

NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD EN ADULTOS. RECOMENDACIONES SOBRE SU ATENCIÓN

GUSTAVO LOPARDO, ADRIANA BASOMBRÍO, LILIANA CLARA, JAVIER DESSE, LAUTARO DE VEDIA,
EUGENIA DI LIBERO, MARCELO GAÑETE, MARÍA JOSÉ LÓPEZ FURST, ANALÍA MYKIETIUK,
CORINA NEMIROVSKY, CAROLINA OSUNA, CLAUDIA PENSOTTI, PABLO SCAPELLATO

Sociedad Argentina de Infectología, Buenos Aires, Argentina

Resumen La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos es causa frecuente de morbilidad y mortalidad, especialmente en adultos mayores y en sujetos con comorbilidades previas. La mayoría de los episodios son de etiología bacteriana, *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno aislado con mayor frecuencia. La vigilancia epidemiológica permite conocer los cambios en los microorganismos productores y su sensibilidad a los antimicrobianos; recientemente se ha observado un incremento en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Legionella sp.* La radiografía de tórax resulta imprescindible como herramienta diagnóstica. El score CURB-65 y la oximetría de pulso permiten estratificar a los pacientes en aquellos que requieren manejo ambulatorio, hospitalización en sala general o unidad de terapia intensiva. Los estudios diagnósticos y el tratamiento antimicrobiano empírico también se basan en esta estratificación. Los biomarcadores tales como procalcitonina o proteína-C reactiva no son parte de la evaluación inicial dado que su utilización no demostró modificar el manejo de los episodios de NAC. El tratamiento antibiótico sugerido para pacientes ambulatorios menores de 65 años sin comorbilidades es amoxicilina; pacientes \geq 65 años o con comorbilidades: amoxicilina-clavulánico/sulbactam; hospitalizados en sala general: ampicilina sulbactam con o sin claritromicina; pacientes admitidos a unidad de terapia intensiva: ampicilina-sulbactam más claritromicina. La duración del tratamiento es de 5 a 7 días para tratamiento ambulatorio y 7 a 10 para los hospitalizados. En época de circulación del virus de la influenza se sugiere el agregado de oseltamivir para los pacientes hospitalizados y para aquellos con comorbilidades.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, tratamiento antibiótico

Abstract *Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults.* Community-acquired pneumonia in adults is a common cause of morbidity and mortality particularly in the elderly and in patients with comorbidities. Most episodes are of bacterial origin, *Streptococcus pneumoniae* is the most frequently isolated pathogen. Epidemiological surveillance provides information about changes in microorganisms and their susceptibility. In recent years there has been an increase in cases caused by community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Legionella sp.* The chest radiograph is essential as a diagnostic tool. CURB-65 score and pulse oximetry allow stratifying patients into those who require outpatient care, general hospital room or admission to intensive care unit. Diagnostic studies and empirical antimicrobial therapy are also based on this stratification. The use of biomarkers such as procalcitonin or C-reactive protein is not part of the initial evaluation because its use has not been shown to modify the initial approach. We recommend treatment with amoxicillin for outpatients under 65 year old and without comorbidities, for patients 65 years or more or with comorbidities amoxicillin-clavulanic/sulbactam, for patients hospitalized in general ward ampicillin-sulbactam with or without the addition of clarithromycin, and for patients admitted to intensive care unit ampicillin-sulbactam plus clarithromycin. Suggested treatment duration is 5 to 7 days for outpatients and 7 to 10 for those who are hospitalized. During the influenza season addition of oseltamivir for hospitalized patients and for those with comorbidities is suggested.

Key words: community-acquired pneumonia, antibiotics treatment

El crecimiento de la resistencia bacteriana se considera actualmente como una emergencia sanitaria. Entre los factores implicados en la escalada de la resistencia se

encuentra la prescripción inapropiada de antimicrobianos. De igual o mayor importancia es el fácil acceso de la población a estas drogas, ya que frecuentemente no se respeta el principio de dispensación exclusivamente a partir de una prescripción médica. El 90% del consumo de antibióticos ocurre en la comunidad, siendo las infecciones respiratorias la primera causa de prescripción de los mismos. La adecuada evaluación de los pacientes

Recibido: 8-IV-2015

Aceptado: 27-VII-2015

Dirección postal: Gustavo Lopardo, Av. de Mayo 1370, Piso 11 Oficina 300, 1085 Buenos Aires, Argentina

e-mail: glopardo@intramed.net

con infección respiratoria aguda es una de las claves para evitar la inapropiada prescripción de antibióticos^{1,2}.

Este documento tiene como objetivo presentar una estrategia para racionalizar el uso de los antimicrobianos en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en huéspedes no inmunocomprometidos. La Sociedad Argentina de Infectología (SADI), a través de su comisión de uso adecuado de recursos elaboró el presente documento con la finalidad de presentar un enfoque práctico y actualizado del tratamiento de esta enfermedad. Se realizó una búsqueda bibliográfica, los miembros de la comisión se distribuyeron los subtemas y luego se realizaron reuniones de discusión y consenso para elaborar el presente documento. Finalmente, se convocó a una reunión abierta en junio de 2014, a la cual se invitó a todos los socios de SADI y otros expertos en infecciones respiratorias con el objetivo de discutir el documento completo.

Epidemiología

La NAC continúa siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La incidencia anual de la misma en adultos en estudios prospectivos es de 5 a 11 casos cada 1000 personas. En Argentina, según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la incidencia global de NAC es de 1.26 por 1000 habitantes³. En un estudio de base poblacional que se encuentra en desarrollo en la ciudad de General Roca, provincia de Río Negro, la incidencia anual de NAC en personas mayores de 18 años es de 8.4‰ y en sujetos de 65 años o más, de 34‰⁴. La mortalidad de los pacientes asistidos en forma ambulatoria varía entre 0.1 y 5% y en los pacientes que requieren hospitalización puede superar 50%, especialmente en los ingresados en la unidad de terapia intensiva (UTI)⁵.⁶ En el estudio de vigilancia epidemiológica de General Roca, la mortalidad global observada fue de 10.5%, siendo de 1.4% en sujetos de 18 a 49 años, 2.5% en sujetos de 50 a 64 años y 17.5% en mayores de 65 años⁴.

El riesgo de NAC es mayor entre los pacientes con alteraciones en la eficacia de los mecanismos de defensa. Muchas de estas alteraciones también se asocian con mayor mortalidad. Entre las condiciones asociadas a mayor riesgo de NAC y a infección neumocócica se encuentran la edad, las enfermedades cardíacas crónicas, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal, enfermedad hepática, diabetes mellitus, neoplasias, el tabaquismo, la infección por HIV, el consumo de medicaciones como los corticoides inhalados o los inhibidores de la bomba de protones y condiciones como el mieloma múltiple, la hipogammaglobulinemia y la asplenia⁷. Los agentes productores de NAC tienen marcadas variaciones regionales y temporales. El listado de patógenos se ha incrementado durante los últimos años. Estos cambios

epidemiológicos se deben a la aparición de nuevos patógenos, al avance en el diagnóstico microbiológico que ha permitido detectar nuevos agentes y a la emergencia de patógenos como *Legionella sp*⁸.

