Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 1

Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN IX / 2005

NEUMONÍAS

José Luis García Satué
Javier Aspa Marco

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© NEUMOMADRID. Príncipe de Vergara, 112. 28002 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 84-8473-444-7
Depósito Legal: M-7065-2006

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 3

Monografías de la Sociedad Madrileña
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN IX / 2005

NEUMONÍAS

José Luis García Satué
Javier Aspa Marco

Junta Directiva

Presidenta: Dra. Pilar de Lucas Ramos
Vicepresidente neumólogo: Dra. Mª Josefa Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos
Vicepresidente cirujano torácico: Dr. Yatwah Pun Tam
Secretario: Dr. José Luis Izquierdo Alonso
Tesorero: Dra. Pilar Navío Martín
Vocal congresos: Dra. Myriam Calle Rubio
Vocal científico: Dr. Javier Jareño Esteban
Vocal grupos de trabajo: Dra. Mª Jesús Rodríguez Nieto
Vocal pediatría: Dra. Mª Carmen Martínez Carrasco
Vocal M.I.R.: Dr. Felipe Villar Álvarez
Expresidente en ejercicio: Dr. Carlos A. Jiménez Ruiz

Comité Científico

Presidente: Dr. José Javier Jareño Esteban
Vocales:
Dr. Javier de Miguel Díez
Dr. Prudencio Díaz-Agero Álvarez
Dr. Javier Flandes Aldeiturriaga
Dr. Javier Ignacio Gaudó Navarro
Dr. José Luis García Satué
Dra. Rosa Mª Girón Moreno
Dra. Sagrario Mayoralas Alises
Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa

Índice de capítulos

Prólogo
José Luis García Satué, Javier Aspa Marco 7

Neumonías: concepto, clasificación y diagnóstico diferencial
Carlos José Álvarez Martínez 9

Métodos diagnósticos en las neumonías: técnicas no invasivas. Técnicas invasivas
Felipe Rodríguez de Castro, Jordi Solé Violán, Gabriel Julià Serdà 29

Streptococcus pneumoniae. Significado clínico de las resistencias antibióticas
Olga Rajas Naranjo 47

Neumonía adquirida en la comunidad: epidemiología, factores de riesgo y pronóstico
Raquel Martínez Tomás, José Manuel Vallés Tarazona, Soledad Reyes Calzada, Rosario Menéndez Villanueva 67

Neumonía adquirida en la comunidad. Tratamiento. Prevención
Rafael Zalacain Jorge 85

Neumonía intrahospitalaria: introducción, concepto, epidemiología y patogenia
José Javier Jareño Esteban, Francisco Villegas Fernández, Luis Callol Sánchez . . 103

Neumonía intrahospitalaria: tratamiento. Prevención
Nieves Carbonell Monleón, José Ferreres Franco, José Blanquer Olivas 113

Absceso pulmonar y neumonía necrotizante
Beatriz Jara Chinarro, Araceli Abad Fernández, José Luis García Satué 133

Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano
José Gallardo Carrasco, Jorge Castelao Naval, Rosa Malo de Molina 145

Neumonía en el inmunodeprimido
Bárbara Steen 159

Índice de autores 179

Índice de materias 181

PRÓLOGO

Las neumonías constituyen una de las causas más frecuentes que requieren atención médica. Se estima que la incidencia actual de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en la población adulta, es entre 2-10 casos /1.000 habitantes año, y, sabemos que la incidencia es mayor entre los menores de 5 años y los mayores de 65. Del 20 al 65% de los pacientes con NAC ingresan en nuestros hospitales, siendo muy diversas las razones de esta amplia variabilidad: edad y procedencia de los enfermos, atención en servicios de urgencias hospitalarios y, comorbilidad asociada, entre otros. A su vez, se calcula que un 9% de los pacientes ingresados lo hace en una cama de cuidados intensivos. La mortalidad global de la NAC se estima que es del 5-15% entre los ingresados y mayor del 25% si el ingreso es en la UCI.

Por otro lado entre 5-15 pacientes por cada 1.000 ingresados desarrollan una neumonía que no estaba presente en el momento del ingreso. La probabilidad de presentar esta complicación es de 6 a 20 veces mayor si el ingreso es en UCI y la mortalidad en estas neumonías adquiridas en el hospital supera de forma importante a la de la NAC.

Del mismo modo el número de agentes microbiológicos capaces de producir neumonía se va ampliando continuamente. Los gérmenes más frecuentes han desarrollado resistencias a los antibióticos “clásicos”, y aparecen nuevos antibióticos que desempeñan un importante papel en el manejo de esta infección. También se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos microbiológicos que ayudan a poder establecer la etiología. Sin embargo, la mortalidad, que ha disminuido de forma importante en los últimos años en otro tipo de infecciones se resiste a disminuir en las neumonías.

Y, cuando miramos al futuro hay que considerar otros dos factores que hacen presuponer un aumento tanto en el número como en la gravedad de las neumonías. Por un lado el desarrollo de tratamientos, en cada vez más enfermedades, que producen inmunodepresión. Por otro la mejoría en la supervivencia media de la población . Todos estos datos en conjunto inciden en la importancia del mejor conocimiento de todos los factores que influyen en el manejo de las neumonías.

Agradecemos a Neumomadrid el encargo realizado para la elaboración de esta nueva monografía sobre “Neumonías”, llevada a cabo con el objeto de ayudar a la formación que continuamente desarrolla. En ella se pretende llevar a cabo una profunda revisión de esta patología. Nues-

tro país cuenta con un buen y gran número de investigadores que desarrollan su actividad en este campo. Hemos podido contar con la colaboración de algunos de ellos para la elaboración de esta obra: desde aquí agradecemos a todos ellos su enorme colaboración. Somos conscientes de la limitación de este trabajo, pero esperamos que sirva de estímulo y ayuda para todos aquellos que, en su labor médica habitual atienden enfermos con este tipo de infección respiratoria. Agradecemos, por último, la ayuda prestada por Astra Zéneca para poder realizar esta monografía.

José Luis García Satué
Javier Aspa Marco

NEUMONÍAS: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Carlos José Álvarez Martínez

RESUMEN

La neumonía es una lesión inflamatoria pulmonar en respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal y al parénquima. Aunque el concepto es histológico y microbiológico, en la práctica clínica el diagnóstico descansa en la presentación clínica y en la demostración de un infiltrado radiológico. La etiología y el pronóstico son muy variables en función de la presencia de ciertos factores de riesgo del huésped, del lugar de adquisición y de la propia neumonía. En base a ellos se clasifican, en primer término, en neumonía en inmunodeprimidos y neumonías en inmunocompetentes. En segundo lugar, en pacientes inmunocompetentes, se clasifican en neumonías intrahospitalarias o nosocomiales, las adquiridas tras más de 48 horas de ingreso en un hospital o residencia, y neumonías adquiridas en la comunidad. Las neumonías intrahospitalarias se clasifican en precoces (antes de los 5 días) y tardías o con factores de riesgo. Las neumonías comunitarias se clasifican en función de su pronóstico y de la necesidad, o no, de ingreso hospitalario o en la unidad de cuidados intensivos. El diagnóstico diferencial de las neumonías es muy amplio pues muchas otras enfermedades respiratorias y sistémicas cursan con infiltrados radiológicos. Es preciso valorar siempre la posibilidad de un diagnóstico alternativo, en especial en neumonías de mala evolución, neumonías subagudas o crónicas, neumonías recurrentes, neumonías en inmunodeprimidos o cuando la presentación clínico-radiológica así lo sugiera.

