2012) Vardakas informó más recientemente de otra revisión sistemática que incluyó a 16.884 pacientes y no encontró diferencias en los resultados entre los de un β-lactámico más macrólido versus β-lactámico más fluoroquinolona (Vardakas, Trigkidis y Falagas, 2017).

Leroy et al., en un estudio prospectivo y aleatorizado de 398 pacientes con NACs, mostraron una eficacia clínica similar con levofloxacina en monoterapia frente a la terapia combinada con cefotaxima y ofloxacina (79,1% frente a 79,5%, IC del 95%, -10,13 - 9,58% después del ajuste por enfermedad gravedad) (Leroy, Saux, Bedos y Caulin, 2005). Sin embargo, en ese estudio, la terapia combinada fue mejor en pacientes que requerían VM y se excluyeron aquellos con shock séptico. Por lo tanto, la monoterapia generalmente se evita en NACs porque no se ha establecido la dosificación eficaz y la seguridad de ningún agente único para los pacientes con NAC admitidos en la UCI. Se ha demostrado de manera fiable que el tratamiento concordante con las pautas de inicio temprano de antibióticos es efectivo para reducir la mortalidad por NAC (Gattarello et al., 2014). El fracaso temprano del tratamiento en la NAC podría deberse a una infección por *Legionella pneumophila* no tratada, que puede ocurrir en formas esporádicas, neumococo farmacorresistente o infección por bacilos gramnegativos. Últimamente hay un aumento de los casos notificados de Legionella en las grandes ciudades y en personas con diabetes y en los de barrios pobres (Farnham, Alleyne, Cimini y Balter, 2014). Se prefieren las quinolonas a los macrólidos si se sospecha Legionella (Yu et al., 2004). La probabilidad de infectarse con patógenos resistentes a fármacos u organismos gramnegativos entéricos probablemente esté relacionada con la presencia de enfermedad cardiopulmonar u otros factores de riesgo, como el uso de corticosteroides, ingresos hospitalarios o antecedentes de patógenos resistentes.

Dado que la mayoría de los episodios de neumonía por aspiración son causados ​​por patógenos gramnegativos, las pautas actuales de IDSA / ATS 2019 no recomiendan agregar cobertura anaeróbica adicional para la sospecha de neumonía por aspiración (Metlay et al., 2019). Si se sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*, el tratamiento puede ser con un régimen de dos fármacos, utilizando un betalactámico anti-pseudomonas (cefepima, meropenem, piperacilina / tazobactam) más levofloxcino. Alternativamente, se puede utilizar un régimen de tres fármacos, combinando un betalactámico anti-pseudomónico más un aminoglucósido más una quinolona antineumocócica intravenosa (moxifloxacina o levofloxacina) o un macrólido (Mandell et al., 2007). En caso de alta sospecha de MRSA, se prefiere la vancomicina o el linezolid. Algunas autoridades recomiendan el uso de un antibiótico que inhibe la producción de toxinas, como linezolid (usado solo) o clindamicina (agregado a la vancomicina) en caso de MRSA, esto puede ser particularmente útil para pacientes con neumonía necrotizante mediada por toxinas (Micek et al. , 2005). En un estudio de 133 pacientes con *S. aureus* positivo a leucocidina Panton-Valentine, los investigadores observaron una ventaja significativa en la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento con un régimen antitoxina en comparación con aquellos sin dicho régimen (tasa de mortalidad del 6,1% frente al 52,3%). %, p <0,001) (Sicot et al., 2013).

Las pautas de IDSA / ATS 2019 recomiendan una cobertura empírica para Pseudomonas y MRSA según los factores de riesgo epidemiológico validados localmente para la presencia de cualquiera de los patógenos (Metlay et al., 2019). Sin embargo, muchas instituciones no tienen información como esta y, en cambio, recomendamos utilizar algunos de los factores de riesgo tradicionales discutidos anteriormente.

Varias NAC víricas, especialmente con influenza, deben tratarse con agentes antivirales independientemente de la duración de la enfermedad antes del diagnóstico (Metlay et al., 2019). Con una alta incidencia de neumonía bacteriana post-NAC viral, se recomiendan antibióticos en casos de influenza confirmada con un enfoque especial en *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenza* y estreptococo del grupo A, para tener en cuenta la posibilidad de coinfección. La IDSA / ATS 2019 recomienda la contención de los antibióticos en aquellos sin evidencia de sobreinfección bacteriana y estabilidad clínica después de 48 a 72 horas de inicio de los antibióticos (Metlay et al., 2019). La duración apropiada del tratamiento en NACs no está bien establecida, pero puede ser posible una duración más corta de la terapia de 5 a 7 días incluso en la bacteriemia neumocócica, cuando los pacientes tienen una respuesta clínica adecuada a los antibióticos y no tienen infección extrapulmonar (empiema, meningitis) (JA Ramirez y Bordon, 2001). Las mediciones seriadas de biomarcadores como la PCT pueden ayudar a la desescalada de antibióticos sin un aumento en la mortalidad ni en el fracaso del tratamiento (Muller et al., 2010; Schuetz et al., 2012; Schuetz et al., 2012). En un ensayo aleatorizado de terapia con antibióticos en la UCI, la guía de PCT condujo a una reducción en la duración de la terapia en comparación con la atención estándar en todos los pacientes, incluidos aquellos con NAC grave (Bouadma et al., 2010). En un metaanálisis reciente de 19 ensayos controlados aleatorios de NAC, incluidos 4.861, no hubo diferencias en las tasas de curación clínica entre el tratamiento de corta duración definido como ≤6 días versus el tratamiento durante ≥7 días, independientemente del entorno del paciente o la gravedad de la neumonía (Tansarli y Mylonakis , 2018).

* 1. **Fallo en el tratamiento**

El fallo en el tratamiento de la NAC es un problema nada infrecuente y que acarrea aumento en los costes de farmacia, costes hospitalarios y aumento de la mortalidad.