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y los virus son los principales agentes productores de NAC en adultos⁹. Es importante destacar que durante los últimos años se han observado cambios en la frecuencia con la cual se aíslan los diferentes patógenos y en su sensibilidad. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad adquirió gran relevancia a nivel mundial a partir de la década del 90 como causante de infecciones cutáneas y posteriormente, también de neumonía necrotizante. En nuestro país los casos descritos de NAC producidos por este patógeno son aislados, incluso durante la pandemia de influenza H1N1¹⁰⁻¹⁴. Datos de WHONET muestran que *S. aureus* es el tercer patógeno productor de NAC asociado a bacteriemia en Argentina; sin embargo, los aislamientos resistentes a meticilina representan un bajo porcentaje de las causas de NAC^{15,16}. Existe controversia en relación a la circulación de *Legionella sp* en nuestro medio. En series de casos de NAC publicadas recientemente se han descrito pocos casos producidos por este patógeno^{17,18}. Sin embargo, un brote nosocomial de infección respiratoria por *Legionella sp* ocurrido en la UTI del hospital de Carmen de Areco en 2013 nos pone en alerta ante la posibilidad de emergencia de este patógeno como causante de NAC⁸.

Los virus respiratorios son causa de NAC, especialmente en los niños, pacientes con comorbilidades, y en grupos hacinados de militares o población carcelaria. Son una causa muy importante de NAC grave en pacientes inmunocomprometidos, especialmente los receptores de células madre hematopoyéticas¹⁹. El virus de la influenza es causa de NAC en adultos. Se puede presentar como neumonía viral o predisponer a sobreinfección bacteriana. La presentación clásica de superinfección es bifásica, cuando el cuadro febril y respiratorio viral inicial comienza a resolver, sobreviene un empeoramiento con desarrollo de nuevos infiltrados producto de la sobreinfección. La pandemia de influenza H1N1 de 2009, que tuvo gran impacto en nuestro país, permitió reconocer algunos factores de riesgo para las complicaciones tales como embarazo y obesidad²⁰⁻²³.

El virus sincicial respiratorio es causa de infección del tracto respiratorio superior, bronquiolitis y NAC en niños. Estudios de la década del 90 demostraron que fue una causa importante de la NAC en adultos, siendo identificado en 4 a 7% de los casos²⁴. Algunos estudios sugieren que es más frecuente y grave en adultos mayores. Los avances en biología molecular han llevado al descubrimiento de nuevos virus respiratorios como metapneumovirus humano, parainfluenza 4 o coronavirus humanos

HKU1 y NL-63. En 2001 se describió por primera vez el metapneumovirus en niños con bronquiolitis. Estudios posteriores certificaron su rol en infecciones respiratorias agudas en niños y adultos^{25, 26}. El virus parainfluenza causa neumonía en neonatos, niños, y en pacientes con déficits inmunitarios; también se ha detectado en hasta 8% de los adultos con NAC²⁷.

El conocimiento de la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias productoras de NAC es relevante cuando se elaboran recomendaciones de tratamiento. *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo el patógeno más frecuente productor de NAC. La concentración inhibitoria mínima (CIM) a penicilina se ha incrementado en la mayoría de las regiones. En infecciones del sistema nervioso central leves aumentos en la CIM se asocian con fallo terapéutico, sin embargo, en infecciones del tracto respiratorio los fallos solo se asocian con incrementos en la CIM a penicilina muy marcados, y por esta razón se consideran sensibles a los *S. pneumoniae* con $CIM \leq 2 \mu\text{g/ml}$, con sensibilidad intermedia cuando la CIM es de $4 \mu\text{g/ml}$ y resistentes con $CIM \geq 8 \mu\text{g/ml}$. Según datos de la red WHONET de 2012, sobre 546 muestras estudiadas, el 98% de ellas fueron sensibles a penicilina ($CIM < 2$) y el 2% restante solo mostraron sensibilidad intermedia. En nuestro país raramente se aíslan neumococos con CIM de $2 \mu\text{g/ml}$ o más^{28, 29} y por esta razón los betalactámicos continúan siendo la mejor opción para el tratamiento de las infecciones respiratorias producidas por este microorganismo. La resistencia a otros antimicrobianos frecuentemente utilizados para el tratamiento de infecciones respiratorias ha sufrido cambios en los últimos años. La actividad de los macrólidos frente a neumococo se ha modificado. Estudios recientes de vigilancia de cepas de neumococos aisladas en Argentina muestran que la resistencia a macrólidos oscila entre 20 y 30% en cepas aisladas de niños y es de 14% en adultos³⁰. La resistencia de neumococo a trimetoprima-sulfametoxazol es superior a 40%^{28, 29, 31}.

Haemophilus influenzae es causa de NAC especialmente en tabaquistas. El mecanismo más frecuente de resistencia es la producción de betalactamasas, cuyos niveles de producción en series de Argentina oscilan entre 10 y 23%²⁹.

Pseudomonas aeruginosa es causa de NAC en pacientes con bronquiectasias, fibrosis quística y en pacientes que reciben tratamiento con corticoides o que han recibido tratamiento antibiótico previo de amplio espectro. El aislamiento de enterobacterias como causa de NAC se observa en alcoholistas, sujetos con comorbilidades o pacientes provenientes de geriátricos. En pacientes con NAC grave precedida de un episodio pseudogripal, con alteraciones en el hemograma tales como hemoconcentración, trombocitopenia y linfocitos atípicos, debe considerarse la posibilidad de hantavirus.

Diagnóstico

El diagnóstico de NAC es clínico, los síntomas más frecuentes son taquipnea, disnea, tos, fiebre y dolor torácico. Ante la presencia de estos síntomas, acompañados o no por hallazgos patológicos en la auscultación pulmonar, se debe efectuar el diagnóstico presuntivo de NAC, el que será confirmado a través de la radiografía de tórax³². Los antecedentes de viajes o exposición a enfermedades endémicas deben ser investigados, ya que en algunas ocasiones permiten sospechar etiologías que podrían ser inesperadas en el medio local. La posibilidad de predecir la etiología de la neumonía sobre la base de las características clínicas no parece actualmente posible^{33, 34}, aun considerando que determinados hallazgos pueden ser sugerentes de patógenos específicos. Dada la escasa posibilidad de predecir el agente etiológico en base a los hallazgos clínicos, el término "neumonía atípica" ya no se utiliza³⁵. La confirmación de la etiología permite la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana y adecuar la terapia antibiótica empírica, lo que demostró en algunos estudios reducir la mortalidad³⁶ y el riesgo de fallo clínico³⁷. Otorga además ventajas adicionales tales como reducción de costos, menor exposición a eventos adversos y menor presión de resistencia antibiótica³⁸.

En los últimos años se publicaron artículos que analizaron el rol de biomarcadores con el objetivo de diferenciar infecciones bacterianas de infecciones virales. Los biomarcadores más estudiados fueron la proteína-C reactiva (PCR) y la procalcitonina³⁹. Esta última no es un marcador precoz de infección, comienza a aumentar luego de las 6 horas de iniciado el cuadro infeccioso, por eso una única determinación podría constituir un resultado falso negativo⁴⁰. Con respecto a la PCR, un nivel inferior a 20 mg/l sugiere ausencia de neumonía, mientras que valores superiores a 100 mg/l se asocian con el diagnóstico de NAC⁴¹. La utilización de biomarcadores no aporta ventajas en cuanto al diagnóstico, ya que difícilmente modifique las decisiones vinculadas con el manejo clínico, teniendo en consideración que en adultos la mayoría de los episodios de NAC son de etiología bacteriana. Se está evaluando su uso con fines pronósticos⁴² así como para guiar la duración de la terapia antibiótica⁴³. La radiografía de tórax se debe considerar obligatoria en pacientes con sospecha de NAC, aun en un escenario de recursos limitados o en pacientes que se manejan en forma ambulatoria. La radiografía permite confirmar el diagnóstico de NAC, descartar diagnósticos alternativos o condiciones subyacentes, como así también identificar marcadores de un curso más complicado de la enfermedad como neumonía multilobar o efusión pleural. La resolución clínica precede a la radiológica y ésta es más lenta en los pacientes de edad avanzada. La tomografía computarizada torácica puede ser útil en casos de dudas diagnósticas, en pacientes con radiografía normal

o inespecífica, neutropénicos o con infección por HIV, o para el manejo de las complicaciones pleurales⁴⁴. La tomografía computarizada de alta resolución posee mayor sensibilidad para la evaluación de infiltrados intersticiales, cavitaciones, empiema y adenopatías hiliares⁴⁵.