INTRODUCCIÓN

La neumonía es la infección del espacio aéreo distal. Es una entidad muy frecuente en la práctica clínica con implicaciones sanitarias muy importantes por su frecuencia, su coste económico y social y por la morbilidad y mortalidad asociadas, por la neumonía y por otras causas[1-9]. En la valoración y tratamiento de la neumonía, dado que generalmente no se va a disponer del agente etiológico, es imprescindible una correcta clasificación pues de ella dependerá la etiología probable, el pronóstico y la actuación diagnóstica y terapéutica. La clínica y radiología de la neumonía no es específica; por ello, y en ausencia de un diagnóstico microbiológico seguro, hay que tener siempre presente que otras enfermedades pulmonares y sistémicas pueden presentarse con un cuadro similar. En este capítulo se desarrolla el concepto de neumonía, su clasificación y el diagnóstico diferencial en adultos. La neumonía en niños tiene diferencias relevantes[10] y no será tratada en este capítulo.

DEFINICIÓN DE NEUMONÍA

La neumonía puede definirse como una lesión inflamatoria pulmonar en respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal y parénquima[5]. La histología de la neumonía depende del momento de evolución, del agente causal y de ciertas condiciones del huésped[5]. En la neumonía neumocócica es característico el inicio como un edema que ocupa el espacio aéreo distal y se extiende a los acinos adyacentes, con pocas células inflamatorias en esta fase, seguido por la aparición de hematíes en los espacios alveolares (hepatización roja) y luego por intenso infiltrado polimorfonuclear (hepatización gris); posteriormente se resuelve de forma completa. Da

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 10

el llamado patrón neumónico o de ocupación alveolar pues se caracteriza por zonas extensas de consolidación, incluso de todo el lóbulo. En la afectación por gérmenes como *S. aureus* o bacilos gram-negativos (BGN) hay un exudado inflamatorio agudo con intensa infiltración polimorfonuclear, con frecuencia con necrosis y microabscesos; suele haber una fase de organización previa a la resolución. Con frecuencia la lesión afecta a los bronquiolos y sus espacios aéreos distales de forma parcheada: es la denominada bronconeumonía. Cuando la necrosis es extensa, se forman zonas de pus que, si se comunican con un bronquio, se drenan parcialmente formando cavidades o abscesos, dando la neumonía necrotizante o el absceso pulmonar, según el tamaño y número de cavidades. En la neumonía intersticial, frecuente en ciertas neumonías virales o por *Pneumocystis jiroveci*, hay edema e infiltrado inflamatorio intersticial, agudo o linfocitario, o lesiones de daño alveolar difuso. Aunque radiológicamente pueden reconocerse diferencias entre un patrón neumónico y una bronconeumonía, son difíciles de apreciar, hay variabilidad grande en su interpretación y no permiten orientar un diagnóstico etiológico[3,5,11].

El germen causal de la neumonía bacteriana o viral puede identificarse con tinciones y técnicas específicas en el tejido, sobre todo en las fases iniciales, y puede demostrarse también mediante cultivos apropiados del parénquima si se obtiene de forma estéril y se trata adecuadamente. Sin embargo, en contextos clínicos, es poco frecuente disponer de una biopsia precozmente[12]. Para el diagnóstico etiológico de la neumonía existen distintas técnicas, invasoras o no, que se tratarán en el capítulo correspondiente.

Muchos son los agentes que pueden causar infección pulmonar. Determinadas infecciones tienen características clínicas, radiológicas, histológicas, terapéuticas y evolutivas muy diferentes a los agentes habituales de la neumonía, por lo que se excluyen de esta denominación y no serán tratadas en este capítulo. Es el caso de la tuberculosis pulmonar, las micosis pulmonares, como la histoplasmosis, la mucormicosis o la aspergilosis, las infestaciones parasitarias, ciertos cuadros respiratorios producidos por virus específicos como el síndrome respiratorio agudo o manifestaciones respiratorias de infecciones sistémicas, como el síndrome de distrés respiratorio agudo en la sepsis.

Aunque la definición de neumonía es anatomopatológica y microbiológica, es excepcional disponer de histología y con frecuencia no se puede determinar el germen causal a nivel pulmonar[1,3,5,12-14]. Por ello el diagnóstico suele ser un diagnóstico sindrómico, basado en el cuadro clínico y la demostración de un infiltrado pulmonar. Pueden apoyarlo la leucocitosis y otros rectantes de fase aguda, los datos microbiológicos si se dispone de ellos y la evolución con tratamiento[1,2,12]. Las principales manifestaciones clínicas de la neumonía son la tos, la expectoración purulenta o herrumbrosa, la disnea, el dolor pleurítico y la fiebre. Los síntomas son inespecíficos y distinguen mal entre neumonía y otras enfermedades respiratorias[12]. La semiología pulmonar, crepitantes y signos de consolidación, es también poco sensible y poco específica para el diagnóstico[1,12,15]. Un estudio realizado por tres médicos ciegos al diagnóstico en 52 pacientes con infección respiratoria aguda (24 de ellos con neumonía) demostró sensibilidad entre el 47 y el 69% y especificidad entre el 58 y el 75%[15]; esto en esta población con una prevalencia de neumonía de casi el 50%, cuando la proporción de pacientes con neumonía entre los que se presentan con clínica respiratoria aguda puede ser tan baja como el 6 ó 7%[12]. En una revisión de la literatura sobre el valor de los datos de exploración para el diagnóstico de neumonía, concluyen que sólo la normalidad de temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, conjuntamente, reduce la probabilidad de neumonía. La auscultación pulmonar normal apenas la reduce y los crepitantes la aumentan poco[12].

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 11

La afectación parenquimatosa se demuestra apreciando un infiltrado o condensación reciente en la radiografía torácica. Aunque la demostración radiológica es necesaria para un diagnostico fiable, su sensibilidad no es absoluta[12,16,17]. En un estudio de 47 pacientes, 26 sin infiltrados en la radiografía simple, la tomografía computarizada torácica (TC) demostró infiltrados en 8 (31%)[17]. Otro estudio analiza la concordancia entre dos radiólogos[11]. La concordancia fue regular en la identificación de infiltrados y su extensión, y mala en la identificación del tipo, bronconeumónico o lobar, y del broncograma aéreo. La demostración de un infiltrado puede no ser lo más importante en las infecciones graves. Así, un trabajo[16] compara las características de los pacientes que fueron diagnosticados de neumonía sin infiltrado radiológico (911 pacientes) con los que sí lo tenían (1.795 pacientes). Las características clínicas de los pacientes, gravedad, proporción de cultivos positivos en sangre y en esputo y la mortalidad, fueron similares en ambos grupos. El grupo sin infiltrado radiológico tenía mayor proporción de aislamientos de BGN y estreptococos y el grupo con infiltrado, mayor proporción de *S. pneumoniae*.