En un estudio ya del año 2007 Mandell et al informaron de una tasa del 15% de FT en pacientes hospitalizados (Mandell et al., 2007).

En un estudio multicéntrico, Ott et al incluyeron 1.236 pacientes hospitalizados con NACs (edad media +/- SD 69,6 +/- 16,8 años, 691 (55,9%) hombres). El FT se produjo en 197 (15,9 %) sujetos y provocó una estancia hospitalaria más prolongada (15,4 +/- 7,3 días frente a 9,8 +/- 4,2 días; p<0,001) y un aumento de la mediana de los costes del tratamiento (2206 euros frente a 1284; p<0,001) (Ott et al., 2012).

Tillotson et al encontraron recientemente entre los mayores ≥65 años, que el fallo en el tratamiento ocurría en 1 de cada 4 pacientes (Tillotson el al., 2020). Aunque la incidencia del fracaso del tratamiento observada en este estudio parece ser alta, es casi idéntico a 2 estudios previos que han evaluado la incidencia de fracaso del tratamiento entre pacientes con NAC en el ámbito ambulatorio (Hess et al., 2010; Ye et al., 2008). Hess et al, utilizando una definición casi idéntica de fracaso del tratamiento como Tillotson et al, informó que ~ 1 de cada 5 pacientes con un diagnóstico ambulatorio de NAC experimentó fracaso del tratamiento. Del mismo modo, Ye et al. informaron que las tasas no ajustadas de fracaso del tratamient fueron 21,1% y 22,7% para pacientes con NAC que recibieron levofloxacino o macrólido, respectivamente, en el entorno ambulatorio.

La mortalidad dentro de los 30 días del ínicio de tratamiento ocurrió en 7.6% de todos los pacientes adultos (p < 0,05). Entre los pacientes clasificados como Fallo Terapéutico (FT), la tasa de mortalidad fue del 18,1 %, en comparación con el 4,6 % en la cohorte de éxito del antibiótico (p < 0,05). En el grupo de edad ≥65 años, el 24,3% de los pacientes con FT murieron, en comparación con el 7,3% de los pacientes no FT (p < 0,05). La media total (DE) de los costos de atención médica relacionados con la NAC a los 30 días para aquellos clasificados como no FT fue de $54 ($252). Para los que experimentaron FT, la media total (DE) de atención de la salud el costo fue de $2140 ($15145) (Tillotson et al., 2020).

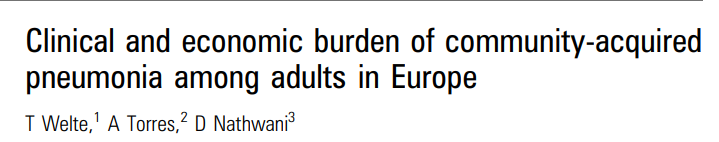
* 1. **Nuevos Antibióticos**

Con la creciente resistencia microbiana y la necesidad continua de una cobertura adecuada, se han estudiado varios antibióticos más nuevos en pacientes con NAC, con la capacidad de cubrir los microbios de la NAC típicos, atípicos y resistentes, incluidas las cefalosporinas de nueva generación, como ceftarolina, ceftobiprol, ceftazidima-avibactam. y ceftolozano-tazobactam; macrólidos más nuevos como solitromicina; fluoroquinolonas de próxima generación como nemonoxacina, zabofloxacina y delafloxacina; tetraciclinas como la omadaciclina y potentes agentes semisintéticos como la lefamulina (Tabla 3) (Amalakuhan, Echevarria y Restrepo, 2017). Sin embargo, su uso en NACs aún no se integra completamente, pero ofrece posibles opciones de antibióticos que deben reservarse para pacientes con patógenos resistentes. La ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación con actividad bactericida contra patógenos gram positivos y negativos, pero también contra MRSA y particularmente contra MRSP. En un metanálisis de tres estudios aleatorizados que incluyeron 1916 pacientes con NAC, la ceftarolina (600 mg cada 12 h) fue superior a la ceftriaxona (1 a 2 g cada 24 h) durante 5 a 7 días en un análisis por intención de tratar en pacientes con neumonía (OR: 1,66; IC del 95%: 1,34, 2,06) (Taboada et al., 2016).

El ceftobiprol es otra cefalosporina de quinta generación con patógenos grampositivos de actividad de espectro extendido que incluyen MSSA, estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina, *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y ceftriaxona y patógenos gramnegativos, como *P. aeruginosa* y Enterobacteriaceae, pero de con limitada eficacia frente a MRSA (Cilloniz, Dominedo, García-Vidal y Torres, 2019). Nicholson y col. informaron en un estudio aleatorizado que incluyó a 706 pacientes con NAC que el ceftobiprol (500 mg cada 8 h) no era inferior a la ceftriaxona como monoterapia (2 g cada 24 h) o combinada con linezolid (600 mg cada 12 h) en el análisis IT y las tasas de curación microbiológica (Nicholson et al. al., 2012).



**Figura 1. Algoritmo de NACs**



Carga económica de la enfermedad: costes de la atención En Europa, la neumonía cuesta 10 100 millones de euros anuales, la atención hospitalaria representa 5 700 millones de euros y la atención ambulatoria 500 millones de euros. y medicamentos 200 millones de euros.1 Los costes indirectos de los días de trabajo perdidos ascienden a a 3.600 millones de euros. El alto costo de la atención de los pacientes con NAC ha resultó en la implementación de medidas de ahorro de costos, tales como reducción de la duración de la estancia hospitalaria (LOS), el uso de menos costoso antibióticos y estratificación de los pacientes según la gravedad de la enfermedad para identificar a aquellos que pueden ser atendidos como pacientes ambulatorios. Los costes directos e indirectos del tratamiento de la NAC fueron objeto de varios estudios europeos. Análisis de los datos de alta hospitalaria del sistema nacional de vigilancia español durante 2 años periodo mostró que el coste de hospitalización por NAC en España fue de 114,8 millones de euros en 2001.75 De esta cantidad, el cuidado de los pacientes de $65 años supusieron 66,8 millones de euros. Un estudio multicéntrico en Italia estimó que los costes anuales del tratamiento un paciente con NAC, incluidos los costes sanitarios durante el período de seguimiento, fueron 1586,90 € Un estudio de base poblacional en España estimó que los costes directos medios del tratamiento de la NAC en el ámbito ambulatorio y hospitalario fueron 196€ y 1553€, respectivamente.91 Aunque los costos fueron mayores para los pacientes de $65 años, la diferencia fue estadísticamente significativa sólo cuando en comparación con pacientes menores de 65 años que eran ambulatorios.91