El rol del examen de esputo en el diagnóstico etiológico de la NAC es controvertido debido a la baja sensibilidad y dificultades en la obtención de una buena muestra. Se debe prestar especial atención a la correcta realización de todo el proceso que va desde la recolección de la muestra, el transporte, rápido procesamiento que preferentemente debe ser dentro de las dos horas, adecuada utilización de los criterios citológicos y la interpretación de los resultados. No se recomienda la toma de muestra de esputo para examen de Gram y cultivo de manera rutinaria en los pacientes con NAC de manejo ambulatorio, con excepción de aquellas situaciones en las cuales se sospeche tuberculosis. En los pacientes que requieren internación se sugiere realizar examen de Gram de esputo, siempre y cuando sea factible la toma de muestra. En pacientes que requieren intubación orotraqueal, se sugiere la toma de aspirado traqueal en el momento de la intubación. Para los pacientes de tratamiento ambulatorio, la toma de hemocultivos no está recomendada en forma rutinaria. Por el contrario, está recomendada la toma de dos muestras de hemocultivos en los pacientes que se hospitalizan con diagnóstico de neumonía⁴⁶. Si bien la tasa de resultados positivos es relativamente baja (5 a 24%)⁴⁷,⁴⁸, su utilidad radica en el hecho de que se trata de un test que establece el diagnóstico definitivo de la neumonía y constituye la principal fuente de datos para el monitoreo de la resistencia bacteriana. El hemocultivo es especialmente importante en pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo infección por HIV, ya que en estos subgrupos la incidencia de bacteriemia es más elevada y los agentes etiológicos más diversos. En pacientes con ingesta previa de antibióticos, la probabilidad de obtener resultados positivos en el hemocultivo se reduce hasta un 66%. Cuando existe derrame pleural se aconseja la toracocentesis, el estudio físico químico del líquido pleural, examen directo y cultivo, ya que el desarrollo de empiema es uno de los principales factores asociados con mala evolución³⁷. El rédito del cultivo del líquido pleural es relativamente bajo, pero su impacto sobre las decisiones de manejo clínico son claves tanto para la adecuación del antibiótico, como para establecer la necesidad de drenaje.

En huéspedes inmunocompetentes, la realización de lavado bronquio alveolar solo está indicada en caso de cuadros graves, que requieren de ingreso a UTI y ventilación mecánica, en situaciones de fracaso terapéutico o cuando se sospecha obstrucción bronquial. Los métodos serológicos se presentan como un complemento para el diagnóstico, su principal utilidad es con fines epidemiológicos. Requieren del análisis de dos muestras tomadas con un intervalo de 14-21 días para observar el aumento

de los títulos, lo que impone una demora en los resultados que le quita utilidad a los efectos del diagnóstico clínico⁴⁹. Se solicitan para diversos agentes etiológicos tales como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella sp* y hantavirus, entre otros. Se sugiere una combinación de detección de anticuerpos IgM-IgG y PCR para aumentar la sensibilidad⁵⁰⁻⁵². Las pruebas serológicas en pacientes ambulatorios con sospecha de neumonía son opcionales dado que en la mayoría de los pacientes el tratamiento empírico suele tener éxito⁴⁴. Uno de los métodos que ha tomado mayor relevancia para el diagnóstico es el antígeno urinario para neumococo y *Legionella sp*. Entre sus ventajas potenciales se encuentran mayor sensibilidad y especificidad que la tinción de Gram y cultivo de esputo, disponibilidad de resultados de manera rápida, valor diagnóstico aun iniciada la terapia antimicrobiana y la optimización del uso de antibióticos. En el caso del test para *Legionella sp*, es útil solo para el diagnóstico de infección por *Legionella pneumophila* serogrupo 1⁵³. Con respecto al antígeno urinario para neumococo, su sensibilidad se encuentra en relación directa con la carga bacteriana, razón por la cual su sensibilidad es mayor en pacientes con hemocultivos positivos. Debido a su alto costo y limitada sensibilidad, se sugiere su uso en aquellos centros que dispongan del método, especialmente en pacientes con NAC grave⁵⁴.

Ante la necesidad de ofrecer lineamientos para elegir la metodología diagnóstica, se sugiere seguir las bases postuladas como opciones de "mínima y máxima" plasmadas en guías publicadas previamente por diversas sociedades científicas^{55, 56}. La opción mínima indica la intensidad de medidas diagnósticas que representan el límite inferior aceptable para una buena calidad de evaluación, y opción de máxima, las medidas por encima de las cuales cualquier esfuerzo diagnóstico puede considerarse exagerado. En tal sentido, recomendamos la realización de los siguientes estudios complementarios en cada una de las situaciones específicas:

Manejo diagnóstico de NAC según el sitio de atención

En pacientes ambulatorios < 65 años y sin comorbilidades:

Opción mínima: Radiografía tórax frente + oximetría

Opción máxima: Radiografía tórax frente y perfil + oximetría + Gram y cultivo de esputo, hemocultivos, recuento y fórmula leucocitaria

En pacientes ambulatorios > 65 años o con comorbilidades:

Opción mínima: Radiografía de tórax frente + oximetría + laboratorio básico (hemograma, uremia, glucemia)

Opción máxima: Radiografía de tórax frente y perfil + oximetría + laboratorio básico (hemograma, uremia, glucemia) + Gram y cultivo de esputo + hemocultivos

En pacientes hospitalizados en sala general:

Opción mínima: Radiografía de tórax frente y perfil + oximetría+ laboratorio según la situación clínica + hemocultivos

Opción máxima: Radiografía de tórax frente y perfil + gases en sangre (u oximetría de pulso) + laboratorio según la situación clínica + Gram y cultivo de esputo + hemocultivos + serologías para detección de microorganismos atípicos

En NAC grave (internados en UTI):

Opción mínima: Radiografía de tórax frente y perfil + oximetría o gases en sangre + laboratorio según la situación clínica + Gram y cultivo de esputo + hemocultivos + serologías

Opción máxima: Ídem al punto anterior + panel virus respiratorios + considerar realizar estudios broncoscópico con toma de muestra para bacteriología en pacientes intubados

Se sugiere realizar serología para HIV en todos los casos

Estratificación según gravedad, elección del sitio de cuidado

Una de las decisiones de mayor relevancia a tomar ante un paciente con NAC es la correcta elección del sitio de atención que podrá ser ambulatorio, sala general o UTI⁵⁷.⁵⁸ La indicación de internar a un paciente tiene un elevado impacto en los costos y lo somete al riesgo de adquisición de infecciones asociadas al cuidado de la salud y otras complicaciones nosocomiales⁵⁹.

