

Eficacia del tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad: revisión sistemática y metaanálisis

Oswaldo Daniel Castelán-Martínez,^a Elizabeth Hernández-Carbajal,^b Carlos Eduardo Contreras-García,^c Nancy Guadalupe-Ojeda Luna,^d Rodolfo Rivas-Ruiz^e

Effectiveness of the outpatient treatment of the community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis

Background: Community-acquired pneumonia is an important cause of mortality and morbidity worldwide. Therefore, our aim was to assess the efficacy and safety of outpatient treatment of community-acquired pneumonia.

Methods: We systematically reviewed randomized clinical trials evaluating efficacy and safety of outpatient treatment (OPT) compared with inpatient treatment (IPT) of community-acquired pneumonia in patients without added co-morbidity. Relative Risk (RR) and 95 % confidence interval (95 % CI) were calculated.

Results: From 4088 reviewed articles, two articles were included for meta-analysis, including 2324 patients. One study was conducted in adults, and the other was carried out in pediatric patients. Treatment setting was not significantly associated with treatment failure (RR 0.84 [95% CI 0.68, 1.02]). Death occurred in 6 of 2324 with no difference between the two groups (RR 0.56 [95 % CI 0.12-2.61]). Finally, no differences were seen in hospital readmission between groups (RR 0.82 [95 % CI 0.52-1.30]).

Conclusion: Evidence shows that treatment setting of community-acquired pneumonia is not statistically associated with treatment failure or mortality.

Keywords Palabras clave

Pneumonia	Neumonía
Non-professional home care	Atención domiciliar de la salud
Systematic review	Revisión sistemática
Meta-analysis as Topic	Metaanálisis como Asunto

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un problema serio de salud a nivel mundial. Se ha estimado que su incidencia es de uno a cinco casos por cada 1000 personas por año con una mortalidad del 3 % y un costo de 8400 millones de dólares en los Estados Unidos.¹ Además, es la sexta causa de muerte y la causa principal de muerte por infección.² La selección del sitio de tratamiento, ya sea ambulatorio u hospitalario, es una decisión clínica importante para el tratamiento de la NAC debido a que afecta la selección y la vía de administración de los antibióticos, la intensidad de la observación médica, y el uso de recursos médicos.³ La decisión de hospitalizar sigue siendo clínica. En la población pediátrica se recomienda hospitalizar a todos los pacientes. En adultos esta decisión debe ser validada mediante un instrumento objetivo de evaluación de riesgos.⁴

Hay diferentes instrumentos de clasificación que han sido utilizados para categorizar la severidad de la NAC. Por ejemplo, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para infecciones del tracto inferior en niños establece tres tipos: neumonía, neumonía grave y neumonía muy grave; según los criterios del Pneumonia Severity Index (PSI), entre 1 y 2 es leve, entre 3 y 4 es moderada-grave y 5 es grave; asimismo, de acuerdo con una puntuación pragmática basada en el nivel de cuidado necesario: ambulatorio es leve, hospitalizado es moderado y si el paciente requiere ser ingresado a la unidad de cuidados intensivos, entonces el estatus es grave.^{5,6} Recientemente se ha estimado que el costo de hospitalizar a un paciente con NAC es de alrededor de 4000 euros, y el costo principal está constituido por los cuidados de enfermería.⁷ Además de la prevención, se requieren intervenciones que reduzcan el

^aFacultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México

^bLaboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

^cServicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades

^dCentro de Atención Pulmonar del Sureste

^eCentro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC), Coordinación de Investigación en Salud

^{c,e}Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

^{a,b,c,e}Distrito Federal

^dMérida, Yucatán

México

Comunicación con: Rodolfo Rivas-Ruiz

Correo electrónico: rivasrodolfo@gmail.com

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un problema serio de salud a nivel mundial. El objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad.

Métodos: se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la eficacia y la seguridad del tratamiento ambulatorio (TA) comparado con el hospitalario (TH) de la neumonía adquirida en la comunidad, en pacientes sin comorbilidad agregada. Se calcularon riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %).

Resultados: Se identificaron 4088 títulos, solo dos artí-

culos fueron incluidos en el metaanálisis, uno realizado en adultos y el otro en población pediátrica. Se incluyeron 2324 pacientes. El TA presentó menos fallas que el TH (TA 12.6 frente a TH 15.21 %, RR 0.84 [IC 95% 0.68-1.02]). En relación con la seguridad se presentaron dos defunciones (0.17 %) en el TA y cuatro en el TH (0.34 %) (RR 0.56 [IC 95 % 0.12-2.61]). Finalmente, tampoco encontramos diferencia en la readmisión hospitalaria entre los grupos (RR 0.82 [IC 95 % 0.52-1.30]).