**Epidemiología**

Incidencia mundial

Datos del estudio de la Global Burden Disease (GBD) de 2019 8 mostró que las infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTIs) incluyendo neumonía y bronquiolitis afectados 489 millones de personas en todo el mundo. Niños de <5 años de edad y los adultos mayores de 70 años son las poblaciones más afectados por neumonía, según el estudio GBD 2019 8

En 2019 hubo 489 millones de casos incidentes de IVRI y 11 millones de casos prevalentes de IVRI. En el

Estudio GBD de 2016, la incidencia global de IVRI fue de 155,4 episodios por 1.000 adultos mayores de 70 años y 107,7 episodios por 1.000 niños menores de 5 años9 . Finalmente, la neumonía por aspiración contribuye con el 5-15% de todos los casos de NAC y se asocia con peores resultados, especialmente en personas mayorespacientes con múltiples comorbilidades10,11.

In the USA, the Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) study13 found that the annual incidence of CAP was 2.4 cases per 1,000 adults, with the highest rates amongst adults of 65–79 years of age (6.3 cases per 1,000 individuals) and those of ≥80 years of age (16.4 cases per 1,000 people). In Europe, the annual incidence of CAP has been estimated at 1.07–1.2 cases per 1,000 people, increasing to 14 cases per 1,000 people amongst those of ≥65 years of age and with a preponderance in men14. Differences in epidemiology between the USA and Europe might be explained by the higher proportion of the adult population who received the pneumococcal vaccine in the USA (63.6% of adults of ≥65 years of age, compared with pneumococcal vaccination rates of 20% to 30% in most European countries15,16); in addition, in 2015 in the USA, ~69% of adults of ≥65 years of age had received an influenza vaccine within the previous 12 months. Another possible contributing factor is the decreased rate of smoking in the USA: between 2005 and 2016, the percentage of smokers who quit increased from 51% to 59%17. Finally, marked differences between US and European health systems can influence epidemiological data.

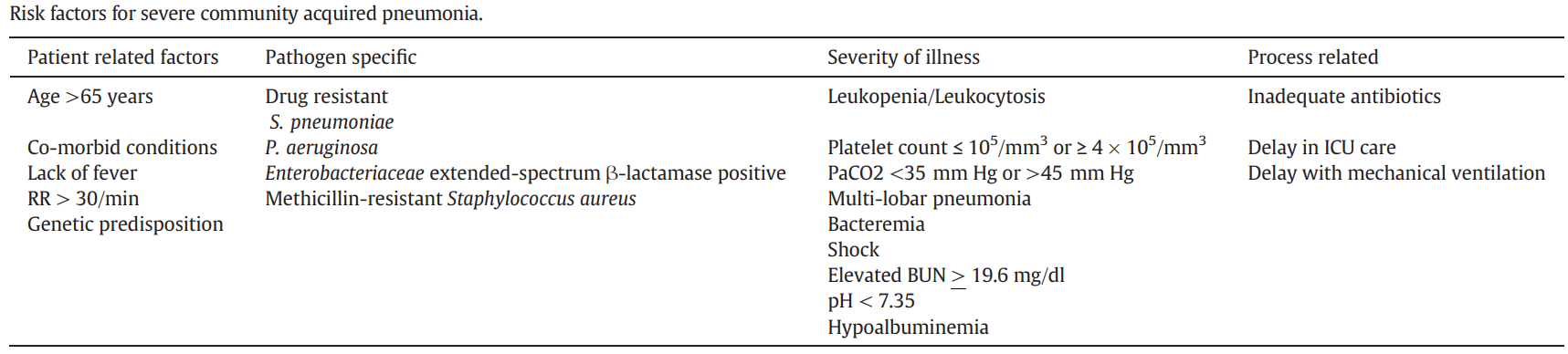
Incidence per global region was 171.1 per 1,000 people in Central Europe, eastern Europe and central Asia; 234.4 per 1,000 people in Latin America and the Caribbean; 130.8 per 1,000 people in Southeast Asia, eastern Asia and Oceania; 246.6 per 1,000 people in North Africa and the Middle East; and 229.3 per 1,000 people in sub-Saharan Africa9 .

The epidemiology of pneumonia is constantly changing, owing to the development of molecular diagnostic tests, novel antimicrobial therapies and implementation of preventive measures. Since the beginning of the 21st century, pneumonia has been the most common cause of pandemic infections that have effects on its own epidemiology. In the 2009 influenza pandemic, the influenza virus A H1N1 infected ~200 million people and caused almost 250,000 deaths, with infectivity higher in children than in adults18. By contrast, in the current SARS-CoV-2 pandemic, 106 million people had been infected and >2 million had died worldwide by 9 February 2021. However, unlike the influenza virus A H1N1, SARS-CoV-2 affects adults more often than children19.

**Epidemiología España:**

Es la primera causa de mortalidad entre las enfermedades por infecciones en los países industrializados. En España, en el año 2018, se produjeron 10.415 fallecimientos por neumonía, representando el 2,4% de todas las muertes; 5.430 (2,5%) en hombres y 4.985 (2,4%) en mujeres, con un incremento de las defunciones del 1,9% respecto al año anterior, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). En 2018 se produjeron 127.129 hospitalizaciones por neumonía en los hospitales españoles, con una mortalidad del 7,3% de los episodios hospitalarios, según datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria.