Scores de riesgo

Desde fines de los años 80 se han intentado establecer *scores* o sistemas de estratificación de riesgo en base a la predicción de mortalidad para decidir el lugar de atención del paciente. Si bien estos indicadores nunca reemplazan al juicio clínico, otorgan un complemento objetivo de evaluación en la decisión de internar a un paciente. Los *scores* más ampliamente validados son el *Pneumonia Severity Index* (PSI)⁶⁰, el cual fue diseñado como parte del *Pneumonia Outcomes Research Trial* (PORT) que evalúa mortalidad a 30 días del episodio de NAC. A partir de la determinación de dicho riesgo se ha sugerido una estrategia de hospitalización. La mayor utilidad del PSI es identificar a los pacientes con bajo riesgo de morir, por lo tanto pasibles de tratamiento ambulatorio. El índice PSI es aún el sistema de clasificación más ampliamente utilizado en ensayos de investigación clínica. La Sociedad Británica de Tórax diseñó el *score* CURB que tiene en cuenta la presencia de confusión, uremia, frecuencia respiratoria y presión arterial (Tabla 1). Esta clasificación fue luego expandida con el agregado de la edad en los

TABLA 1.– Score CURB-65 para la determinación de hospitalización en adultos con NAC

Ítems	Puntos
Confusión	1
Urea elevada mayor a 90 mg/dl	1
Frecuencia respiratoria mayor a 30/minuto	1
Tensión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica < 60 mmHg	1
Edad igual o mayor a 65 años	1

La presencia de cada ítem otorga 1 punto

pacientes de 65 años o más (CURB-65) y también con la supresión del examen de urea, para evaluar pacientes fuera del ámbito hospitalario (CRB-65)⁶¹⁻⁶³. Los tres *scores* son similares respecto a la predicción de mortalidad a 30 días en pacientes con NAC.

Se sugiere el manejo ambulatorio para el grupo 0; para el grupo 1 debe analizarse caso por caso, en aquellas situaciones en que el punto haya sido generado por la edad se acepta el tratamiento ambulatorio; en salas generales para el grupo 2 y en UTI para los grupos 3 a 5. En la evaluación inicial de los pacientes con NAC, además de la valoración del CRB-65/CURB-65 sugerimos la realización de oximetría de pulso, también recomendada por el panel ConsenSur II⁶⁴. Si bien la mayor parte de la bibliografía sugiere la hospitalización en pacientes con NAC con saturación igual o menor que 90% con FIO₂ de 21%, algunas guías sugieren valores de corte de 92% y 94%. La recomendación de este consenso es extender el límite hasta un valor de 92%. Mientras que CRB-65/CURB-65 están dirigidos a identificar a los pacientes de alto riesgo de muerte o con necesidad de internación, intentando no subestimar la gravedad del episodio de NAC, el PSI está enfocado en el reconocimiento de los pacientes de bajo riesgo para que la gravedad de la enfermedad no se sobreestime. Los *scores* CRB-65/CURB-65 fueron diseñados para predecir mortalidad y no para definir la necesidad de internación, por lo que omiten considerar las comorbilidades que frecuentemente definen la necesidad de hospitalización de los pacientes⁵⁷⁻⁵⁹. Existen estudios en la literatura médica que han validado prospectivamente los diferentes *scores* en poblaciones de pacientes con NAC.

En los pacientes que requieren internación debe evaluarse si la misma debe ser en sala general o en UTI, y para ello se diseñaron *scores* específicos⁶⁵. El estudio australiano de NAC (ACAPS) a partir del cual se establece el *score* SMART-COP, demostró que los factores predictivos de enfermedad grave con requerimiento de soporte vasopresor o ventilatorio intensivo son la presión arterial sistólica baja, compromiso multilobar, bajo nivel de albúmina, taquipnea, taquicardia, confusión, hipoxemia, y

pH bajo. El *score* SMART-COP fue capaz de identificar al 92% de los pacientes que requirieron soporte intensivo, el PSI al 74% y CURB-65 al 39%. La Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Americana de Infectología desarrollaron un *score* de gravedad con criterios mayores y criterios menores (Tabla 2)⁵⁸. Según este *score*, la presencia de un criterio mayor o al menos tres criterios menores define el requerimiento de internación en UTI.

Recomendaciones

1. PSI o CURB-65 pueden ser usados para identificar pacientes con NAC candidatos a tratamiento ambulatorio y evitar internaciones innecesarias.

2. Sugerimos la utilización del CRB-65/CURB-65 más oximetría de pulso para definir gravedad y necesidad de internación por ser simples de realizar tanto en los servicios de guardia como en ambulatorio.

3. Se sugiere el manejo ambulatorio para el grupo 0; hospitalización para pacientes con $\text{score} \geq 1$ o si la saturometría es $\leq 92\%$. En pacientes con 1 punto en el *score* debe analizarse caso por caso el requerimiento de internación; en casos en que el punto sea generado por edad puede considerarse el manejo ambulatorio.

4. $\text{Score} \geq 2$ del CRB-65/CURB-65 indica hospitalización por el riesgo aumentado de mortalidad y la necesidad de requerir maniobras dentro de las siguientes horas.

5. Para predecir la necesidad de soporte intensivo y/o admisión a UTI, los *scores* más útiles son SMART-COP o ATS/IDSA.

6. En pacientes con falla ventilatoria o *shock* séptico que requieren vasopresores, la admisión inicial a UTI no debe demorarse.

7. Los *scores* siempre deben complementarse con otros factores determinados por el médico tales como valoración de comorbilidades, contención familiar, adherencia al tratamiento, entorno económico-social.

La elección inicial inadecuada del sitio de atención se traduce en mayor riesgo de morbimortalidad. En los casos en que la transferencia de un paciente a UTI ocurre luego de 24-48 horas de su admisión a sala general, la mortalidad es mayor que la de aquellos admitidos inicialmente a UTI⁵⁸.

Tratamiento antimicrobiano

La terapia antimicrobiana es esencial en el manejo de la NAC. El uso apropiado de antimicrobianos abrevia el tiempo de enfermedad, reduce el riesgo de complicaciones y disminuye la mortalidad⁶⁶. Los principios en los que se basa la terapia antibiótica inicial de la NAC son gravedad del cuadro, etiología más probable y prevalencia de la resistencia local a los antimicrobianos. Dado que muy pocas neumonías son definidas microbiológicamente en la evaluación inicial del paciente, especialmente en el ámbito ambulatorio, se sugieren esquemas de tratamiento antibiótico empíricos para los pacientes según la gravedad inicial del episodio.

NAC de manejo ambulatorio

Streptococcus pneumoniae es el productor de NAC que se aísla con mayor frecuencia, amoxicilina es la droga de elección para su tratamiento debido a los bajos niveles de resistencia en nuestro país. *Mycoplasma pneumoniae* representa una causa frecuente de NAC de manejo ambulatorio; se asocia a baja mortalidad y afecta mayoritariamente a pacientes jóvenes. Otros microorganismos productores de NAC, como *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella sp*, son poco frecuentes en el ámbito ambulatorio en nuestro medio^{67, 68}. La evidencia de que la respuesta clínica mejora utilizando antimicrobianos activos frente a estos últimos tres patógenos es controvertida⁶⁹⁻⁷¹.