Conclusión: la evidencia muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento ambulatorio y el tratamiento hospitalario de la neumonía adquirida en la comunidad.

Resumen

costo para tratar la NAC. La evidencia científica sugiere que el tratamiento con amoxicilina oral es eficaz para el tratamiento de niños con bacteriemia y con diagnóstico clínico de NAC grave al compararlo con penicilina por vía intravenosa.⁸ En el mismo sentido, una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (los llamados ECA) demostró que no había diferencias entre la administración oral y parenteral de los antibióticos para tratar la NAC en niños menores de cinco años.⁹ Estos hallazgos sugieren la factibilidad del tratamiento ambulatorio de la NAC con antibióticos orales. En nuestro país el tratamiento de elección es la hospitalización, en especial en niños menores de tres años. En general, los tratamientos ambulatorios en niños han demostrado que mejoran la calidad de vida y disminuyen las complicaciones por sobreinfecciones adquiridas en el hospital. Por lo anterior, el objetivo principal de esta revisión sistemática y metaanálisis es comparar el tratamiento ambulatorio de la NAC con el tratamiento hospitalario.

Métodos

Este metaanálisis se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la declaración PRISMA.¹⁰

Bases de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en Medline (desde 1950 hasta julio de 2014), EMBASE (desde 1980 hasta julio de 2014), el Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos (CENTRAL) (hasta el segundo semestre del año 2014) y Lilacs-Bireme (hasta julio de 2014), IMBIOMED (hasta julio de 2014). La estrategia de búsqueda en Medline incluyó los términos (((“Pneumonia”[Mesh]) AND (“Treatment Outcome”[Mesh]) OR (“Mortality [Mesh]) OR (“Efficacy” [textword])) AND (“Outpatients”[Mesh])

OR “Ambulatory Care”[Mesh])). Los mismos términos fueron utilizados para realizar la búsqueda en EMBASE, CENTRAL, IMBIOMED y Lilacs. Además, se realizó una búsqueda en las memorias de los principales congresos de pediatría, medicina interna e infectología.

Selección de los estudios

Para el objetivo principal, se incluyeron ECA que comparaban cualquier tratamiento antibiótico ambulatorio con pacientes hospitalizados que recibieron tratamiento para la neumonía adquirida en la comunidad. El tratamiento ambulatorio podría iniciarse desde la consulta de urgencias o como parte de una estrategia de alta temprana (dentro de las primeras 24 a 72 horas) en la que todos los pacientes fueran tratados inicialmente como pacientes hospitalizados y los asignados al tratamiento ambulatorio fueran cambiados al tratamiento ambulatorio después de un periodo de tiempo predefinido.

Dos revisores (Osvaldo Daniel Castelán-Martínez y Elizabeth Hernández-Carbajal) evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados mediante la estrategia de búsqueda. Cualquier publicación potencialmente relevante fue recuperada en su totalidad y evaluada por los mencionados revisores, que también determinaron la inclusión final de los estudios en el metaanálisis. La concordancia entre los revisores se evaluó mediante el uso del estadístico kappa.¹¹

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Los mismos revisores extrajeron de forma independiente los datos de los ensayos incluidos. La extracción de datos se llevó a cabo mediante un formulario estandarizado para recabar esa información.

La eficacia del resultado se midió como el fracaso del tratamiento dentro de los treinta días posteriores

a la aleatorización. De acuerdo con la literatura, el fracaso del tratamiento se definió con uno o más de los siguientes puntos: muerte, persistencia, recurrencia o empeoramiento de signos o síntomas clínicos de infección, así como cualquier adición o modificación de la intervención asignada, incluida la readmisión. Además, se registraron medidas secundarias: 1) todas las causas de mortalidad a los 30 días y 2) la readmisión hospitalaria.