Tabla 1. Factores de riesgo para NACs ( extraida de G.B. Nair and M.S. Niederman (2020). Updates on community acquired pneumonia management in the ICU, Pharmacology & Therapeutics, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107663)



REFERENCIAS:

Adrie, C., Schwebel, C., Garrouste-Orgeas, M., Vignoud, L., Planquette, B., Azoulay, E., ... Timsit, J. F. (2013). Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance. Crit. Care 17(6), R265. <https://doi.org/10.1186/cc13095>.

Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, et al (2016). Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. Am J Med; 129: 96–104.

Alexander, E., Goldberg, L., Das, A. F., Moran, G. J., Sandrock, C., Gasink, L. B., ... Schranz, J. (2019). Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial. JAMA.. https://doi.org/10.1001/jama.2019.15468.

Aliberti, S., Cook, G. S., Babu, B. L., Reyes, L. F., A, H. R., Sanz, F., & Restrepo, M. I. (2019). International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant Streptococcus pneumoniae pneumonia. [Research Support, U.S. Gov’t, Non-P.H.S.]. J. Inf. Secur. 79(4), 300–311. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.004>.

Aliberti, S., Reyes, L. F., Faverio, P., Sotgiu, G., Dore, S., Rodriguez, A. H., ... Restrepo, M. I. (2016). Global initiative for meticillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. [Multicenter Study Observational Study]. Lancet Infect. Dis. 16(12), 1364–1376. https://doi.org/10.1016/S1473- 3099(16)30267-5.

Aliberti S, Dela Cruz CS, Sotgiu G, et al. Pneumonia is a neglected problem: it is now time to act. Lancet Respir Med 2019; 7: 10–11.

Amalakuhan, B., Echevarria, K. L., & Restrepo, M. I. (2017). Managing community acquired pneumonia in the elderly - the next generation of pharmacotherapy on the horizon. [Review Systematic Review]. Expert. Opin. Pharmacother. 18(11), 1039–1048. https:// doi.org/10.1080/14656566.2017.1340937.

Amaro R , Liapikou A , Cilloniz C , Gabarrus A, Marco F, Sellares J, Polverino E, Garau J, Ferrer M, Musher DM and Torres A. (2017). Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. Eur Respir J; 48: 797–807. DOI: 10.1183/13993003.00039-2016

Asadi, L., Eurich, D. T., Gamble, J. M., Minhas-Sandhu, J. K., Marrie, T. J., & Majumdar, S. R. (2013). Impact of guideline-concordant antibiotics and macrolide/beta-lactam combinations in 3203 patients hospitalized with pneumonia: prospective cohort study. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Clin. Microbiol. Infect. 19(3), 257–264. https:// doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03783.x.

Asadi, L., Sligl, W. I., Eurich, D. T., Colmers, I. N., Tjosvold, L., Marrie, T. J., & Majumdar, S. R. (2012). Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. [MetaAnalysis Research Support, Non-U.S. Gov’t Review Systematic Review]. Clin. Infect. Dis. 55(3), 371–380. <https://doi.org/10.1093/cid/cis414>.

Baddour, L. M., Yu, V. L., Klugman, K. P., Feldman, C., Ortqvist, A., Rello, J., ... Chiou, C. C. (2004). Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. [Clinical TrialMulticenter Study]. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 170(4), 440–444. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1578OC>.

Barrera, C. M., Mykietiuk, A., Metev, H., Nitu, M. F., Karimjee, N., Doreski, P. A., & Oldach, D. (2016). Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). [Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Lancet Infect. Dis. 16(4), 421–430. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(16)00017-7.

Bi, J., Yang, J., Wang, Y., Yao, C., Mei, J., Liu, Y., ... Lu, Y. (2016). Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: an updated systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Systematic Review]. PLoS One 11(11). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165942 e0165942.

Bouadma, L., Luyt, C. E., Tubach, F., Cracco, C., Alvarez, A., Schwebel, C., ... Wolff, M. (2010). Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Lancet 375(9713), 463–474. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1>.

Braun, E., Kheir, J., Mashiach, T., Naffaa, M., & Azzam, Z. S. (2014). Is elevated red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired pneumonia? BMC Infect. Dis. 14, 129. https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-129.

Briel, M., Spoorenberg, S. M. C., Snijders, D., Torres, A., Fernandez-Serrano, S., Meduri, G. U.,

Christ-Crain, M. (2018). Corticosteroids in Patients Hospitalized With CommunityAcquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. [Meta-Analysis Systematic Review]. Clin. Infect. Dis. 66(3), 346–354. https://doi.org/ 10.1093/cid/cix801.

Brown JS (2009). Biomarkers and community-acquired pneumonia. Thorax; 64: 556–558.

Charles, P. G., Wolfe, R., Whitby, M., Fine, M. J., Fuller, A. J., Stirling, R., ... Grayson, M. L. (2008). SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t Validation Studies]. Clin. Infect. Dis. 47(3), 375–384. https:// doi.org/10.1086/589754.

Cheng, M., Pan, Z. Y., Yang, J., & Gao, Y. D. (2014). Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. [Meta-Analysis Review Systematic Review]. Respir. Care 59(4), 557–563. https://doi.org/10.4187/respcare.02758.

Choi, S. H., Chung, J. W., Sung, H., Kim, M. N., Kim, S. H., Lee, S. O., ... Woo, J. H. (2012). Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal Streptococcus pneumoniae bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. [Research Support, Non-U. S. Gov’t]. Antimicrob. Agents Chemother. 56(9), 4650–4655. https://doi.org/10.1128/ AAC.00239-12.

Choi, S. H., Hong, S. B., Ko, G. B., Lee, Y., Park, H. J., Park, S. Y., ... Koh, Y. (2012). Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 186(4), 325–332. https:// doi.org/10.1164/rccm.201112-2240OC.

Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. Eur Respir J 2012; 40: 931–938.