TABLA 2.- Criterios mayores y menores para ingreso a UTI en adultos con NAC

Criterios mayores	Criterios menores
Ventilación mecánica invasiva	Taquipnea > 30/minuto
Shock séptico con necesidad de vasopresores	$\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg
	Radiografía de tórax con infiltrados multilobares
	Confusión/desorientación
	Urea > 42 mg/dl
	Leucopenia < 4000 mm^3
	Trombocitopenia < 100 000 mm^3
	Hipotermia < 36 °C
	Hipotensión que requiere fluidos

Un criterio mayor o tres menores determinan requerimiento de ingreso a UTI

Haemophilus influenzae, productor o no de betalactamasas, se encuentra entre los agentes etiológicos de NAC, particularmente en pacientes tabaquistas o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁷². Con respecto a la monoterapia con macrólidos, el aumento en la resistencia del *S. pneumoniae* a esta familia de antibióticos, sumado a la falta de evidencia a favor de su uso en episodios de NAC leve, determinan que estas drogas no sean el tratamiento de elección en nuestro medio y se reserven como alternativa en pacientes alérgicos a betalactámicos. Entre los factores asociados a resistencia a macrólidos se incluyen: exposición a macrólidos en los últimos tres meses, reciente uso de penicilina o trimetoprima-sulfametoxazol, edades extremas de la vida e infección por HIV⁷³. En adultos mayores o en pacientes con comorbilidades la posibilidad de patógenos tales como *S. aureus* o bacilos Gram negativos aumenta y por esa razón se sugiere el uso de amoxicilina-clavulánico/sulbactam.

Azitromicina es un azólido recomendado por diversas guías de tratamiento y se encuentra entre las opciones terapéuticas frecuentemente utilizadas para el tratamiento ambulatorio de adultos con NAC. Sin embargo, la creciente resistencia de *S. pneumoniae*, sumado a sus bajos niveles plasmáticos determinan que desaconsejemos el uso de esta droga como opción de primera línea para adultos con NAC de manejo ambulatorio⁷³. El uso de tetraciclinas, considerado en algunas de las recomendaciones de tratamiento de NAC más difundidas, ha sido abandonado debido al incremento en la resistencia de *S. pneumoniae* a esta familia de antimicrobianos²⁸. El uso de fluoroquinolonas “respiratorias”, levofloxacina y moxifloxacina para el tratamiento de NAC se ha convertido en una práctica frecuente en el manejo ambulatorio. La posología de estas drogas sumado al amplio espectro sobre los patógenos productores de NAC probablemente han promovido esta práctica. Sin embargo, con su uso se ha documentado el desarrollo de resistencia tanto a fluoroquinolonas como a otras familias de antibióticos. Por esta razón, este consenso no recomienda dichas drogas

como primera línea, especialmente en los pacientes de bajo riesgo, y sugiere que su uso se limite a pacientes adultos con NAC para quienes un régimen de elección ha fracasado, para casos de pacientes con alergia mayor a otras familias de antibióticos o ante la inusual situación de infección documentada con *S. pneumoniae* altamente resistente a penicilina⁶⁹ (Tabla 3). Luego de iniciado el tratamiento empírico, es conveniente realizar una visita de control a las 48 horas, sobre todo en pacientes ancianos. Todos los pacientes deben consultar si la fiebre excede los 4 días, la disnea empeora, no pueden tomar líquidos o se deteriora el estado de conciencia. Se recomienda tratamiento antibiótico hasta 48 horas luego de llegar a la estabilidad clínica sostenida por 24 horas, con un mínimo de cinco días de tratamiento^{74, 75}.

Neumonía aguda de la comunidad en pacientes que requieren internación en sala general

En la elección del tratamiento antibiótico para episodios de NAC en pacientes que requieren ser hospitalizados se debe tener en cuenta no solo el beneficio individual del paciente sino también la política antibiótica de cada institución. En la elección del tratamiento antibiótico empírico deben considerarse diversos factores tales como alergias medicamentosas, tolerancia, interacciones medicamentosas, uso previo de betalactámicos, macrólidos o fluoroquinolonas, potenciales eventos adversos y costos. *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno aislado con mayor frecuencia^{58, 61}. En este grupo de pacientes la presencia de comorbilidades es frecuente y por esa razón se amplía el espectro antimicrobiano incluyendo la cobertura de *H. influenzae* y enterobacterias, y en algunos casos *P. aeruginosa*⁷⁶ y *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad¹⁶. El tratamiento antibiótico debe iniciarse tan pronto como sea posible luego del diagnóstico de NAC. Diversos estudios demostraron que el inicio precoz del tratamiento se asocia con acortamiento de la hospitalización y con disminución de la mortalidad en pacientes con shock séptico^{77, 78}. En los pacientes hospitalizados, una de las discusiones planteadas y aún no resueltas es la necesidad de realizar monoterapia con betalactámicos o tratamiento combinado con macrólidos o fluoroquinolonas. Estudios retrospectivos sugieren la superioridad de la combinación de betalactámicos más macrólidos en pacientes hospitalizados, particularmente aquellos con enfermedad severa. Sin embargo, dichos datos no son concluyentes, por lo cual la administración de tratamiento combinado no parece necesaria en NAC no grave⁷⁹⁻⁸¹. El mecanismo del potencial beneficio de la suma de un macrólido a un betalactámico no ha sido establecido. Se ha planteado que podría deberse a la ampliación del espectro antimicrobiano incluyendo la cobertura de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*

TABLA 3.— Recomendaciones de tratamiento antibiótico para pacientes de atención ambulatoria

Tratamiento de elección	
Pacientes < 65 años sin comorbilidades	Amoxicilina 875-1000 mg cada 12 horas vía oral
Pacientes ≥ 65 años o con comorbilidades	Amoxicilina clavulánico o sulbactam 875/1000 mg cada 12 horas vía oral
Tratamiento alternativo (alergia mayor a betalactámicos)	
	Claritromicina 500 mg cada 12 horas vía oral
	Levofloxacina 750 mg cada 24 horas vía oral
	Moxifloxacina 400 mg cada 24 horas vía oral

y *Legionella sp*; sin embargo, los beneficios observados con los macrólidos no fueron descriptos con la asociación de betalactámicos con fluoroquinolonas "respiratorias" que ofrecen buena cobertura para los patógenos citados. Se han realizado estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, que evalúan el efecto inmunomodulador de los macrólidos. Dicho efecto estaría mediado por la regulación en la producción de citoquinas y sobre las propias células inflamatorias⁸²⁻⁸⁴. Los estudios publicados hasta la fecha son heterogéneos y muestran resultados contradictorios, por lo que se requiere la realización de ensayos aleatorizados y controlados para definir el rol de la asociación de macrólidos en el tratamiento de NAC. Un estudio recientemente publicado en *New England Journal of Medicine* evaluó una estrategia de tratamiento para pacientes con NAC hospitalizados en sala general⁸⁵. Se evaluó la eficacia de la monoterapia con betalactámicos, combinación de betalactámicos y macrólidos y monoterapia con fluoroquinolonas. La mortalidad a los 90 días en los tres grupos fue similar.

La cobertura de anaerobios en NAC (Tabla 4) es generalmente sobreestimada, debiendo considerarse en casos de aspiración (ingesta de alcohol, sobredosis de drogas, convulsiones, alteración de la motilidad esofágica). Ampicilina-sulbactam 1.5 g cada 6 horas es el tratamiento de elección en los casos de NAC aspirativa⁸⁶.