Síntesis y análisis de datos

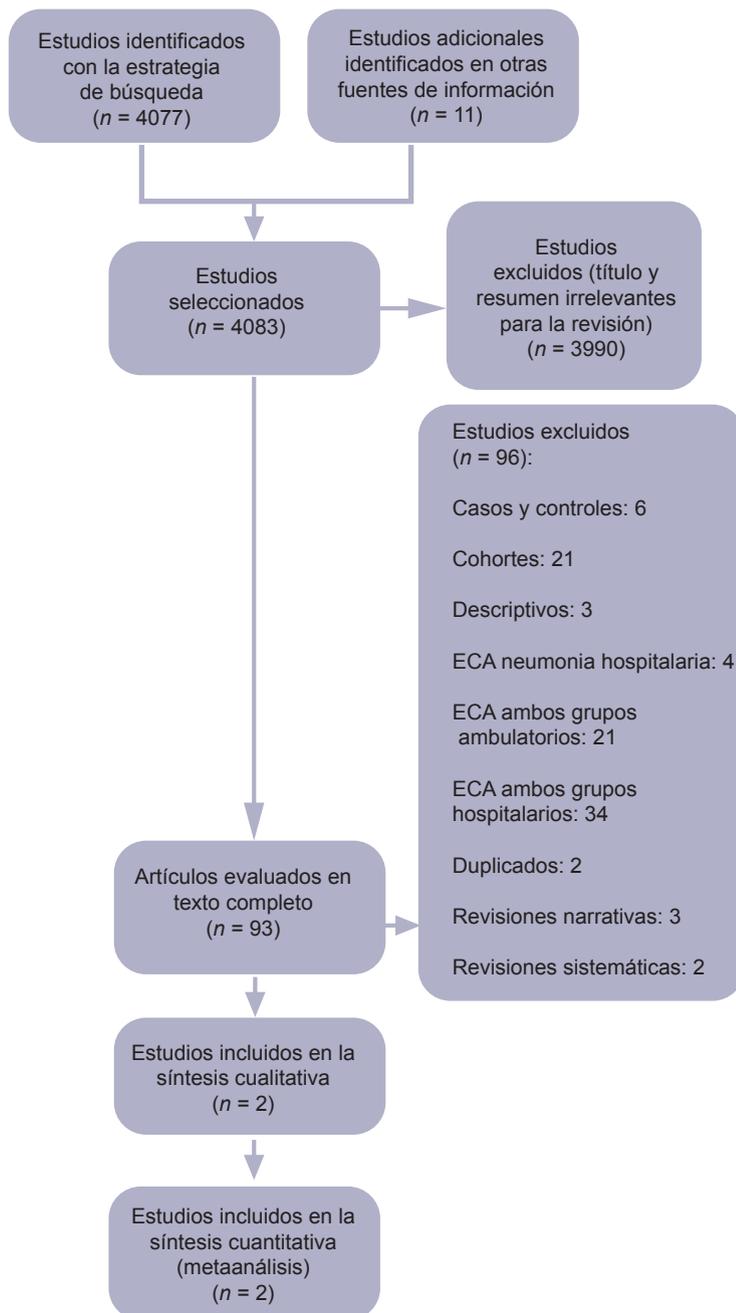


Figura 1 Diagrama de flujo de la identificación y selección de los estudios

Este metaanálisis se realizó utilizando el programa Review Manager (RevMan 5.3). Los análisis se realizaron por intención a tratar (ITT, por sus siglas en inglés). Los resultados se muestran como riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). Para los datos dicotómicos se utilizó el método de Mantel-Haenszel. También se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR) y se consideró el número necesario a tratar (NNT). Los cálculos se realizaron utilizando la calculadora disponible en http://cmbe.net/?page_id=296¹² Se realizaron análisis de sensibilidad para determinar si las conclusiones fueron robustas y estuvieron acordes a la calidad y las decisiones tomadas durante el proceso de revisión. El análisis de sensibilidad se realizó también por la generación de la secuencia y la ocultación de la asignación. A fin de evaluar la solidez de los resultados, también se llevó a cabo un análisis del mejor y peor escenario.

Debido a que no hubo heterogeneidad entre los estudios, se utilizó un modelo de efectos fijos para todos los análisis. Además, se realizó una prueba estadística para la heterogeneidad mediante la prueba de Cochran Q y el grado de heterogeneidad fue cuantificado con el estadístico I^2 .^{13,14}

Resultados

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de la identificación y la selección de los estudios. Se identificaron 4088 títulos y resúmenes. Después de revisarlos, 96 fueron seleccionados para ser evaluados en texto completo. Finalmente, solo dos estudios cumplieron los criterios para ser incluidos en el metaanálisis.^{15,16} Los revisores tuvieron una concordancia en la selección de los resúmenes y artículos (kappa) de 0.89 [IC 95 % 0.68-1.00], por lo que se consideró que los criterios de búsqueda fueron robustos.

Las características clínicas de los dos estudios incluidos se muestran en el cuadro I. En ambos estudios, los pacientes asignados al grupo ambulatorio fueron dados de alta inmediatamente. No se identificó ningún estudio en el que se realizara el alta de manera temprana. Un estudio se hizo en 2100 niños de 3 a 59 meses, los cuales fueron referidos como previamente sanos,¹⁵ mientras que el otro estudio incluyó a pacientes adultos;¹⁶ en conjunto, los estudios incluyeron a 2324 pacientes (ITT).

Los estudios difirieron en los criterios de inclusión utilizados para clasificar a los pacientes. El estudio en niños incluyó a pacientes con NAC grave diagnosticada de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El estudio en adultos incluyó a pacientes con NAC de bajo riesgo clasificados con la escala PSI.