Cilloniz, C., Dominedo, C., Garcia-Vidal, C., & Torres, A. (2019). Ceftobiprole for the treatment of pneumonia. [Review]. Rev Esp Quimioter 32(Suppl. 3), 17–23.

Cilloniz C, Dominedo C, Garcia-Vidal C, Torres A (2018). Community-acquired pneumonia as an emergency condition. Curr Opin Crit Care 24:531–539 .

Clavo-Sanchez, A. J., Giron-Gonzalez, J. A., Lopez-Prieto, D., Canueto-Quintero, J., SanchezPorto, A., Vergara-Campos, A., ... Cordoba-Dona, J. A. (1997). Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: a multicenter study. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Clin. Infect. Dis. 24(6), 1052–1059.

Christ-Crain M, Müller B (2007). Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. Eur Respir J; 30: 556–573.

Deresinski, S. (2005). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. [Review]. Clin. Infect. Dis. 40(4), 562–573. https://doi.org/10.1086/427701.

Di Pasquale MF., Sotgiu G., Gramegna A.,  Radovanovic D., Terraneo S., Reyes LF., Rupp J., González del Castillo J., Blasi F., Aliberti S., Restrepo MI; on behalf of GLIMP Investigators (2019). Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. <CID:68>, 1482-1493.

Espana, P. P., Capelastegui, A., Gorordo, I., Esteban, C., Oribe, M., Ortega, M., ... Quintana, J. M. (2006). Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. [Validation Studies]. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 174(11), 1249–1256. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-177OC>.

Falguera, M., Carratala, J., Ruiz-Gonzalez, A., Garcia-Vidal, C., Gazquez, I., Dorca, J., ... Porcel, J. M. (2009). Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Respirology 14(1), 105–111. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01371.x>.

Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies (2009). Fam Pract; 26: 10–21.

Farnham, A., Alleyne, L., Cimini, D., & Balter, S. (2014). Legionnaires' disease incidence and risk factors, New York, New York, USA, 2002-2011. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. Emerg. Infect. Dis. 20(11), 1795–1802.

Feikin, D. R., Schuchat, A., Kolczak, M., Barrett, N. L., Harrison, L. H., Lefkowitz, L., ... Jorgensen, J. H. (2000). Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. [Research Support, U.S. Gov’t, P.H.S.]. Am. J. Public Health 90(2), 223–229.

Ferrer, M., Travierso, C., Cilloniz, C., Gabarrus, A., Ranzani, O. T., Polverino, E., ... Torres, A. (2018). Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. [Comparative Study]. PLoS One 13(1). [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191721 e0191721](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191721%20e0191721).

File, T. M., Jr., Rewerska, B., Vucinic-Mihailovic, V., Gonong, J. R. V., Das, A. F., Keedy, K., ... Jamieson, B. D. (2016). SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. [Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. Clin. Infect. Dis. 63(8), 1007–1016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw490>.

Fine, M. J., Smith, M. A., Carson, C. A., Mutha, S. S., Sankey, S. S., Weissfeld, L. A., & Kapoor, W. N. (1996). Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov’t Research Support, U.S. Gov’t, P.H.S.]. JAMA 275(2), 134–141.

Garau, J., Baquero, F., Perez-Trallero, E., Perez, J. L., Martin-Sanchez, A. M., Garcia-Rey, C., ... Dal-Re, R. (2008). Factors impacting on length of stay and mortality of communityacquired pneumonia. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Clin. Microbiol. Infect. 14(4), 322–329. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01915.x>.

Gattarello, S., Borgatta, B., Sole-Violan, J., Valles, J., Vidaur, L., Zaragoza, R., ... Rello, J. (2014). Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. Chest 146(1), 22–31. https://doi.org/10.1378/ chest.13-1531.

GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis 2017; 17: 1133–1161.

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 1459–1544.

Gilbert DN (2011). Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. Clin Infect Dis; 52: Suppl. 4, S346–S350.

Hackstein, H., Lippitsch, A., Krug, P., Schevtschenko, I., Kranz, S., Hecker, M., ... Baal, N. (2015). Prospectively defined murine mesenchymal stem cells inhibit Klebsiella pneumoniae-induced acute lung injury and improve pneumonia survival. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Respir. Res. 16, 123. [https://doi.org/10.1186/s12931-015- 0288-1](https://doi.org/10.1186/s12931-015-%200288-1).

Hadfield, J., & Bennett, L. (2018). Determining best outcomes from community-acquired pneumonia and how to achieve them. [Review]. Respirology 23(2), 138–147. <https://doi.org/10.1111/resp.13218>.

Hayes, B. H., Haberling, D. L., Kennedy, J. L., Varma, J. K., Fry, A. M., & Vora, N. M. (2018). Burden of Pneumonia-Associated Hospitalizations: United States, 2001-2014. Chest 153(2), 427–437. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.041>.

Hess G, Hill JW, Raut MK, et al. 2010. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. Adv Ther; 27:743–55.

Ho, P. L., Tse, W. S., Tsang, K. W., Kwok, T. K., Ng, T. K., Cheng, V. C., & Chan, R. M. (2001). Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae: a case-control study. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Clin. Infect. Dis. 32(5), 701–707. <https://doi.org/10.1086/319222>.

Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., ... Landray, M. J. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N. Engl. J. Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

Hraiech, S., Alingrin, J., Dizier, S., Brunet, J., Forel, J. M., La Scola, B., ... Pauly, V. (2013). Time to intubation is associated with outcome in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One 8(9), e74937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074937>.

Ito, A., Ishida, T., Tokumasu, H., Washio, Y., Yamazaki, A., Ito, Y., & Tachibana, H. (2017). Prognostic factors in hospitalized community-acquired pneumonia: a retrospective study of a prospective observational cohort. [Observational Study]. BMC Pulm Med 17(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0424-4>.

Jain, S., Self, W. H., Wunderink, R. G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A. M., ... Finelli, L. (2015). Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. [Multicenter Study Research Support, U.S. Gov’t, P.H.S.]. N. Engl. J. Med. 373 (5), 415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.