Aunque podría obviarse en algunas ocasiones en el ámbito extrahospitalario si hay problemas de accesibilidad[1], la radiografía sigue siendo conveniente para el diagnóstico de neumonía y para evaluar posibles complicaciones[3,12,18]. En el paciente con alta sospecha de neumonía sin infiltrado en la radiografía, la TC es más sensible pero no se recomienda de forma sistemática pues es improbable que modifique la conducta clínica y el pronóstico[2,16].

Una clínica infecciosa aguda y un nuevo infiltrado son las características de la neumonía. Esta presentación clínica es razonablemente específica en el contexto de las neumonías adquiridas en la comunidad pues, aunque hay muchos otros procesos que pueden cursar así, son mucho menos frecuentes que la neumonía. La especificidad es menor en pacientes con enfermedades pulmonares previas (bronquiectasias, fibrosis, neoplasias, etc.) y, sobre, todo en inmunosuprimidos o en neumonías intrahospitalarias, en particular las asociadas a ventilación mecánica, donde es aconsejable un diagnóstico microbiológico. En cualquier caso, es necesario iniciar el tratamiento tan pronto se reconoce el síndrome de neumonía y se recogen las muestras pertinentes para estudio microbiológico, pues la demora en el tratamiento se asocia a peor evolución y mayor mortalidad, tanto en neumonías nosocomiales como comunitarias[2,6,7,19-21].

CLASIFICACIÓN

Las neumonías pueden clasificarse en función del agente causal: así, por ejemplo, neumonía neumocócica, neumonía estafilocócica o neumonía por *Klebsiella pneumoniae* o por *Legionella pneumophila*[5]. Esta clasificación es muy poco práctica desde el punto de vista clínico pues, aunque puede haber ciertas particularidades en relación al agente etiológico concreto, no son suficientes para establecer un diagnóstico con un mínimo grado de confianza, y el patógeno causal generalmente no se conoce en el momento del inicio del tratamiento[1,3,5,13,14].

Por el tipo de afectación anatomopatológica puede distinguirse neumonía lobar, bronconeumonía, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y neumonía intersticial[5]. Las dos últimas son relevantes en el manejo clínico del paciente: la neumonía necrotizante o el absceso suponen la participación probable de gérmenes anaerobios y otros gérmenes productores de necrosis[22]; la neumonía intersticial aumenta la probabilidad de virus y otros gérmenes atípicos o de *Pneumocistis jiroveci*, aunque pueden producirla bacterias comunes. La diferenciación radiológica entre neumonía y bronconeumonía es poco útil clínicamente[3,5,11].

La clasificación más importante se hace en función del tipo de huésped, inmunocompetente e inmunodeprimido (o inmunosuprimido), y en función del ámbito de adquisición[5]. En la figura 1 se representa un algoritmo de clasificación de las neumonías.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 12

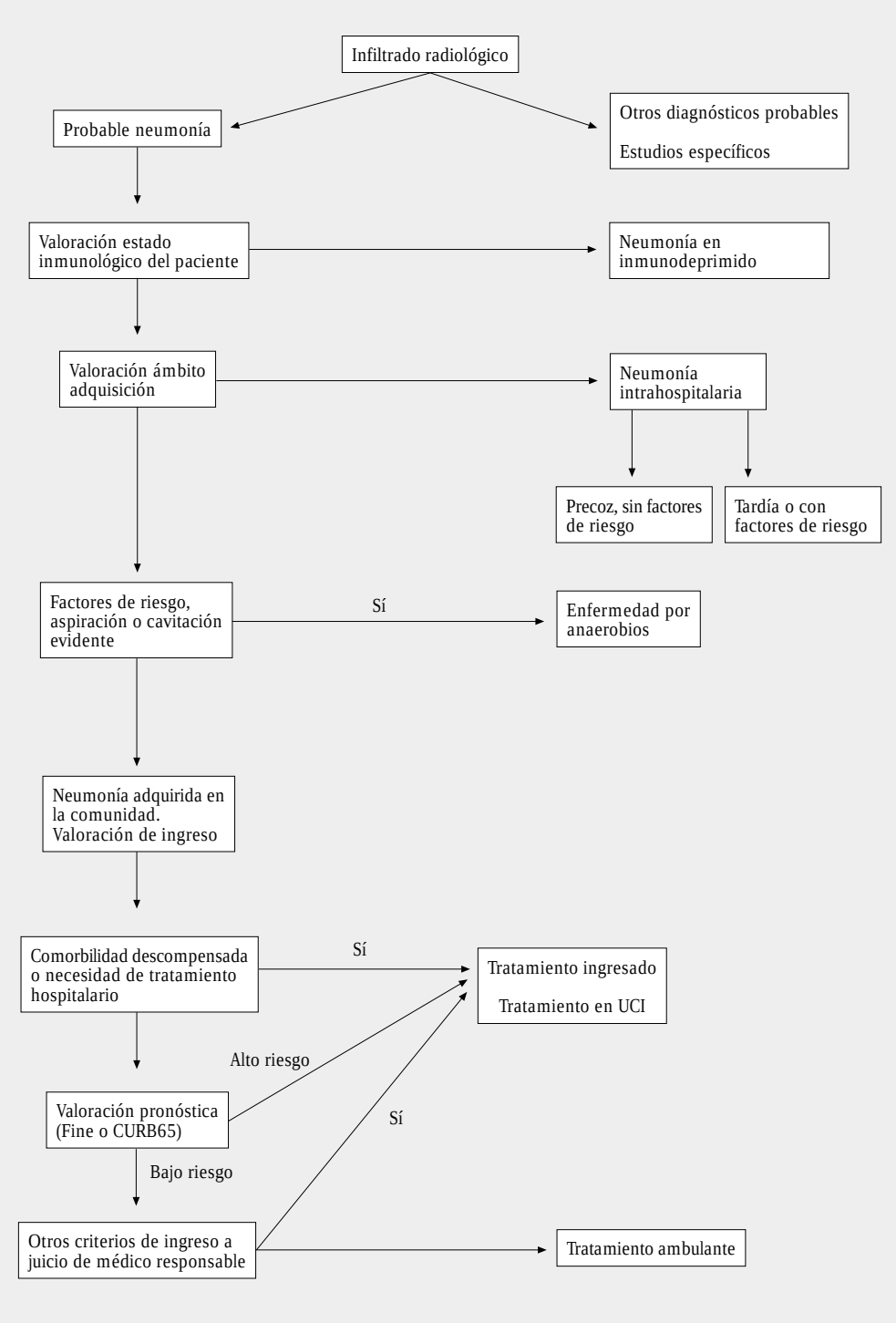

FIGURA 1. Algoritmo para la clasificación de las neumonías.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 13

Clasificación en función del tipo de huésped

Las neumonías se clasifican en neumonías en inmunocompetentes o neumonías en inmunodeprimidos. Esta diferenciación es esencial pues determina un espectro etiológico totalmente diferente[5,23,24] (Tabla 1). El tipo de inmunodepresión, su intensidad y su duración[23,24] influyen en las principales etiologías a considerar, el diagnóstico diferencial, el pronóstico y el manejo diagnóstico y terapéutico aconsejable, aspectos a los que se dedica un capítulo específico dentro de esta monografía. La inmunodeficiencia humoral hace más proclive al paciente a neumonías por *S. pneumoniae, S. aureus* o *H. influenzae*[24]. La neutropenia predispone a neumonía por *S. aureus*, bacilos Gram negativos entéricos, *Pseudomonas* spp y por hongos (particularmente *Aspergillus* spp, *Mucor* o *Candida*)[24]. La inmunodeficiencia celular específica, como en la infección VIH avanzada, tratamientos inmunosupresores o pacientes trasplantados, predispone a neumonía bacteriana con mucho mayor espectro bacteriano que en los inmunocompetentes incluyendo *P. aeruginosa* y *S. aureus*[23,25], tuberculosis, neumonía por gérmenes oportunistas como el *P. jiroveci*, micosis invasivas, *L. pneumophila*, neumonías virales, citomegalovirus, helmintos o protozoos[23-27]. El ámbito de adquisición en este contexto es menos relevante, aunque en las de adquisición intrahospitalaria debe tenerse en cuenta el patrón local de gérmenes y sus resistencias.