El pasaje del tratamiento a la vía oral debe hacerse cuando los pacientes están hemodinámicamente estables y han mejorado clínicamente y pueden ingerir medicación por vía oral⁵⁰. La duración recomendada del tratamiento antibiótico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requiera internación es hasta 48 horas luego de llegar a una estabilidad clínica sostenida por 24 horas, con un mínimo de cinco a siete días⁸⁷.

Neumonía aguda de la comunidad en pacientes que requieren internación en UTI

Se estima que aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados por NAC son episodios graves que requieren ingreso a UTI⁵⁸. *S. pneumoniae* es la causa

TABLA 4.—Tratamiento antibiótico empírico para pacientes hospitalizados en sala general

Tratamiento de elección
Ampicilina-sulbactam 1.5 g iv cada 6 horas ± claritromicina 500 mg iv cada 12 horas
Tratamiento alternativo (alergia mayor a betalactámicos)
Ceftriaxona 1 g IV cada 24 horas*
Levofloxacina 750 mg IV cada 24 horas
Moxifloxacina 400 mg IV cada 24 horas

* El uso de cefalosporinas de tercera generación tales como ceftriaxona y cefotaxime se reserva para casos especiales pues tienen la capacidad de inducir resistencia

más frecuente de neumonía en este grupo de pacientes. Se recomienda el uso de ampicilina con inhibidores de betalactamasas que ofrece buena cobertura frente a *S. pneumoniae* y amplía el espectro frente a otros patógenos tales como enterobacterias y *S. aureus* metilino sensible. Si bien las cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona y cefotaxime tienen excelente actividad frente a neumococo, este panel desaconseja su uso rutinario para neumonía debido al importante impacto epidemiológico que producen seleccionando e induciendo importantes mecanismos de resistencia bacteriana. La presencia de comorbilidades es frecuente en los pacientes admitidos a UTI incrementando el riesgo de otros patógenos, por esta razón se sugiere la ampliación del espectro antibiótico combinando betalactámicos y macrólidos o fluoroquinolonas^{88, 89}. En los pacientes admitidos a UTI existe mayor consenso en la administración de terapia combinada debido a la alta mortalidad de la NAC grave, y también por el creciente rol que *Legionella sp* podría estar teniendo en nuestro medio^{49, 58, 88, 89}. Existen estudios que demuestran buena evolución con levofloxacina como monoterapia en NAC graves sin *shock séptico*⁹⁰.

La consideración de algunos patógenos en las NAC admitidas en UTI, puede requerir de la modificación del tratamiento empírico. El riesgo de infección por *P. aeruginosa* es bajo y ya han sido mencionados los factores de riesgo para su aislamiento. Cefepima, piperazilina-tazobactam, o carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem) se encuentran entre las opciones terapéuticas. Se puede agregar ciprofloxacina a pesar de que no existen actualmente evidencias claras que justifiquen el tratamiento con dos drogas con actividad frente a *P. aeruginosa* para reducir la frecuencia de resistencia intratratamiento^{91, 92}.

La cobertura de *S. aureus* metilino resistente no se recomienda en todos los casos de NAC grave, aunque se debería considerar dicho patógeno en pacientes jóvenes previamente sanos con neumonía grave y rápidamente progresiva, infiltrados cavitados, hemoptisis, influenza previa, usuarios de drogas endovenosas, NAC asociada a *rash* o leucopenia, infecciones de piel y partes blandas recientes o concomitantes^{52, 82, 85}. Las opciones de tratamiento incluyen vancomicina, clindamicina o linezolid. Estos últimos dos antibióticos poseen efecto antitoxina, que limitaría el daño pulmonar^{93, 94}; sin embargo, no existen evidencias clínicas de la mayor eficacia del agregado de un antibiótico con actividad antitoxina. Se sugiere tratamiento con vancomicina, siendo opcional el agregado de clindamicina o linezolid (Tabla 5).

Recomendaciones sobre uso de antivirales para influenza

Las recomendaciones de tratamiento antiviral pueden ser periódicamente actualizadas por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina de acuerdo a los datos

TABLA 5.— Tratamiento antibiótico empírico para pacientes en unidad de terapia intensiva

Tratamiento de elección
Ampicilina-sulbactam 1.5 g iv cada 6 horas + claritromicina 500 mg iv cada 12 horas*
Con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>
Piperacilina-tazobactam 4.5 g cada 8 horas o cefepime 2 g cada 8 horas + claritromicina 500 mg cada 12 horas
Con riesgo de <i>S. aureus</i> meticilino resistente***
Agregar al esquema de tratamiento de elección:
Vancomicina 15 mg/kg cada 12 horas ± clindamicina 600 mg cada 8 horas o linezolid 600 mg cada 12 horas

* El uso de cefalosporinas de tercera generación tales como ceftriaxona y cefotaxime se reserva para casos especiales pues tienen la capacidad de inducir resistencia

**Pacientes con bronquiectasias, fibrosis quística y en pacientes que reciben tratamiento con corticoides o que han recibido tratamiento antibiótico previo de amplio espectro

*** Pacientes jóvenes previamente sanos con neumonía severa y rápidamente progresiva, infiltrados cavitados, hemoptisis, influenza previa, usuarios de drogas endovenosas, rash, leucopenia, infecciones de piel y partes blandas recientes o concomitantes

En pacientes con NAC grave y antecedentes de anafilaxia a betalactámicos consultar con un experto

provenientes de la vigilancia epidemiológica permanente, patrones de sensibilidad antiviral o si se observan cambios en la presentación clínica. La vigilancia epidemiológica permite tener información en tiempo real sobre la circulación de los diferentes virus en la comunidad, incluyendo el virus de la influenza⁹⁵. Los virus de la influenza A y B son sensibles a los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir y zanamivir. Estas drogas reducen la gravedad, duración, riesgo de complicaciones y muerte asociadas a influenza. El mayor beneficio se obtiene con la administración durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro; sin embargo, en pacientes con enfermedad grave o con alto riesgo de complicaciones, el tratamiento debe iniciarse aun transcurridas las primeras 48 horas. En sujetos con vacunación previa para influenza se debe iniciar igualmente tratamiento. El inicio de tratamiento no debe estar supeditado a la confirmación de laboratorio. De acuerdo con las recomendaciones vigentes, siempre debe administrarse oseltamivir 75 mg cada 12 horas a los pacientes hospitalizados con NAC cuando existe circulación del virus de la influenza, mientras que en los casos de pacientes de manejo ambulatorio, la indicación de esta droga se limita a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones: mayores de 65 años, huéspedes inmunocomprometidos, con enfermedad crónica renal, cardiovascular o respiratoria, diabetes mellitus u obesidad, embarazadas y puérperas hasta 2 semanas después del parto, entre otras. La duración

debe ser de 5 días, pudiéndose prolongar en sujetos con enfermedad grave o huéspedes inmunocomprometidos.

Prevención de la neumonía adquirida en la comunidad

Las vacunas antigripal y antineumocócica representan herramientas decisivas para la prevención de la NAC.