Cuadro I Características de los estudios incluidos: ambulatorios frente a hospitalizados

Autor/tipo de estudio	Año	Criterio de inclusión	Alta del grupo ambulatorio	Ambulatorio		Hospitalizado	
				Fármaco	Duración del tratamiento (en días)	Fármaco	Duración del tratamiento (en días)
Carratalà <i>et al.</i> ECA no segado. Adultos (67.5 ± 11.8)	2005	PSI clases II y III	Inmediato	Levofloxacin oral (500 mg/día)	10	Levofloxacin intravenoso y oral (500 mg/día)	10
Hazir <i>et al.</i> ECA de equivalencia no segado. Niños de 3 a 59 meses.	2008	Neumonía grave definida por la OMS	Inmediato	Amoxicilina oral (80-90 mg/kg/día) en dos dosis	5	Tratamiento inicial con ampicilina intravenosa (100 mg/kg/día) por 48 horas, seguido por 3 días de amoxicilina (80-90 mg/kg/día) en dos dosis	5

PSI = del inglés Pneumonia Severity Index; OMS = Organización Mundial de la Salud

En los estudios incluidos se hizo la asignación aleatoria del tratamiento y el ocultamiento de la maniobra. Debido a la naturaleza de la intervención, ninguno de los estudios fue cegado, lo cual pudo introducir un sesgo de selección al asignar la maniobra. Ambos estudios mostraron análisis por ITT y por protocolo.

Los dos ECA incluidos evaluaron la eficacia mediante la falla terapéutica del tratamiento de la NAC; en el grupo ambulatorio se observó una incidencia de falla terapéutica del 12.6 % (147 pacientes de 1162), mientras que en el grupo de pacientes hospitalizados fue del 15.1 % (176 pacientes de 1162) con una RR de 0.84 (IC 95 % 0.68-1.02) (I2 = 0 %) (figura 2).

La seguridad fue evaluada mediante la determinación de la mortalidad. El grupo asignado a tratamiento ambulatorio tuvo una incidencia del 0.17 % (dos pacientes de 1162), mientras que la incidencia del grupo asignado a hospitalización fue de 0.34 % (cuatro pacientes de 1162) con una RR de 0.56 (IC 95 % 0.12-2.61) (I2 = 39 %) (figura 3).

Finalmente, exploramos la posibilidad de que los pacientes asignados al grupo ambulatorio tuvieran mayor incidencia de readmisión (2.75 %, 32 pacientes de 1162) en comparación con el grupo hospitalizado (3.35 %, 39 pacientes de 1162). El RR de la comparación fue de 0.82 (IC 95 % 0.52-1.30) (figura 4). Al utilizar *forest plots* no se observó sesgo de publicación en cada comparación.

Estudio	Ambulatorio		Hospitalizado		Peso	Riesgo relativo	
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-H de efectos fijos	IC 95 %
Carratalà, 2005	18	110	22	114	12.3 %	0.85	0.48-1.49
Hazir, 2008	129	1052	154	1048	87.7 %	0.83	0.67-1.04
Total (CI 95 %)		1162		1162	100	0.84	0.68-1.02
Total de eventos	147		176				
Heterogeneidad: $\chi^2 = 0.00$, $df = 1$ ($p = 0.96$); $I^2 = 0 \%$							
Prueba del efecto general: $Z = 1.73$ ($p = 0.08$)							
M-H = Mantel-Haenzsel							

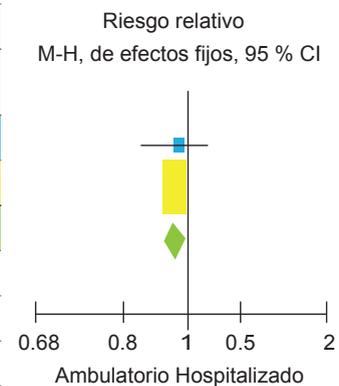


Figura 2 Diagrama de bosque (*forest plot*) de la falla terapéutica del tratamiento ambulatorio frente al tratamiento hospitalizado. Los cuadrados a la izquierda de la línea vertical indican una disminución en el riesgo de desarrollar el fracaso del tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento ambulatorio. Las líneas horizontales a través de los cuadrados representan los intervalos de confianza (IC) al 95 %. Los diamantes representan el efecto global del riesgo (RR) del metaanálisis y el correspondiente IC 95 %

Estudio	Ambulatorio		Hospitalizado		Peso	Riesgo relativo	
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-H de efectos fijos	IC 95 %
Carratalà, 2005	1	110	0	114	10.9 %	3.11	0.13-75.49
Hazir, 2008	1	1052	4	1048	89.1 %	0.25	0.03-2.22
Total (CI 95 %)		1162		1162	100	0.56	0.12-2.61
Total de eventos		2		4			
Heterogeneidad: $\chi^2 = 1.63$, $df = 1$ ($p = 0.20$); $I^2 = 39\%$							
Prueba del efecto general: $Z = 0.74$ ($p = 0.46$)							
M-H = Mantel-Haenzsel							