TABLA 1. **Principales agentes etiológicos en la neumonía de pacientes inmunodeprimidos**

Bacterias:
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*
- Enterobacterias
- Otros bacilos Gram negativos
- *L. pneumophila*
- *Nocardia* spp
- *Actinomyces*
- Otras bacterias típicas y atípicas

Hongos:
- *Aspergillus* spp
- *Mucor* spp
- *Candida* spp
- *Cryptococcus neoformans*

Virus:
- Citomegalovirus
- Herpes simple y varicela zoster
- Virus respiratorio sincitial
- Virus influenza y parainfluenza
- Otros virus

P. jiroveci

Micobacterias

Parásitos

Clasificación en función del ámbito de adquisición

Las neumonías se clasifican en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o extrahospitalaria y neumonía nosocomial o intrahospitalaria (NIH)[5]. Esta diferenciación es muy importante por las diferencias en la etiología microbiana. Los principales gérmenes causales de NAC y de NIH se muestran en la tabla 2.

La neumonía intrahospitalaria puede definirse como aquella que se desarrolla en pacientes hospitalizados más de 48 horas y que no se estaba incubando en el momento del ingreso[6]. Esta definición se ha ampliado en las recomendaciones americanas para incluir las neumonías que se producen en personas institucionalizadas en residencias de ancianos u otros centros de cuidados crónicos, en personas que han estado ingresadas en los últimos 90 días, en personas que reciben tratamientos intravenosos domiciliarios, quimioterapia o en pacientes en hemodiálisis[6]. La razón es que la etiología de la neumonía en este grupo de pacientes es similar a la de la NIH. La neumonía asociada a ventilación mecánica es la que se produce en

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 14

TABLA 2. **Principales agentes etiológicos de la neumonía adquirida en la comunidad y de la neumonía nosocomial**

Neumonía nosocomial	*Neumonía adquirida en la comunidad*
Neumonía precoz sin factores de riesgo	*Gérmenes habituales o principales*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
H. influenzae	*Mycoplasma pneumoniae*
S. aureus meticilin-sensible	*Chlamydia pneumoniae*
Enterobacterias (*E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, Proteus* spp, *Serratia marcescens)*	Virus respiratorios
Otros según factores de riesgo *(anaerobios, S. aureus, L. pneumophila*)	*Chlamydia psittaci*
	Coxiella burnetii
	Legionella pneumophila
Neumonía tardía o con factores de riesgo	*Gérmenes asociados a ciertas situaciones de riesgo*
BGN entéricos *(E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, Proteus, Serratia)*	*Streptococcus pneumoniae* resistentes
P. aeruginosa	*Haemophilus influenzae*
Acinetobacter spp	*Moraxella catarrhalis*
S. aureus meticilin-resistente	*Staphylococcus aureus*
Citrobacter spp	*Legionella pneumophila*
Stenotrophomona maltophila	Bacilos Gram negativos entéricos o enterobacterias
L. pneumophila (según zonas)	Anaerobios
	Pseudomonas

paciente con ventilación mecánica y vía aérea artificial durante más de 48 horas[6].

Clasificación de la neumonía adquirida en la comunidad

Clásicamente se ha diferenciado la NAC en neumonía típica y neumonía atípica, y se ha propuesto para orientar el tratamiento[28]. La neumonía típica, ejemplificada por la neumonía neumocócica, se caracteriza por un cuadro brusco de fiebre alta, dolor pleurítico, tos y expectoración purulenta o herrumbrosa, leucocitosis con neutrofilia y datos en la exploración y radiológicos de consolidación pulmonar. La neumonía atípica tiene un inicio más larvado, fiebre de bajo grado, tos escasamente productiva e infiltrados no segmentarios parcheados o intersticiales, como la neumonía por *M. pneumoniae*. Aunque puede orientar el diagnóstico en gente joven y sin comorbilidad, esta clasificación carece de utilidad en la actualidad[1-3]. Sí se mantiene el término de gérmenes atípicos para nominar los gérmenes intracelulares, en contraposición a las bacterias causantes de neumonía piógena[1,29].

La neumonía necrotizante y el absceso pulmonar[22], que se tratan en el capítulo 8 de esta monografía, merecen una clasificación aparte. Se reconoce por la presencia de factores de riesgo, como enfermedad periodontal, pérdida de conciencia, patología esofágica, trastornos de deglución o aspiración previa, o por la cavitación radiológica, muy sugerente de la participación de gérmenes anaerobios, aunque la mayor parte son polimicrobianas[30].

Actualmente la clasificación se basa en la identificación de factores que han demostra-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 15

TABLA 3. **Factores a considerar en la evaluación etiológica y tratamiento de la neumonía según tres guías de práctica clínica publicadas por tres sociedades científicas diferentes**

SEPAR 2005 (30)	*ATS 2001 (3)*	*BTS 2001 (1)*
– Senilidad	– Factores asociados a:	– Edad > 50 años
– Comorbilidad EPOC Alcoholismo Tabaquismo Infección VIH	• *S. pneumoniae* resistente Edad > 65 años Betalactámicos previos Alcoholismo Inmunosupresión Comorbilidad múltiple Contacto niños en guardería	– Comorbilidad
– Falta de respuesta a un tratamiento previo	• Enterobacterias Residencia de ancianos Antibiótico reciente Enfermedad cardiopulmonar Comorbilidad múltiple	– Gravedad clínica. Factores pronósticos: • Principales: Confusión Fracaso renal Taquipnea > 30 rpm Hipotensión
– Corticoterapia	• *P. aeruginosa* Bronquiectasias Corticoterapia Antibiótico (> 7 d último mes) Malnutrición	• Adicionales: Insuficiencia respiratoria Afectación multilobar
– Factores ambientales y de exposición laboral		
– Sospecha de aspiración		

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; ATS: America Thoracic Society; BTS: Brithish Thoracic Society.

do tener importancia para predecir etiologías menos habituales, mala evolución y mortalidad[1,3,20]. Con ellos se orienta el tratamiento antibiótico inicial y se establece el nivel de cuidados necesarios, indicando el ingreso hospitalario o el tratamiento ambulante[1,3,30,31]. En la tabla 3 se señalan algunos factores de riesgo propuestos por ciertas sociedades científicas, que se tratarán exhaustivamente en el capítulo 4 de esta monografía.