Kruger, S., Ewig, S., Marre, R., Papassotiriou, J., Richter, K., von Baum, H., ... Welte, T. (2008). Procalcitonin predicts patients at low risk of death from communityacquired pneumonia across all CRB-65 classes. [Comparative Study]. Eur. Respir. J. 31(2), 349–355. <https://doi.org/10.1183/09031936.00054507>.

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Crit. Care Med. 34(6), 1589–1596. https:// doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.

Laserna, E., Sibila, O., Aguilar, P. R., Mortensen, E. M., Anzueto, A., Blanquer, J. M., ... Restrepo, M. I. (2012). Hypocapnia and hypercapnia are predictors for ICU admission and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov’t Research Support, U.S. Gov’t, Non-P.H.S.]. Chest 142(5), 1193–1199. https://doi.org/ 10.1378/chest.12-0576.

Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, et al (2015). 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; 19: 366.

Lee, J. H., Chung, H. J., Kim, K., Jo, Y. H., Rhee, J. E., Kim, Y. J., & Kang, K. W. (2013). Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Am. J. Emerg. Med. 31(1), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.06.004>.

Lee, C. R., Lee, J. H., Park, K. S., Jeon, J. H., Kim, Y. B., Cha, C. J., ... Lee, S. H. (2017). Antimicrobial Resistance of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. [Review Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Front. Cell. Infect. Microbiol. 7, 483. https://doi.org/ 10.3389/fcimb.2017.00483.

Leroy, O., Santre, C., Beuscart, C., Georges, H., Guery, B., Jacquier, J. M., & Beaucaire, G. (1995). A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med. 21 (1), 24–31.

Leroy, O., Saux, P., Bedos, J. P., & Caulin, E. (2005). Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. [Clinical Trial Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Chest 128(1), 172–183. https://doi.org/10.1378/chest.128.1.172.

Li, Q., Zhou, L., Zhou, M., Chen, Z., Li, F., Wu, H., ... Feng, Z. (2014). Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. N. Engl. J. Med. 370(6), 520–532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304617>.

Lodise, T. P., Kwa, A., Cosler, L., Gupta, R., & Smith, R. P. (2007). Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Antimicrob. Agents Chemother. 51(11), 3977–3982. <https://doi.org/10.1128/AAC.00006-07>.

MacIntyre, C. R., Chughtai, A. A., Barnes, M., Ridda, I., Seale, H., Toms, R., & Heywood, A. (2018). The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. [Historical Article Review]. BMC Infect. Dis. 18(1), 637. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3548-0>.

Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., ... Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. [Consensus Development Conference Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Clin. Infect. Dis. 44(Suppl. 2), S27–S72. https://doi.org/10.1086/ 511159.

Masia, M., Gutierrez, F., Shum, C., Padilla, S., Navarro, J. C., Flores, E., & Hernandez, I. (2005). Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. Chest 128(4), 2223–2229. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2223>.

McCurdy, S., Keedy, K., Lawrence, L., Nenninger, A., Sheets, A., Quintas, M., & Cammarata, S. (2019). Efficacy of Delafloxacin Versus Moxifloxacin Against Bacterial Respiratory Pathogens in Adults with Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP): Microbiology Results from the Delafloxacin Phase 3 CABP Trial. Antimicrob. Agents Chemother.https://doi.org/10.1128/AAC.01949-19.

Metersky, M. L., Sweeney, T. A., Getzow, M. B., Siddiqui, F., Nsa, W., & Bratzler, D. W. (2006). Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? [Research Support, U.S. Gov’t, Non-P.H.S.]. Chest 130(1), 16–21. https://doi.org/10. 1378/chest.130.1.16.

Metersky, M. L., Ma, A., Houck, P. M., & Bratzler, D. W. (2007). Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov’t, P.H.S.]. Chest 131(2), 466–473. https:// doi.org/10.1378/chest.06-1426.

Metersky, M. L., Waterer, G., Nsa, W., & Bratzler, D. W. (2012). Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. [Research Support, U.S. Gov’t, P.H.S.]. Chest 142(2), 476–481. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2393>.

Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., ... Whitney, C. G. (2019). 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. 200(7), e45–e67. https://doi. org/10.1164/rccm.201908-1581ST.

Micek, S. T., Dunne, M., & Kollef, M. H. (2005). Pleuropulmonary complications of PantonValentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. [Case Reports]. Chest 128(4), 2732–2738. [https://doi.org/10.1378/chest.128. 4.2732](https://doi.org/10.1378/chest.128.%204.2732).

Montull B, Menendez R, Torres A, Reyes S, Mendez R, Zalacain R, Cape‑ lastegui A, Rajas O, Borderias L, Martin-Villasclaras J, Bello S, Alfageme I, Rodriguez de Castro F, Rello J, Molinos L, Ruiz-Manzano J. (2016) Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for communityacquired pneumonia. PLoS ONE 11:e0145929

Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al (2007). Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis; 7: 10.

Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. (2010). Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community acquired pneumonia: a prospective cohort trial. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. Chest 138(1), 121–129. https://doi.org/10.1378/ chest.09-2920.

Muscedere J, Ofner M, Kumar A, Long J, Lamontagne F, Cook D, ... Fowler R. (2013). The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection. [Multicenter Study]. Chest 144(1), 39–47. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1861>.

Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, ... Noel GJ. (2012). A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with communityacquired pneumonia requiring hospitalisation. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled TrialResearch Support, Non-U.S. Gov’t]. Int. J. Antimicrob. Agents 39(3), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005>.

Nie, W., Zhang, Y., Cheng, J., & Xiu, Q. (2012). Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. PLoS One 7(10). [https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0047926 e47926](https://doi.org/10.1371/journal.pone.%200047926%20e47926).

Ott SR, Hauptmeier BM, Ernen C, Lepper PM, Nüesch E, , Pletz MW,Hecht J, Welte T, Bauer TT. (2012).Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis. Eur Respir J; 39: 611–618. DOI: 10.1183/09031936.00098411

Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, et al (2014). Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data metaanalysis. Crit Care; 18: R44.