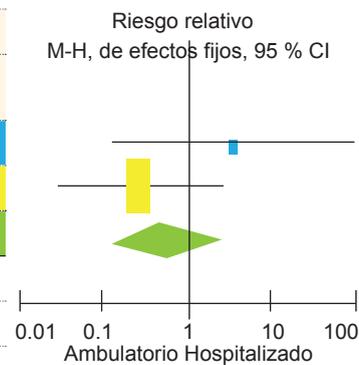


Figura 3 Diagrama de bosque (*forest plot*) de cualquier causa de muerte dentro de los primeros 30 días del tratamiento ambulatorio frente al tratamiento hospitalizado. Los cuadrados a la izquierda de la línea vertical indican una disminución en el riesgo de desarrollar el fracaso del tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento ambulatorio. Las líneas horizontales a través de los cuadrados representan los intervalos de confianza (IC) al 95 %. Los diamantes representan el efecto global del riesgo (RR) del metaanálisis y el correspondiente IC 95 %

Discusión

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento ambulatorio de la NAC. El metaanálisis sintetiza cuantitativamente la evidencia proveniente de ECA que comparaban la eficacia del tratamiento ambulatorio de la NAC con el tratamiento hospitalario. El resultado muestra que la diferencia en eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la NAC comparado con el tratamiento hospitalario no es estadística ni clínicamente significativa. Incluso estos resultados muestran una tendencia que favorece a otorgar el tratamiento en sus casas (ambulatorio).

Estos resultados pudieran impactar en nuestro medio, lo cual abriría la puerta a alternativas terapéuticas para esta enfermedad de alta prevalencia. México es un país donde habitan 10 722 147 niños,¹⁷

en donde la NAC ocupa el tercer lugar por causa de muerte. En específico en la población de 1 a 4 años se refiere una disminución en la incidencia de muerte asociada a la NAC, según la cual a partir del 2010 esta neumonía ocupa el cuarto lugar.¹⁸ Esta disminución en la tasa de mortalidad se ha atribuido a maniobras como la vacunación contra neumococo, ya que antes de dicha implementación la NAC ocupaba el primer lugar de mortalidad en ese grupo etario. En nuestro país, la vacunación se incorporó un año antes a los resultados del ensayo clínico en población pediátrica realizado por el departamento de salud de Pakistán. Este ensayo refiere que la introducción de la vacuna neumocócica se añadió a partir del año 2011, después del estudio incluido en el análisis que es del 2006,¹⁹ lo cual impacta en la posibilidad de que la maniobra pudiera presentar mejores resultados

Estudio	Ambulatorio		Hospitalizado		Peso	Riesgo relativo	
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-H de efectos fijos	IC 95 %
Carratalà, 2005	7	110	8	114	20.2 %	0.91	0.34-2.42
Hazir, 2008	25	1052	31	1048	79.8 %	0.80	0.48-1.35
Total (CI 95 %)		1162		1162	100	0.82	0.52-1.30
Total de eventos		32		39			
Heterogeneidad: $\chi^2 = 0.05$, $df = 1$ ($p = 0.83$); $I^2 = 0\%$							
Prueba del efecto general: $Z = 0.82$ ($p = 0.41$)							
M-H = Mantel-Haenzsel							

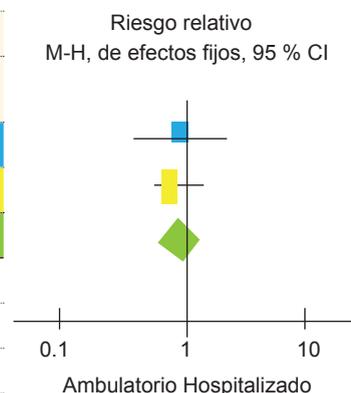


Figura 4 Diagrama de bosque (*forest plot*) de la readmisión dentro de los primeros 30 días del tratamiento ambulatorio frente al tratamiento hospitalizado. Los cuadrados a la izquierda de la línea vertical indican una disminución en el riesgo de desarrollar el fracaso del tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento ambulatorio. Las líneas horizontales a través de los cuadrados representan los intervalos de confianza (IC) al 95 %. Los diamantes representan el efecto global del riesgo (RR) del metaanálisis y el correspondiente IC 95 %.

que los presentados en este análisis, en el supuesto de que se limita al neumococo en la etiología de la enfermedad, dejando las etiologías virales como las más prevalentes y, por lo tanto, el tratamiento ambulatorio como el más eficaz.