Clasificaciones pronósticas de Fine y CURB65

La clasificación pronóstica de Fine[32] o PSI *(pneumonia severity index)*, elaborada sobre una cohorte grande de pacientes y validada en otra cohorte, asigna una puntuación en función de 20 parámetros. Con esa puntuación se clasifica en uno de cinco estratos, diferenciados por su mortalidad (Tabla 4). Es una buena clasificación pronóstica pues trabajos posteriores han confirmado la fiabilidad de las predicciones[20,30,33]. Un paciente menor de 50 años, sin ninguna de las enfermedades de la tabla 4, con estado de conciencia normal y sin alteración importante de signos vitales, puede asignarse al grupo I, de bajo riesgo, sin necesidad de determinaciones analíticas. En el resto de casos, se valoran ciertas determinaciones analíticas para clasificar al paciente en los grupos II a V[21]. Esta clasificación pronóstica ayuda en la valoración de la necesidad de ingreso[20,21]. Pacientes de bajo riesgo podrían tratarse en domicilio, el grupo III podría tratarse

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 16

TABLA 4. **Regla de clasificación pronóstica de Fine[32]**

Edad	*Nº años (en mujeres restar 10)*			*pH < 7,35*	30
Residencia	10	Confusión	20	BUN > 30	20
Neoplasia	30	Frecuencia respiratoria > 30	20	Na < 130	20
Hepatopatía	20	Presión arterial sistólica < 90	20	Glucosa > 250	10
Insuficiencia cardiaca	10	Temperatura < 35 o > 40	15	Ho < 30%	10
ACVA	10	Frecuencia cardiaca > 125	10	PaO_2 < 60	10
Nefropatía	10			Derrame pleural	10

ACVA: accidente cerebrovascular agudo. Ho: hematócrito

Estrato de riesgo	*Puntuación*	*Mortalidad*
I	< 50	0,1
II	51 – 70	0,6
III	71 – 90	2,8
IV	91 – 130	8,2
V	> 130	29,2

en domicilio o requerir ingreso corto, y los grupos IV y V se tratarían ingresados. La etiología de la neumonía también difiere en función del grupo de riesgo de Fine. En un estudio español[31] de 247 pacientes con NAC de bajo riesgo (Clases I a III) se identificó la causa en 162 (66%). En la clase I, el 69% de los episodios fueron debidos a gérmenes atípicos y el patógeno más frecuente fue *M. pneumoniae*. En las clases II y III fue más frecuente el *S. pneumoniae* (45% de los episodios).

Otra clasificación pronóstica propuesta es la CURB65[34], que se basa en 4 variables y la edad (Tabla 5). Estratifica a los pacientes según la puntuación, con probabilidades de muerte entre el 0,7%, si tiene cero puntos, al 40% si tienen 4 puntos o más. También puede ser útil para valorar la necesidad de ingreso[1].

Otros estudios en muestras amplias han propuesto otros sistemas de clasificación, que también identifican edad, comorbilidad, fallo renal y parámetros de gravedad clínica como los factores pronósticos más importantes[35].

Clasificación en función de la necesidad de ingreso hospitalario

La clasificación prioritaria de la NAC en la actualidad está en función de la necesidad de ingreso: NAC que puede tratarse ambulatoriamente, NAC que requiere ingreso hospitalario y NAC que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI)[21,30]. Esto va a depender de la gravedad y del pronóstico, en lo que ayudan escalas como la de Fine o la CURB-65, de circunstancias sociales y personales del paciente y del juicio del médico responsable[12,20,21,30]. En la mayoría de estudios, un 30-40% de pacientes con clases de riesgo bajas son ingresados justificadamente[12,33]. Por tanto, la clasificación para elegir el lugar de cuidados se debe hacer en tres pasos (Fig. 1)[21]. En primer lugar, hay que considerar si

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 17

TABLA 5. **Escala CURB-65**[34]

Un punto por cada elemento presente	
Inicial	Descripción
C	Confusión. Desorientación témporo-espacial.
U	Urea sérica > 7 mmol/L
R	Frecuencia respiratoria. *(Respiratory Rate)* ≥ 30/min
B	Hipotensión arterial *(low blood pressure)*. Presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg o Presión arterial sistólica < 90 mmHg
65	Edad ≥ 65 años
3 grupos de estratificación	
Puntuación CURB-65	Descripción
0 ó 1	Mortalidad baja (1,5%). Posibilidad de tratamiento ambulatorio
2	Mortalidad intermedia (9,2%). Considerar tratamiento hospitalario
3 ó 4 ó 5	Elevada mortalidad (22%). Ingreso hospitalario y manejo como neumonía grave. Considerar ingeso en UCI si CURB-65 = 4 ó 5

existe alguna condición que comprometa el cuidado en el domicilio, como la insuficiencia respiratoria aguda o crónica, inestabilidad hemodinámica, descompensación grave de otra enfermedad, problemas psiquiátricos o sociales importantes, etilismo o la incapacidad para ingesta oral. En segundo lugar, evaluar el pronóstico con una de las escalas, como la de Fine. El tercer paso es el juicio clínico del médico responsable sobre las condiciones y salud global del paciente y la idoneidad del tratamiento ambulante[12,20,21]. La necesidad de ingreso no implica por fuerza la necesidad de tratamiento intravenoso; el tratamiento oral de pacientes ingresados con NAC no grave tiene una eficacia similar, con menor estancia hospitalaria y menor coste, según un metanálisis[36]. Otros estudio similar demuestra la seguridad y eficacia del tratamiento secuencial[37].

La necesidad de ingreso del paciente en UCI también determina una aproximación diagnóstica y terapéutica más agresiva, pues la etiología es ligeramente diferente, con mayor proporción de *L. pneumophila* y de *P. aeruginosa*[2,30]

Clasificación de la neumonía intrahospitalaria

Las NIH se clasifican en función del tiempo de aparición, en precoces, las que se desarrollan hasta el 4º día de ingreso, y tardías, las que se desarrollan a partir del 5º[6,7], y de ciertos factores de riesgo (Fig. 1). En concreto, son factores de riesgo para presentar neumonías por gérmenes resistentes, además de la aparición a partir del quinto día, haber recibido tratamientos antibióticos en los últimos 90 días, inmunosupresión, la alta frecuencia de patógenos multirresistentes en el entorno en que se produce y las neumonías en pacientes internados en residencias[6]. Hay otros factores de riesgo para gérmenes concretos, como la aspiración para gérmenes anaerobios, coma para *S. aureus* o esteroides para *L. pneumophila* y *Aspergillus*[7]. La etiología en ambos grupos es diferente (Tabla 2) lo que influye en las recomendaciones terapéuticas[6,7].