Vacuna antineumocócica

La vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23) en uso desde 1983 incluye 23 antígenos capsulares polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae*, que representan entre 85 y 90% de los serotipos que causan infección neumocócica invasiva, incluyendo los serotipos más frecuentes con resistencia antibiótica. Entre dos y tres semanas posteriores a la vacunación se desarrollan anticuerpos en más del 80% de los adultos inmunocompetentes, induciendo una respuesta persistente de anticuerpos funcionales, con títulos variables para los distintos serotipos^{96, 97}. Numerosos estudios y metaanálisis han demostrado que PPSV23 protege contra la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), tales como bacteriemia y meningitis⁹⁶⁻¹⁰². Sin embargo, hay datos contradictorios en cuanto a su eficacia para la prevención de la NAC. La mayoría de los estudios no mostraron una reducción, ya sea de neumonía por cualquier causa o neumonía neumocócica¹⁰⁰. La mayoría de la literatura sugiere que el mayor beneficio de la vacunación neumocócica es la prevención de la ENI. La vacuna PPSV23 era hasta hace poco tiempo la única vacuna antineumocócica recomendada para adultos; en los últimos años se ha despertado el interés en el posible beneficio de la vacuna antineumocócica conjugada, ya sea sola o como parte de un régimen de inducción-refuerzo con PPSV23. En 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13) para su uso en niños, que sustituye a la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) y en 2012 la FDA y la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) la aprobaron para su uso en adultos de ≥ 50 años de edad en base a datos de seguridad y de inmunogenicidad; estos datos muestran que las respuestas de anticuerpos inducidas por PCV13 son comparables o superiores a las respuestas inducidas por PPSV23. En 2015 se publicaron los resultados del estudio CAPITA que muestran la eficacia de la vacunación con PCV13 en sujetos de 65 años o más para prevenir NAC bacteriémica y no bacteriémica producida por los serotipos incluidos en la vacuna, y ENI por serotipos incluidos en la vacuna¹⁰³. La Comisión Nacional de Inmunizaciones actualiza periódicamente las recomendaciones de vacunación¹⁰⁴.

Vacuna antigripal

La influenza tiene un doble impacto, ya que puede provocar neumonía primaria o neumonía bacteriana secundaria. La vacunación antigripal constituye el método principal de prevención frente a la influenza y sus complicaciones. La vacuna contiene las tres cepas (2 de tipo A y 1 de tipo B) con mayor probabilidad de circulación en la temporada en curso. Debe administrarse anualmente y ofrecerse tan pronto como la vacuna esté disponible. La vacuna debe seguir siendo administrada durante toda la temporada de influenza, cuya longitud varía de año en año y en las diferentes regiones de nuestro extenso país. La justificación de la inmunización se basa en que, aunque la gripe suele causar una enfermedad aguda febril autolimitada, los adultos mayores y las personas con comorbilidades tienen mayor riesgo de complicaciones, con aumento de la morbilidad y mortalidad. Una revisión sistemática demostró que la vacuna contra la influenza previene eficazmente la neumonía, hospitalización y muerte^{105, 106}. A una conclusión similar se llegó en los pacientes de edad avanzada que viven en la comunidad, salvo que la vacuna no redujo la tasa de neumonía en esta población. Un estudio observacional en adultos mayores de 65 años encontró que la vacunación se asoció con una reducción en el riesgo de hospitalización por enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular y neumonía o influenza y reducción en el riesgo de muerte por todas las causas¹⁰⁷. Desde 2009 y a partir de la pandemia de influenza A H1N1, se han ampliado las recomendaciones de vacunación a algunos otros grupos de riesgo de complicaciones, respecto de las recomendaciones clásicas¹⁰⁸. Las poblaciones con indicación de vacunación según el Ministerio de Salud pueden consultarse en el sitio web del Ministerio de Salud de la Nación¹⁰⁸.

Vacunación dual antineumocócica y antigripal

Se ha sugerido que la vacunación dual antineumocócica y contra la influenza es superior a cualquiera de las vacunas en forma aislada para la prevención de complicaciones en los adultos de edad avanzada con enfermedades crónicas¹⁰⁹. En estos pacientes, la vacunación dual con la PPSV23 y antigripal inactivada logró una disminución de las tasas de mortalidad (*hazard ratio* [HR] 0.65, IC 95% 0.55 a 0.77), de neumonía (RR 0.57; IC 95%: 0.51 a 0.64), de accidente cerebrovascular isquémico (HR 0.67, IC 95% 0.54-0.83) y de infarto agudo de miocardio (HR 0.52, IC 95% 0.38-0.71) en comparación con los no vacunados. La vacunación dual también dio lugar a menos admisiones a unidad coronaria (HR 0.59, IC 95%, 0.44-0.79) y UTI (HR 0.45, IC 95% 0.22-0.94) en comparación con los no vacunados¹¹⁰.

Agradecimientos: A la Dra. Alejandra Corso por su apoyo técnico

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Lopardo G, Pensotti C, Scapellato P, et al. Consenso intersociedades para el manejo de infecciones respiratorias: bronquitis aguda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina (B Aires)*. Argentina; 2013; 73: 163-73.
- Lopardo G, Calmaggi A, Clara L, et al. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 484-94.
- Boletín Integrado de Vigilancia. Ministerio de Salud. 2013. En: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/BoletinIntegradoDeVigilancia_N171-SE20_VF.pdf; consultado el 11/9/2014.
- Lopardo G, Fridman D, Raimondo E, et al. Preliminary results of a prospective population-based surveillance burden of community-acquired pneumonia in adults, in the South Cone of Latin-America. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease. Hyderabad, India; 2014, resumen 0109, página 264.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
- Steel HC, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 490346.
- Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Brote de Enfermedad Respiratoria Aguda Grave por *Legionella spp* en Hospital Nuestra Sra. del Carmen de la Localidad de Carmen de Areco, 2013. En: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/aps/files/2013/08/brote-enfermedad-resp-aguda-grave.pdf>; consultado el 20/9/2014.
- Spoorenberg SMC, Bos WJW, Heijligenberg R, et al. Microbial aetiology, outcomes, and costs of hospitalisation for community-acquired pneumonia; an observational analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 335.
- Saul P, Noguera C, Cunto E, et al. Infección grave por influenza A (H1N1) SWL. Experiencia en terapia intensiva. X Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología, 2010. Resumen 26643, página 12.
- Contarelli J, Cucchetti A, Fantoni N, et al. Experiencia de la pandemia influenza (H1N1) 2009 en un hospital interzonal de La Plata. Mar Del Plata, Argentina: X Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2010. Resumen 26858, página 67.
- Nemirovsky C, Stanek V, Genoud N, Salazar E BL. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad: experiencia hospitalaria. Mar del Plata, Argentina: X Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2010. Resumen 26945, página 83.
- Franqueiro C, Galán Nuñez J, Ceriani S, Benchetrit G, Ponce G RB. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SAMRC): comunicación de seis casos. Mar Del Plata, Argentina, X Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2010. Resumen 26787, página 54.
- Fernandez S, de Vedia L, Lopez Furst MJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST30-SCCmec IVc clone as the major cause of community-acquired invasive infections in Argentina. *Infect Genet Evol* 2013; 14: 401-5.
- Egea AL, Gagetti P, Lamberghini R, et al. New patterns