Por otro lado, es importante considerar el estado basal de los pacientes que fueron incorporados en el ECA de pacientes pediátricos, ya que una de las debilidades del estudio está constituida por los criterios de inclusión. En especial, el criterio de ingreso que toma en cuenta a la polipnea como único síntoma, como sugiere la recomendación de la OMS, sin agregar fiebre u otros datos. Este criterio es útil en poblaciones en las que no se cuenta con un médico. Sin embargo, este dato único, si bien es muy sensible, es poco específico para hacer diagnóstico de NAC; es decir, algunos de los pacientes pudieran tener otros padecimientos, como lo mostró el mismo autor en 2006 en pacientes menores de cinco años, quienes cumplían con el criterio de la OMS, pero al realizar una radiografía, evaluada por varios observadores a la vez, el dato se asoció en un 14 % con datos de neumonitis intersticial y en un 1.3 % con neumonía lobar.²⁰ Esto puede constituir un sesgo de susceptibilidad que sugiere que se incorporaron pacientes sin neumonía a la aleatorización y, por lo tanto, con distinta probabilidad premaniobra, al igual que los pacientes con broncoespasmo. Aunque los autores refieren que se ajustaron los datos, hubiera sido preferible un análisis estratificado para evitar este sesgo.

En nuestro país, la guía de práctica clínica para el manejo de la NAC es más específica, ya que establece que para hacer el diagnóstico los pacientes tienen que presentar fiebre, tos, taquipnea, dificultad respiratoria y estertores bronquiales y alveolares.²¹ Al igual que este estudio, no incluye placa de tórax, lo que hace que los hallazgos de este metaanálisis puedan ser incorporados en la práctica clínica.

Asimismo, podríamos asumir el sesgo de selección de los pacientes al observar que un paciente está en un estado moderado grave, con intolerancia a la vía oral o diarrea, y, por lo tanto, se toma la decisión de hospitalizarlo, pudiendo esto modificar el resultado final al integrar a los pacientes más graves y con mayor susceptibilidad de morir al grupo de hospitalización, como se observó en los resultados.

Si evaluamos la maniobra empleada, la mayoría de las guías clínicas sugieren la administración de la amoxicilina oral en altas dosis (90 mg/kg/día) como el tratamiento de primera línea para la NAC. En este estudio el tratamiento con amoxicilina fue altamente eficaz y con una baja tasa de eventos adversos serios. Sin embargo, no se determinó la etiología de la neumonía, puesto que la mayoría de estas son virales y no

es posible distinguir entre el efecto del antibiótico y el de las medidas generales llevadas a cabo en el domicilio como la causa del éxito terapéutico en el hogar a diferencia del hospital.

Entre los datos que falta especificar encontramos las características de la población. En específico encontramos la asistencia a guarderías o centros de cuidados matutinos (*Day care*), ya que es conocido que los niños que acuden a guarderías tienen mayor posibilidad de adquirir una NAC. En México, el 25 % de la población infantil acude a guardería. Y la asistencia a educación preescolar es del 45 %.¹⁷

Otras variables que posiblemente confundan son el uso de la vacuna contra neumococo y la vacunación masiva contra influenza, los cambios epidemiológicos y la aparición de serotipos de neumococo resistentes a penicilina y multirresistentes, asociados a portadores, especialmente en guarderías.

Los resultados del metaanálisis deben estudiarse con cuidado, ya que al ser poblaciones disímiles (adultos y niños) en las que la etiología podría ser incluso distinta, el resultado pudiera llevar a un error en la interpretación. Sin embargo, se realizó la combinación de los dos ensayos clínicos, debido a que la fisiopatología de la neumonía adquirida en la comunidad es similar, a que el tratamiento en domicilio frente al hospitalario es muy claro y a que los resultados en ambos grupos son homogéneos, tanto para la falla terapéutica ($I^2 = 0\%$) como para la muerte por cualquier causa ($I^2 = 39\%$).

Resumen de los resultados principales

El metaanálisis muestra que el tratamiento ambulatorio de la NAC severa tiene resultados similares, en términos de eficacia y mortalidad, al tratamiento hospitalario en pacientes adultos y en población pediátrica con NAC leve de acuerdo con la escala de gravedad de la neumonía y en pacientes pediátricos de 3 a 59 meses de edad con NAC grave según los criterios de la OMS. Esto sucede inclusive si mostramos una tendencia a favor del tratamiento ambulatorio.

Aunque los criterios de inclusión no fueron estandarizados, ya que uno de los estudios incluyó adultos con NAC leve y en el otro se incluyeron niños con NAC grave, esto no influyó en el resultado final, como podemos observar en los análisis de sensibilidad, ya que ninguno de los tratamientos se ve favorecido.

No se realizó una comparación en términos de eventos adversos, puesto que en el estudio que incluyó pacientes pediátricos no se reportó ningún evento adverso grave. En el estudio de adultos no se observaron diferencias en reacciones adversas a fármacos entre el tratamiento ambulatorio y el hospitalario.