Pickens, C. I., & Wunderink, R. G. (2019). Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. Chest 156(1), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.013>.

Postma, D. F., van Werkhoven, C. H., van Elden, L. J., Thijsen, S. F., Hoepelman, A. I., Kluytmans, J. A., ... Bonten, M. J. (2015). Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t]. N. Engl. J. Med. 372(14), 1312–1323. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406330>.

Prina, E., Ferrer, M., Ranzani, O. T., Polverino, E., Cilloniz, C., Moreno, E., ... Torres, A. (2013). Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. Chest 143(3), 767–775. https://doi.org/10.1378/chest.12-1235.

Prina, E., Ranzani, O. T., Polverino, E., Cilloniz, C., Ferrer, M., Fernandez, L., ... Torres, A. (2015). Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. [Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Ann Am Thorac Soc 12(2), 153–160. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS. 201407-305OC.

Prkno, A., Wacker, C., Brunkhorst, F. M., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. Crit. Care 17(6), R291. https://doi.org/10.1186/ cc13157.

Ramirez, J. A., & Bordon, J. (2001). Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. Arch. Intern. Med. 161(6), 848–850.

Ramirez, P., Ferrer, M., Marti, V., Reyes, S., Martinez, R., Menendez, R., ... Torres, A. (2011). Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Crit. Care Med. 39(10), 2211–2217. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182257445>.

Ramirez, J. A., Wiemken, T. L., Peyrani, P., Arnold, F. W., Kelley, R., Mattingly, W. A., ... Carrico, R. M. (2017). Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. Clin. Infect. Dis. 65(11), 1806–1812. https://doi. org/10.1093/cid/cix647.

Ranzani, O. T., Prina, E., Menendez, R., Ceccato, A., Cilloniz, C., Mendez, R., ... Torres, A. (2017). New Sepsis Definition (Sepsis-3) and Community-acquired Pneumonia Mortality. A Validation and Clinical Decision-Making Study. [Validation Study]. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 196(10), 1287–1297. https://doi.org/10.1164/rccm.201611- 2262OC.

Renaud, B., Santin, A., Coma, E., Camus, N., Van Pelt, D., Hayon, J., ... Labarere, J. (2009). Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. [Comparative Study Meta-Analysis Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. Crit. Care Med. 37(11), 2867–2874. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b02dbb.

Restrepo, M. I., Mortensen, E. M., Rello, J., Brody, J., & Anzueto, A. (2010). Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov’t Research Support, U.S. Gov’t, Non-P.H.S.]. Chest 137(3), 552–557. https://doi.org/10.1378/chest.09-1547.

Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.

Rodriguez, A., Mendia, A., Sirvent, J. M., Barcenilla, F., de la Torre-Prados, M. V., SoleViolan, J., & Rello, J. (2007). Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Crit. Care Med. 35(6), 1493–1498. https://doi.org/10.1097/ 01.CCM.0000266755.75844.05.

Root, R. K., Lodato, R. F., Patrick, W., Cade, J. F., Fotheringham, N., Milwee, S., ... Nelson, S. (2003). Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Crit. Care Med. 31(2), 367–373. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000048629.32625.5D>.

de Roux, A., Marcos, M. A., Garcia, E., Mensa, J., Ewig, S., Lode, H., & Torres, A. (2004). Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Chest 125(4), 1343–1351.

Ruhe, J. J., & Hasbun, R. (2003). Streptococcus pneumoniae bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. Clin. Infect. Dis. 36(9), 1132–1138. <https://doi.org/10.1086/374556>.

Ruiz, M., Ewig, S., Torres, A., Arancibia, F., Marco, F., Mensa, J., ... Martinez, J. A. (1999). Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160(3), 923–929.

Ruiz-González A, Utrillo L, Bielsa S, et al (2016). The diagnostic value of serum C-reactive protein for identifying pneumonia in hospitalized patients with acute respiratory symptoms. J Biomark; 2016: 2198745.

Said, M. A., Johnson, H. L., Nonyane, B. A., Deloria-Knoll, M., O’Brien, K. L., Andreo, F., ... Watt, J. P. (2013). Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov’t Review]. PLoS One 8(4). https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0060273 e60273.

Salih, W., Schembri, S., & Chalmers, J. D. (2014). Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. [Meta-Analysis Observational Study Review]. Eur. Respir. J. 43(3), 842–851. https://doi.org/10.1183/09031936. 00089513.

Salluh, J. I. F., Bozza, F. A., Soares, M., Verdeal, J. C. R., Castro-Faria-Neto, H. C., Lapa, E. S. J. R. , & Bozza, P. T. (2008). Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Chest 134(5), 947–954. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1382>.

Schuetz, P., Briel, M., Christ-Crain, M., Stolz, D., Bouadma, L., Wolff, M., ... Mueller, B. (2012). Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. Clin. Infect. Dis. 55(5), 651–662. [https://doi.org/10. 1093/cid/cis464](https://doi.org/10.%201093/cid/cis464).

Schuetz, P., Muller, B., Christ-Crain, M., Stolz, D., Tamm, M., Bouadma, L., ... Briel, M. (2012). Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. Cochrane Database Syst. Rev. 9. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub2 CD007498](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub2%20CD007498).

Seok, H., Kang, C. I., Huh, K., Cho, S. Y., Ha, Y. E., Chung, D. R., & Peck, K. R. (2018). Risk Factors for Community-Onset Pneumonia Caused by Levofloxacin-Nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. Microb. Drug Resist. 24(9), 1412–1416. https://doi.org/ 10.1089/mdr.2017.0416.

Shaddock EJ (2016). How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan); 8: 17.

Sicot, N., Khanafer, N., Meyssonnier, V., Dumitrescu, O., Tristan, A., Bes, M., ... Gillet, Y. (2013). Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia-results of a prospective observational study. Clin. Microbiol. Infect. 19(3), E142–E148. [https://doi.org/10.1111/1469-0691. 12022](https://doi.org/10.1111/1469-0691.%2012022).