- of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 1086-99.
16. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, et al. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 23-7.
 17. Caberlotto OJ, Cadario ME, Garay JE, Copacastro CA Cabot A, Savy VL. Neumonía adquirida en la comunidad en dos poblaciones hospitalarias. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 1-8.
 18. Luna CM, Brea Folco J, Aruj P, et al. Neumonía por *Legionella pneumophila*. Experiencia en un Hospital Universitario en Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 97-102.
 19. Ison MG, Michaels MG. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S166-72.
 20. Azziz-Baumgartner E, Cabrera AM, Chang L, et al. Mortality, severe acute respiratory infection, and influenza-like illness associated with influenza A(H1N1)pdm09 in Argentina, 2009. *PLoS One* 2012; 7: e47540.
 21. Couce RN, Kleinert MM, Osatnik J, Comignani PD. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto por influenza A(H1N1). *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 660.
 22. Raffo L. Epidemia de Influenza A(H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Alejandro Posadas. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 393-423.
 23. Aquino-Esperanza J, Rodríguez PO, Boughen S, et al. Enfermedad respiratoria grave en terapia intensiva durante la pandemia por el virus de la influenza A(H1N1) 2009. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 401-7.
 24. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174: 456-62.
 25. Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al. Human Metapneumovirus: lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 734-54.
 26. Widmer K, Zhu Y, Williams J V, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *J Infect Dis* 2012; 206: 56-62.
 27. Charles PGP, Whitby M, Fuller AJ, et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1513-21.
 28. Fossati S, Gagetti P, Reijtman V, et al. Serotype distribution, antibiotic resistance and coverage of pneumococcal conjugate vaccines (PVC) before their introduction in the national schedule: Argentina 2000-2011. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Iguacu Falls, Brazil; 2012. Resumen 78, página 51.
 29. SIREVA II. (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas) [Internet]. 2013 En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953&lang=es; consultado el 28/9/2014
 30. Gagetti P, Faccone D, Fossati S, Napoli D, Regueira MS. *Pneumoniae* Adult Group of Argentina DS and CA. Genotypes of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease among adult patients in Argentina. XIX Lancefield International Symposium on Streptococcal Diseases; 2014. Resumen 0218, página 183.
 31. Reijtman V, Gagetti P, Faccone D, et al. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from Argentinian pediatric patients suffering from acute otitis media. *Rev Argent Microbiol* 2013; 45: 262-6.
 32. Adler B. Imaging in pediatric pulmonology, edited by R. H. Cleveland. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 364-5.
 33. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989; 44: 1031-5.
 34. Fang GD, Fine M, Orloff J, 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.
 35. File TM Jr, Marrie TJ. Does empiric therapy for atypical pathogens improve outcomes for patients with CAP? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 99-114.
 36. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
 37. Rosón B, Carratalá J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
 38. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.
 39. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 48-58.e2.
 40. Berg P, Lindhardt BØ. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia-a systematic review. *Dan Med J* 2012; 59: A4357.
 41. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 555-60.
 42. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 587-91.
 43. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 203-14.
 44. Wheeler JH, Fishman EK. Computed tomography in the management of chest infections: current status. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 232-40.
 45. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 358-63.
 46. Díaz Parodi GI, Musacchio HM. Evaluation of clinical predictors of bacteremia in adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29: 393-8.
 47. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001; 95: 78-82.
 48. Chalasani NP, Valdecana MA, Gopal AK, McGowan JE Jr, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995; 108: 932-6.
 49. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: E1-E59.
 50. Beersma MFC, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas ECJ, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma*

- pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "gold standard." *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2277-85.
51. Talkington DF, Shott S, Fallon MT, Schwartz SB, Thacker WL. Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 862-7.
 52. Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MFC, Kroes ACM, Claas ECJ. Rapid and Sensitive Method Using Multiplex Real-Time PCR for Diagnosis of Infections by Influenza A and Influenza B Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Parainfluenza Viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1564-9.
 53. Bartlett J. Diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos [Internet]. UP To Date; 2013. En: www.uptodate.com; consultado el 23/9/2014.
 54. Sordé R, Falcó V, Lowak M, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2011; 171: 166-72.
 55. Luna CM, Efron ED, Schiavi E, et al. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos. Guía de práctica clínica para la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 343-55.
 56. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 319-43.
 57. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 2012; 70: 90-101.
 58. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, 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.
 59. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*; 20: 820-37.
 60. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
 61. Lim WS, Woodhead M. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax* 2011; 66: 548-9.
 62. Neill AM, Martin IR, Weir R, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010-6.
 63. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 151-7.
 64. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II). *Rev Chilena Infectol* 2010; 27 Suppl 1: S9-S38 .
 65. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375-84.
 66. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 Suppl 4: IV1-64.
 67. Lopardo G, Sturba E, Martínez ML, et al. Detección de infección aguda por *Legionella pneumophila* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 145-8.
 68. Luna CM. Neumonía por *Legionella pneumophila* un hecho infrecuente en la Argentina. Diferente epidemiología o marcador de subdesarrollo? Cartas al comité de redacción. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 311.
 69. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179: 1269-77.
 70. Marrie TJ. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992; 24: 247-55.
 71. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 456.
 72. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--summary. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 6: 1-24.
 73. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992; 11: 137-52.
 74. El Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355.
 75. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008; 68: 1841-54.
 76. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 200; 118: 1344-54.
 77. Silber SH, Garrett C, Singh R, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1798-804.
 78. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162: 682.
 79. Frei CR, Koeller JM, Burgess DS, Talbert RL, Johnsrud MT. Impact of atypical coverage for patients with community-acquired pneumonia managed on the medical ward: results from the United States Community-Acquired Pneumonia Project. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1167-74.
 80. Lui G, Ip M, Lee N, et al. Role of "atypical pathogens" among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2009; 14: 1098-105.
 81. Shefet D, Robenshtock E, Paul M, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane database Syst Rev* 2005; 2: CD004418.
 82. Kovaleva A, Remmelts HHF, Rijkers GT, Hoepelman AIM, Biesma DH, Oosterheert JJ. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 530-40.
 83. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltzoz E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 479-503.

84. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides- an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10-21.
85. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1312-23.
86. Sirvent JM, Torres A, El Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1729-34.
87. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080-4.
88. Martinez FJ. Monotherapy versus dual therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 4: S328-40.
89. Weiss K, Low DE, Cortes L, et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J*; 11: 589-93.
90. Alvarez Lerma F. Clinical experience with levofloxacin in the treatment of pneumonia in ICU patients. *J Chemother* 2004; 16 Suppl 2: 15-7.
91. Sibila O, Laserna E, Maselli DJ, et al. Risk factors and antibiotic therapy in *P. aeruginosa* community-acquired pneumonia. *Respirology* 2015; 20: 660-6.
92. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest* 2011; 139: 909-19.
93. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 315-21.
94. Sicot N, Kanafer N, Meyssonier V, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia--results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E142-8.
95. Recomendaciones para la vigilancia, prevención y atención de las Infecciones Respiratorias Agudas en Argentina. Actualización Marzo de 2014. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. En: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000476cnt-actualizacion%20Recomendaciones%20-%20Infecciones%20Respiratorias%20Agudas%20Argentina%20Marzo%202014.pdf>, consultado el 11/9/2014.
96. Musher DM, Manoff SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010; 201: 516-24.
97. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *J Infect Dis* 2010; 201: 525-33.
98. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome C V, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826-31.
99. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60.
100. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2008; 1: CD000422.
101. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
102. Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1250-7.
103. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25.
104. Vacunación Antigripal. Lineamientos Técnicos. Manual del vacunador 2015. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. En: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000621cnt-lineamientos_tecnicos_gripe_2015.pdf; consultado el 15/6/2015.
105. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
106. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366: 1165-74.
107. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322-32.
108. Siciliani DD, Cabral G, Pingray V, Borda ME, Aranaz A, Miceli INP. Influenza: evolución a cuatro años de la pandemia. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 189-97.
109. Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A, Fernández A, Stecher D, Bonvehí P, Verón MT. Inmunización para influenza y neumococo en prevención cardiovascular. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 245-53.
110. Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1007-16.