Cuadro II Resumen de los resultados. Tratamiento ambulatorio frente a tratamiento hospitalario

Resultado	RR	IC 95 %	RAR	Porcentaje de IC al 95 %	NNT	p
Falla terapéutica	0.84	0.68-1.02	2.50%	NA	41	NS
Mortalidad	0.56	0.12-5.61	0.17%	-0.24-0.58%	581	NS
Readmisión	0.82	0.52-1.30	0.60%	-0.80-2.00%	166	NS

RR = razón de riesgo; RAR = reducción absoluta del riesgo; NNT = número necesario a tratar; NA = no se aplica; NS = estadísticamente no significativa

Aplicabilidad de la evidencia

Múltiples asociaciones internacionales^{2,4,22} recomiendan el uso de escalas de estratificación del riesgo para definir el sitio de tratamiento del paciente. Entre ellas se encuentran la escala de gravedad de la neumonía (PSI), la escala CURB-65, los criterios de la American Thoracic Society y los recientemente desarrollados criterios SMART-COP²³ para determinar si el paciente requiere tratamiento hospitalario o referencia a una unidad de cuidados intensivos.

El uso de la escala de gravedad de la neumonía disminuye el número de ingresos hospitalarios en pacientes con NAC leve, sin incremento en desenlaces adversos.²⁴ Sin embargo, su uso es complejo y de difícil aplicación en departamentos de urgencias saturados. El puntaje CURB-65 asigna un punto a cada una de sus variables, es relativamente más sencillo de emplear y calcular, pero no ha sido validado como el PSI, además de que requiere de estudios de laboratorio, lo cual podría limitar su aplicabilidad en el primer nivel de atención.

A pesar de la existencia y validez de estas herramientas clínicas para la toma de decisiones, el manejo habitual de los pacientes con NAC es la hospitalización probablemente por sobreestimar la gravedad de la enfermedad.²⁵ En este estudio se muestra que el manejo en el domicilio no confiere mayor riesgo de muerte y sí confiere ventajas al paciente desde el punto de vista médico, de calidad de vida y económico, puntos que deben considerarse al tomar la decisión de manejo.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que, debido a su tamaño de muestra, uno de los ensayos clínicos incluidos no tuvo el suficiente poder estadístico¹⁶ para detectar efectos sobre la mortalidad. Sin embargo, el efecto clínico no tiene tendencia (según las técnicas GRADE) de que el tratamiento en el hospital sea mejor que el ambulatorio.

En el estudio de pediatría de Hazir se tiene que destacar que si bien se incluyeron niños graves, no se incluyeron los muy graves que fueron considerados por la OMS como niños con alguna de las siguientes características: incapacidad para tomar líquidos, que presentarían crisis convulsivas, cianosis central, con escala de coma de Glasgow de 9-10, estridor audible a distancia

en calma o desnutrición severa. De los 6901 que fueron invitados al estudio solo el 12 % presentó datos de neumonía muy severa. Estos no están incluidos en nuestro estudio. Esto representa que el tratamiento ambulatorio con amoxicilina a altas dosis ha demostrado ser efectivo aun en pacientes con NAC definidos por la OMS como graves. En este estudio se encontró en el modelo multivariado que la alimentación con leche materna fue un factor de protección para la falla al tratamiento con una razón de momios (RM) de 0.65 (0.43-0.99) y como factor de riesgo se encontró la edad de tres a cinco meses con una RM de 3.22 (1.87-5.52) y la desnutrición aguda con una RM de 1.79 (1.23-2.60).

Resultados similares fueron sintetizados en un metaanálisis que incluyó solo estudios observacionales (RM 2.31, IC 95 % 2.03-2.63).

Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos fue calificada como buena. Se trata de ensayos clínicos aleatorizados, en los que el estado basal fue similar en ambos brazos de tratamiento, lo cual hizo que el ensamble fuese adecuado. Además, no presentaron sesgo de susceptibilidad pronóstica. En la maniobra encontramos que esta no fue cegada por la naturaleza de la intervención (tratamiento ambulatorio comparado con tratamiento domiciliario); sin embargo, no hubo sesgo de ejecución. Los pacientes tuvieron seguimiento completo en más del 90 %, por lo que asumimos que no hubo sesgo de transferencia y concluimos que la maniobra fue otorgada adecuadamente. El desenlace (muerte o mejoría) fue evaluado de la misma manera y los análisis se realizaron tanto por intención a tratar (IT) como por protocolo. Para fines de este metaanálisis se tomaron en cuenta solo los resultados de IT.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Múltiples estudios observacionales,²⁶⁻²⁸ ensayos clínicos²⁴ e inclusive metaanálisis²⁹ han demostrado que las intervenciones en las que se administra el antibiótico vía oral en pacientes con NAC son seguras y efi-

caces al compararlas con el tratamiento habitual con antibióticos intravenosos.