La NIH incluye la neumonía asociada a ventilación mecánica, cuantitativamente mucho más importante y mucho mejor estudiada, y la NIH en unidades convencionales. La incidencia de éstas es mucho menor que en pacientes ventilados, pero su espectro etiológico es similar, al menos por lo que respecta a la alta frecuencia de *P. aeruginosa*, y se clasifican de

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 18

TABLA 6. **Diagnóstico diferencial de las neumonías**

Neumonía adquirida en la comunidad
- Tromboembolismo pulmonar
- Neumonía organizada criptogenética
- Vasculitis pulmonares y granulomatosis
- Síndrome de hemorragia alveolar
- Neumonía eosinifílica aguda y crónica
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Otros síndromes de infiltración pulmonar con eosinofilia
- Proteinosis alveolar
- Sarcoidosis
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Neoplasia (obstructiva, infiltrativa, carcinoma bronquioalveolar, linfoma, linfangitis)
- Enfermedades intersticiales pulmonares
- Afectación pulmonar en conectivopatías
- Edema agudo pulmonar
- Síndrome de distrés respiratorio agudo
- Neumonitis por inhalación, fármacos, tóxicos o irradiación
- Neumonitis aspirativa
- Neumonía lipoidea
- Bronquiectasias
- Atelectasia
- Infecciones específicas (micobacterias, hongos, otros gérmenes)
- Patología malformativa (secuestro, malformación adenomatoidea quística)
- Contusión pulmonar
- Derrame pleural
- Síndrome pospericardiotomía

Neumonía nosocomial
- Tromboembolismo pulmonar
- Edema agudo pulmonar
- Síndrome de distrés respiratorio agudo
- Neumonitis aspirativa
- Atelectasia
- Toxicidad pulmonar por fármacos
- Hemorragia pulmonar
- Fibrosis pulmonar
- Derrame pleural

Neumonía en inmunodeprimidos
- Edema pulmonar
- Progresión enfermedad subyacente
- Toxicidad por radiación o fármacos
- Daño alveolar difuso
- Rechazo
- Neumonía idiopática
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Proteinosis alveolar secundaria
- Enfermedad linfoproliferativa
- Daño alveolar agudo asociado a transfusión
- Hemorragia alveolar

la misma forma[6]. Su mortalidad, aunque menor que la de pacientes en ventilación mecánica, es sustancial: 21% en un trabajo sobre 2.466 pacientes con NIH postoperatoria[38].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de neumonía suele basarse en la clínica y en la radiología. Muchos otros cuadros pueden producir un cuadro similar [39-41]. En la tabla 6 se muestra el diagnóstico diferencial de la NAC, de la NIH y de la neumonía en inmunodeprimidos. Muchas de las alternativas son entidades relativamente infrecuentes o incluso raras, razón por la que se precisa una especial atención para su diagnóstico.

Para el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta factores epidemiológicos, ante-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 19

cedentes del paciente, factores de riesgo, características del cuadro clínico y posibles manifestaciones extrapulmonares[41]. Hay que valorar la posible exposición a sustancias y gases tóxicos, a antígenos orgánicos o inorgánicos, profesional o no, y a fármacos o drogas[41]. Entidades muy frecuentes en la práctica clínica, como el embolismo pulmonar, el edema pulmonar o el síndrome de distrés respiratorio del adulto, pueden plantear, en función de su presentación, problemas de diagnóstico diferencial con la neumonía[40]. A continuación se describen las peculiaridades de algunas entidades enunciadas en la tabla 6. No corresponde a esta monografía una descripción detallada ni exhaustiva de las mismas. Por último, se harán algunas consideraciones sobre la neumonía que no responde al tratamiento, pues con frecuencia se debe a otras patologías infecciosas o no infecciosas

Neumonía organizada criptogenética

La neumonía organizada criptogenética o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada[42] puede darse de forma aislada, idiopática, o asociada a otros procesos como conectivopatías, fármacos, inhalación de gases tóxicos o antígenos, radiación, trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos, enfermedades hematológicas y neoplasias sólidas, enfermedades tiroideas o postinfecciosa[39,40,42,43]. Se caracteriza por un cuadro subagudo de tos escasamente productiva, disnea, fiebre o febrícula y adelgazamiento; puede haber un cuadro pseudogripal previo[41-43]. En la exploración lo más característico son los estertores crepitantes y, en la analítica sanguínea, elevación de reactantes de fase aguda como la VSG, y leucocitosis moderada[41,42]. Es frecuente la hipoxemia[42]. Lo más característico en la radiografía torácica son los infiltrados alveolares bilaterales de carácter parcheado y no segmentario[41-43] aunque pueden ser localizados. A veces tienen un carácter migratorio[43]. La histología característica son yemas de tejido de granulación que rellenan y ocupan la luz de los bronquíolos terminales y respiratorios y se extienden por los conductos alveolares y alvéolos respetando la arquitectura[42,43]. Su diferenciación con la NAC puede ser imposible inicialmente[40,41]. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico-radiológico, biopsia pulmonar transbronquial con una histología compatible y que descarte otros procesos, y con la respuesta a esteroides[39,41,42]. La recurrencia es frecuente, en un tercio o más de pacientes[42-44].

Alveolitis alérgica extrínseca

También llamada neumonitis por hipersensibilidad, se desencadena por antígenos orgánicos, proteínas de microbios, hongos, plantas o animales, o por compuestos químicos inorgánicos u orgánicos que provocan una inflamación linfocitaria de la vía aérea periférica y el tejido intersticial circundante[41,42,45]. Suele darse en un ambiente de ocupación agrícola, textil, escayolistas, cuidadores de aves o contacto con loros o periquitos, aunque cada vez es más frecuente la exposición domiciliaria[40,41,45]. La forma aguda es la que más se confunde con una neumonía. Se presenta a las pocas horas de la exposición con disnea, tos, fiebre, mialgias, leucocitosis y otros reactantes de fase aguda. Tras la retirada de la exposición la clínica cesa en poco tiempo[41,45,46]. Da un infiltrado radiológico micronodular bilateral, inespecífico, que puede no apreciarse en la radiografía simple. La TC con cortes finos y alta resolución es mucho más sensible y muestra un patrón parcheado de vidrio deslustrado y un infiltrado micronodular y reticular, con frecuencia de distribución peribronquiolar[42,45,46]. En cortes en espiración puede demostrarse un patrón parcheado de atrapamiento aéreo por la bronquiolitis asociada[42,45]. La exposición repetida da formas subagudas y crónicas que pueden desembocar en fibrosis pulmonar irreversible[46]. El diagnóstico se basa en el antecedente de la exposición, que requiere un interrogatorio dirigido, la clínica, las alteraciones funcionales y radiológicas, y es apoyado al demostrar sensibilización a los antígenos causales (pruebas cutáneas, precipitinas e IgE específicas). La presencia de precipitinas sólo indica exposición. La fibrobroncoscopia (FB)

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 20

es útil en el diagnóstico. El lavado broncoalveolar (LBA) muestra linfocitosis con predominio de CD8. La biopsia pulmonar transbronquial demuestra infiltrado peribronquiolar e intersticial por linfocitos y otras células mononucleares, y granulomas sarcoideos ocasionales[42,45]. La provocación es raramente necesaria y debe hacerse en un entorno hospitalario[45]. Lo fundamental en el tratamiento es evitar el antígeno causal. En la forma aguda se usa una pauta corta de esteroides[45].