Sligl, W. I., Asadi, L., Eurich, D. T., Tjosvold, L., Marrie, T. J., & Majumdar, S. R. (2014). Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U. S. Gov’t Review]. Crit. Care Med. 42(2), 420–432. https://doi.org/10.1097/CCM. 0b013e3182a66b9b.

Stets, R., Popescu, M., Gonong, J. R., Mitha, I., Nseir, W., Madej, A., ... Loh, E. (2019). Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. [Clinical Trial, Phase III Comparative Study Equivalence Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov’t]. N. Engl. J. Med. 380(6), 517–527. https://doi. org/10.1056/NEJMoa1800201.

Taboada, M., Melnick, D., Iaconis, J. P., Sun, F., Zhong, N. S., File, T. M., ... Wilson, D. (2016). Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of communityacquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. [Comparative Study Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov’t Review]. J. Antimicrob. Chemother. 71(4), 862–870. https://doi.org/10.1093/ jac/dkv415. Tansarli, G. S., & Mylonakis, E. (2018). Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. [Meta-Analysis Systematic Review]. Antimicrob. Agents Chemother. 62(9). https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18.

Tillotson G, Lodise T, Classi P, Mildvan D,   McKinnell JA. (2020). Antibiotic Treatment Failure and Associated Outcomes Among Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia in the Outpatient Setting: A Real-world US Insurance Claims Database Study. Open Forum Infect. Dis. DOI: 10.1093/ofid/ofaa065.

Torres, A., Chalmers, J. D., Dela Cruz, C. S., Dominedo, C., Kollef, M., Martin-Loeches, I., ... Wunderink, R. G. (2019). Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. [Review]. Intensive Care Med. 45(2), 159–171. https://doi.org/ 10.1007/s00134-019-05519-y.

Torres, A., Serra-Batlles, J., Ferrer, A., Jimenez, P., Celis, R., Cobo, E., & Rodriguez-Roisin, R. (1991). Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Am. Rev. Respir. Dis. 144(2), 312–318. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.2.312>.

Torres, A., Sibila, O., Ferrer, M., Polverino, E., Menendez, R., Mensa, J., ... Agusti, C. (2015). Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. JAMA 313(7), 677–686. https://doi.org/10.1001/ jama.2015.88.

Valles, J., Diaz, E., Martin-Loeches, I., Bacelar, N., Saludes, P., Lema, J., ... Artigas, A. (2016). Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. [Comparative Study]. Med. Int. 40(4), 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.07.005>.

Vanderkooi, O. G., Low, D. E., Green, K., Powis, J. E., & McGeer, A. (2005). Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Clin. Infect. Dis. 40(9), 1288–1297. https://doi.org/10.1086/ 429242.

Vardakas, K. Z., Trigkidis, K. K., & Falagas, M. E. (2017). Fluoroquinolones or macrolides in combination with beta-lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Review Systematic Review]. Clin. Microbiol. Infect. 23(4), 234–241. [https://doi.org/10.1016/j. cmi.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.%20cmi.2016.12.002).

Walden, A. P., Clarke, G. M., McKechnie, S., Hutton, P., Gordon, A. C., Rello, J., ... Hinds, C. J. (2014). Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Crit. Care 18(2), R58. <https://doi.org/10.1186/cc13812>.

Waterer, G. W., Kessler, L. A., & Wunderink, R. G. (2006). Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. [Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Chest 130(1), 11–15. <https://doi.org/10.1378/chest.130.1.11>.

Waterer, G. W., Self, W. H., Courtney, D. M., Grijalva, C. G., Balk, R. A., Girard, T. D., ... Wunderink, R. G. (2018). In-Hospital Deaths Among Adults With CommunityAcquired Pneumonia. Chest 154(3), 628–635. [https://doi.org/10.1016/j.chest.2018. 05.021](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.%2005.021).

Weiss, K., & Tillotson, G. S. (2005). The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. [Review]. Chest 128(2), 940–946. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.940>.

Welte, T., Dellinger, R. P., Ebelt, H., Ferrer, M., Opal, S. M., Singer, M., ... Torres, A. (2018). Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). [Clinical Trial, Phase II Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. Intensive Care Med. 44(4), 438–448. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5143-7>.

Wiemken, T., Peyrani, P., Bryant, K., Kelley, R. R., Summersgill, J., Arnold, F., ... Ramirez, J. (2013). Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. [Research Support, U.S. Gov’t, Non-P.H.S. ]. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 32(5), 705–710. https://doi.org/10.1007/ s10096-012-1802-8.

Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. (2006). Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care 10(Suppl 2):S1

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA.. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014; 370: 1863.

Yang, J. W., Fan, L. C., Miao, X. Y., Mao, B., Li, M. H., Lu, H. W., ... Xu, J. F. (2015). Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov’t Review Systematic Review]. Clin. Microbiol. Infect. 21(10), 956–963. [https://doi.org/10.1016/j.cmi. 2015.06.022](https://doi.org/10.1016/j.cmi.%202015.06.022).

Ye X, Sikirica V, Schein JR, et al. (2008). Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. Clin Ther; 30:358–71.

Yu, V. L., Greenberg, R. N., Zadeikis, N., Stout, J. E., Khashab, M. M., Olson, W. H., & Tennenberg, A. M. (2004). Levofloxacin efficacy in the treatment of communityacquired legionellosis. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. Chest 125(6), 2135–2139.

Yuan, J., Mo, B., Ma, Z., Lv, Y., Cheng, S. L., Yang, Y., ... Zhang, Y. (2019). Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, activecontrolled, non-inferiority trial. [Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. J Microbiol Immunol Infect 52(1), 35–44. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.07.011.

Zhang, X., Liu, B., Liu, Y., Ma, L., & Zeng, H. (2020). Efficacy of the quick sequential organ failure assessment for predicting clinical outcomes among community-acquired pneumonia patients presenting in the emergency department. BMC Infect. Dis. 20 (1), 316. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05044-0.