Hasta la fecha este es el primer metaanálisis que evalúa la eficacia y la seguridad del tratamiento ambulatorio, comparado con el tratamiento hospitalario de la NAC, por lo que no existen estudios similares con los cuales compararlo.

Implicaciones para la práctica clínica

La evidencia actualmente disponible derivada de ensayos clínicos aleatorizados nos permite sugerir el uso de escalas de predicción como la escala de gravedad de la neumonía en adultos para decidir qué pacientes con NAC deben recibir tratamiento ambulatorio u hospitalario, ya que se ha demostrado que el tratamiento es equivalente en términos de eficacia y seguridad. En la población pediátrica con NAC grave, según los criterios de la OMS, se sugiere el uso de amoxicilina a dosis altas, siempre y cuando no presenten factores predictivos de falla al tratamiento.

Implicaciones para la investigación

Sería interesante realizar un estudio similar en México y determinar el porcentaje de falla terapéutica estableciendo cuáles son los factores de riesgo propios de nuestra población que deberían ser considerados en el tratamiento ambulatorio. Esto ayu-

daría para conocer la factibilidad práctica de este tratamiento. Es necesaria también la evaluación de grupos de alto riesgo en los que no sea posible el tratamiento ambulatorio, en los que posiblemente se pudiera implementar un tratamiento escalonado y en los que se administre un tratamiento hospitalario con egreso temprano.

Conclusión

La evidencia muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento ambulatorio y el tratamiento hospitalario de la neumonía adquirida en la comunidad, tanto en niños como en adultos.

Nota importante

Esta revisión sistemática se realizó en el Taller de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis del Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 1998;20(4):820-37.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr., Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003 Dec 1;37(11):1405-33.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--summary. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 Suppl 6:1-24.
- Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, 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 Mar;70(2):90-101.
- Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. Geneva: Programme of Acute Respiratory Infections, World Health Organization; [1991]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/61199#sthash.zl2qZ7EK.dpuf>.
- Spoorenberg SM, Bos WJ, Heijligenberg R, Voorn PG, Grutters JC, Rijkers GT, et al. Microbial aetiology, outcomes, and costs of hospitalisation for community-acquired pneumonia; an observational analysis. *BMC Infect Dis.* 2014 Jun 17;14:335.
- Straus WL, Qazi SA, Kundi Z, Nomani NK, Schwartz B. Antimicrobial resistance and clinical effectiveness of co-trimoxazole versus amoxicillin for pneumonia among children in Pakistan: randomised controlled trial. Pakistan Co-trimoxazole Study Group. *Lancet.* 1998 Jul 25;352(9124):270-4.
- Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. *PLoS one.* 2013 Jun 25;8(6):e66232.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; The Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159-74.
- Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

- Tecnológico de Monterrey. Calculadoras, Centro de Medicina Basada en Evidencia. 2013; Disponible en http://cmbe.net/?page_id=296.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
 14. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ*. 2000 Jun 10;320(7249):1574-7.
 15. Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):49-56.
 16. Carratalá J, Fernández-Sabe N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med*. 2005 Feb 1;142(3):165-72.
 17. Cuéntame: Información por entidad [Internet]. México: Censo de Población y Vivienda 2010, INEGI; [2011]. Disponible en <http://www.cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/mex/poblacion/distribucion.aspx?tema=me&e=15>.
 18. Dirección de Salud Epidemiológica. Panorama epidemiológico de la mortalidad en México. 2012; Disponible en http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/A_Morta_%202010_FINAL_Junio%202012.pdf.
 19. Pakistan Health Department. Extended Program on Immunization (EPI). Pakistan 2014; Disponible en: <http://health.punjab.gov.pk/?q=epi>.
 20. Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, Khan SF, Raza M, Zameer S, et al. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BMJ*. 2006 Sep 23;333(7569):629.
 21. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de 3 meses a 18 años en el primer y segundo nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2008. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/120_GPC_NEUMONIA/Neumonia_ninos_rr_cenetec.pdf.
 22. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55.
 23. Moran GJ, Rothman RE, Volturo GA. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines. *Am J Emerg Med*. 2013;31(3):602-12.
 24. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(12):881-94.
 25. Dean NC, Jones JP, Aronsky D, Brown S, Vines CG, Jones BE, et al. Hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia: variability among physicians in an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59(1):35-41.
 26. Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang Y, Burnham DC, Metlay JP, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch Intern Med*. 1998 Jun 22;158(12):1350-6.
 27. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA*. 2000 Feb 9;283(6):749-55.
 28. Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):41-9.
 29. Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):858-64.