Neumonía eosinofílica crónica

La clínica de presentación es subaguda, de semanas o meses de duración[40,47], con tos escasamente productiva, fiebre o febrícula, disnea y adelgazamiento[41]. Con frecuencia hay antecedente de asma. En dos tercios de los pacientes hay eosinofilia de leve a moderada en sangre y aumento de IgE[41,47]; hay también eosinofilia en esputo en más de la mitad de los pacientes[47]. Los hallazgos radiológicos son variables; lo más característico (60%) son infiltrados alveolares bilaterales, no segmentarios, de distribución periférica (en el tercio externo) y predominio en lóbulos superiores[41,47]. A veces adopta la forma del negativo del edema agudo pulmonar, que no es específico de este cuadro[41,47]. El LBA muestra eosinofilia, generalmente prominente (más del 20%)[47]. La histología típica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, linfocitos y ocasionales abscesos eosinofílicos[41]. El diagnóstico se establece por la conjunción de los datos clínico-radiológicos, eosinofilia en sangre y en el lavado, exclusión de otras causas de eosinofilia y la respuesta al tratamiento esteroideo, típicamente muy rápida[41,47]. Cuadros similares se han asociado a fármacos como nitrofurantoína, anticomiciales, antidepresivos, citotóxicos, betabloqueantes o inhibidores del enzima convertidor de angiotensina[48].

Neumonía eosinofílica aguda

Es una enfermedad de presentación aguda, generalmente menos de 7 días pero puede ser de hasta un mes[49], caracterizada por fiebre alta, tos seca, mialgias y, de forma inconstante, dolor pleurítico y disnea. La insuficiencia respiratoria es prominente, de instauración también aguda y con frecuencia precisan ventilación mecánica[49]. Puede haber eosinofilia en esputo. No cursa con eosinofilia periférica inicial o es leve, sino con leucocitosis y neutrofilia. En la radiografía hay un infiltrado difuso que puede ser intersticial inicialmente y que progresa a formas alveolares o mixtas. Son frecuentes las líneas B de Kerley que, en ausencia de cardiomegalia pueden ser una clave para el diagnóstico. Puede haber derrame pleural bilateral, visible sobre todo en la TC. La toracocentesis demostrará un exudado con eosinofilia[49]. El LBA demuestra de forma característica eosinofilia importante (mayor del 25% de las células recuperadas) e incremento de linfocitos y neutrófilos. El diagnóstico se establece en base al cuadro clínico, eosinofilia en el LBA y descartar otras causas de eosinofilia pulmonar, toxicidad pulmonar por fármacos o drogas e infección[49]. El tratamiento se basa en los esteroides, aunque puede haber resolución espontánea[49] y no hay recurrencias [47].

Otros síndromes pulmonares eosinofílicos

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) está causada por hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus* u otros hongos[47]. Para el diagnóstico se han establecido criterios, básicamente consistentes en la presencia de asma, bronquiectasias centrales (80% de los casos), eosinofilia, infiltrados pulmonares, incremento de IgE total y datos de hipersensibilidad al hongo, mediante reacción cutánea tardía y demostración de IgE e IgG específicas a *Aspergillus*. El diagnóstico diferencial con la neumonía se establece sobre todo en el estadio agudo o en las exacerbaciones, en que aparecen los infiltrados pulmonares, asociados generalmente a signos de pérdida de volumen[40]; duran semanas y se resuelven espontáneamente o con tratamiento esteroideo[47]. Hay dos cuadros muy relacionados con la ABPA

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 21

y que entran en el diagnóstico diferencial de la NAC: los impactos mucoides (generalmente una manifestación de ABPA) y ciertos casos de granulamotosis broncocéntrica.

Muchos parásitos pueden dar infiltrados pulmonares con eosinofilia. Los más frecuentes son *Strongyloides stercolaris*, *Ascaris, Ancylostoma duodenale, Toxocara* y *Paragonimus westermani*. Los parásitos llegan al pulmón por vía hematógena, tras el paso de las larvas a la sangre a través de la pared intestinal, produciendo tos, dolor torácico o disnea, febrícula, eosinofilia intensa, *rash* cutáneo en ocasiones, e infiltrados pulmonares transitorios[47], momento en el que se plantea el diagnóstico diferencial con la NAC.

Vasculitis y síndromes de hemorragia alveolar

Las vasculitis sistémicas que afectan al pulmón pueden cursar con fiebre, clínica focal respiratoria e infiltrado pulmonar, planteándose el diagnóstico diferencial con la neumonía[41]. Son claves las manifestaciones extrapulmonares, en particular la neuropatía periférica, lesiones cutáneas y afectación renal o signos de glomerulonefritis en el sedimento [39,50]. Las vasculitis más importantes en el diagnóstico diferencial con la NAC son la granulomatosis de Wegener y la vasculitis de Churg-Strauss.

En la granulomatosis de Wegener, la manifestación radiológica más frecuente son nódulos o masas, generalmente múltiples y con frecuencia cavitados, pero puede cursar con infiltrados alveolares o, más raro, intersticiales[39,50]. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), sobre todo c-ANCA (especificidad anti-proteinasa 3) son positivos en el 90% de las formas sistémicas[50]. No obstante, el valor de un ANCA positivo fuera de un contexto clínico claro de vasculitis es pobre, con un valor predictivo positivo del 50% para cANCA y aún menor para pANCA. La vasculitis de Churg-Strauss afecta a pacientes con antecedentes de rinitis alérgica, poliposis o sinusitis y el asma es casi constante[39,51]. En dos tercios de los pacientes hay infiltrados pulmonares parcheados, no segmentarios, que pueden ser cambiantes o transitorios[51]. En el diagnóstico diferencial son claves la eosinofilia en el LBA[51], las manifestaciones sistémicas, sobre todo las cutáneas y las del sistema nervioso periférico y los ANCA, positivos en el 50% de los pacientes, generalmente p-ANCA[50].

El síndrome de hemorragia alveolar se caracteriza por hemoptisis, anemia, hipoxemia e infiltrados difusos. Este síndrome está producido por enfermedades inmunomediadas como vasculitis sistémicas que cursan con capilaritis pulmonar, enfermedad por anticuerpos antimembrana basal o de Goodpasture, conectivopatías y glomerulonefritis, y también en relación a enfermedades no inmunomediadas[39,41,52]. El diagnóstico diferencial con una neumonía es particularmente difícil en pacientes con trasplante de médula ósea[23].

Toxicidad pulmonar por fármacos

Muchos fármacos y drogas pueden producir infiltrados pulmonares[39,41,48]. Las principales lesiones histológicas pueden agruparse en daño alveolar difuso, neumonía intersticial no específica, neumonía organizada, neumonía eosinofílica, fibrosis, hemorragia pulmonar, vasculitis, bronquiolitis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad venooclusiva[48]. Los fármacos más frecuentes se reseñan en la tabla 7. Producen cuadros de presentación e intensidad variables, generalmente con infiltrados bilaterales, desde un patrón intersticial difuso hasta consolidaciones múltiples[48]. La TC es más útil para ver áreas de vidrio deslustrado, consolidaciones o nódulos[48]. Puede haber otras lesiones, como adenopatías (frecuente con hidantoínas) o derrame pleural (nitrofurantoína)[41]. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha para relacionar el cuadro con el fármaco; la histología, LBA y pruebas de laboratorio son inespecíficas.

Dos cuadros merecen mención especial por su carácter epidémico de enormes proporciones, tratados inicialmente como neumonías: el síndrome de aceite tóxico en 1981

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 22

TABLA 7. **Principales fármacos asociados a toxicidad pulmonar relacionados con las lesiones histológicas principales que producen**

Principal lesión histológica	*Fármacos*
Daño alveolar agudo	Bleomicina, busulfán, carmustina, ciclofosfamida, mitomicina, melfalán, sales de oro
Neumonía intersticial	Amiodarona, metotrexato, clorambucil, carmustina y otros citostáticos
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada	Bleomicina, sales de oro, metotrexato, nitrofurantoína, penicilamina, sulfasalazaina, ciclofosfamida, cocaína, amiodarona
Neumonía eosinofílica	Penicilamina, sulfasalazina, nitrofurantoína, antiinflamatorios no esteroideos, PAS
Hemorragia alveolar	Citarabina, penicilamina, ciclofosfamida, anfotericina B, anticoagulantes, cocaína *(crack)*
Edema pulmonar no cardiogénico	Salicilato, hidroclorotiazida, heroína

que afectó a más de 20.000 personas en España[53] y el síndrome de mialgia-eosinofilia asociado a un preparado de L-triptófano[54].

Patología pulmonar por radiación

Hay una forma precoz de neumonitis por radiación, generalmente dentro de los tres primeros meses, con tos, disnea, fiebre de bajo grado e infiltrado alveolar, con frecuencia limitado a la zona de radiación[39]. Otra presentación es como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, que puede aparecer en cualquier localización, incluso de forma migratoria. La forma tardía es una forma de fibrosis pulmonar secundaria[39].

Afectación pulmonar neoplásica

El carcinoma bronquioloalveolar se manifiesta como infiltrados alveolares y es la entidad que más puede confundirse con una neumonía[39,41]. Ocasionalmente también puede haber confusión con la linfangitis carcinomatosa o con un carcinoma broncogénico central asociado a atelectasia o a condensación distal. Hay que tenerlo en cuenta en las neumonías de lenta resolución. La infiltración pulmonar por leucemia o linfoma, el linfoma pulmonar primario, la granulomatosis linfomatoide y los infiltrados linfoides benignos, como el pseudolinfoma o la neumonitis intersticial linfoide, pueden cursar con infiltrados alveolares y malinterpretarse como neumonía[39,41].

Patología pulmonar por aspiración, inhalación y neumonía lipoidea

La aspiración importante de material gástrico produce un cuadro de distrés. Si no hay sobreinfección, los infiltrados se resuelven rápidamente[39]. La inhalación de gases o tóxicos, si alcanzan la pequeña vía aérea, también producen edema e infiltrado pulmonar. Generalmente es evidente esta exposición pero puede pasar inadvertida si hay un tiempo de latencia entre la exposición y la clínica, y si los gases no son irritantes de vía aérea superior, como el fosgeno[40]. La neumonía lipoidea se debe a la aspiración recurrente de material oleoso, como el que hay en ciertos laxantes orales y en gotas nasales[39]. Suele aparecer en personas de edad avanzada o con problemas de deglución. Da pocos síntomas pero a veces se presenta de forma aguda, con leucocitosis. Cur-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 23

sa con infiltrado alveolar en zonas declives del pulmón; la TC puede demostrar densidad grasa en el infiltrado y pueden demostrarse macrófagos cargados de grasa en el LBA, útil para su diagnóstico en el contexto apropiado[39].

Enfermedades pulmonares intersticiales

Ocasionalmente, la patología intersticial crónica se presenta de forma en que su diferenciación con la neumonía es difícil, bien por no haber sido diagnosticada antes, bien por coincidir con una exacerbación, bien por ser difícil, ante una clínica infecciosa, discriminar la presencia de un nuevo infiltrado en el contexto de la patología pulmonar previa del paciente. Es el caso de la fibrosis pulmonar idiopática y su grupo, amiloidosis, afectación pulmonar en enfermedad inflamatoria intestinal o la afectación pulmonar en conectivopatías, bien como enfermedad intersticial o como neumonía organizada, hemorragia alveolar o neumonitis lúpica.

La proteinosis alveolar es una enfermedad muy infrecuente caracterizada por tos, disnea e infiltrados difusos[41]; con frecuencia hay adenopatías hiliares y líneas de Kerley[39]. Se debe a la ocupación alveolar por material proteináceo PAS positivo. Puede ser idiopática o asociada a neoplasias hematológicas y a exposición a tóxicos y minerales[39,41]. La sarcoidosis puede cursar con infiltrados de apariencia alveolar por confluencia de lesiones granulomatosas[39].

Atelectasias pulmonares

Las atelectasias, de causa obstructiva en relación a patología endobronquial, como tumores benignos o malignos, cuerpos extraños, secreciones o coágulos, o atelectasias periféricas, si se asocian a clínica infecciosa aguda puede ser difícil diferenciarlas de una neumonía. Esta entidad es muy importante en la neumonía nosocomial, sobre todo en pacientes ventilados, donde las atelectasias son frecuentes[40].

Infecciones específicas

Muchas infecciones que afectan al pulmón y que no se incluyen en el concepto de neumonía pueden plantear el diagnóstico diferencial con la neumonía. Es el caso de la tuberculosis o de la aspergilosis entre un gran número de patologías pulmonares por hongos, parásitos, virus o bacterias[40].

Diagnóstico diferencial de la neumonía intrahospitalaria

En este contexto y, sobre todo, en la neumonía asociada a ventilación, la especificidad del cuadro clínico y radiológico es menor[6,7], pues con frecuencia se deben a otras causas (Tabla 6). Así, son frecuentes atelectasias, insuficiencia cardiaca o edema por sobrecarga hídrica, embolismo pulmonar, infecciones extrapulmonares como las de senos paranasales, de orina o las asociadas a catéter, distrés respiratorio, derrame pleural, aspiración o toxicidad pulmonar por fármacos. Se recomienda intentar el diagnóstico microbiológico tanto para dirigir el tratamiento como para el diagnóstico nosológico[6,7].

Diagnóstico diferencial de la neumonía en inmunodeprimidos

En estos pacientes y, según la causa de la inmunodepresión, hasta un 25 a 50% de los infiltrados pulmonares no son de causa infecciosa[23,25]. En la tabla 6 se enumeran algunos de los diagnósticos diferenciales más frecuentes. Algunas entidades son específicas de una patología, como el rechazo pulmonar del trasplante de pulmón, la enfermedad injerto contra huésped, la hemorragia alveolar o la neumonía idiopática del trasplante de médula ósea o la leucostasis y la infiltración pulmonar leucémica de las leucemias[23]. Las causas infecciosas de los infiltrados abarcan un espectro muy amplio, que condiciona un tratamiento empírico diferente y una búsqueda etiológica más agresiva[23,25,27].

Neumonías de lenta resolución, neumonías crónicas y neumonías recurrentes

Es imprescindible un seguimiento estrecho de la neumonía hasta la curación, aún más

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 24

si el diagnóstico fue sindrómico, que permita nueva evaluación diagnóstica y terapéutica en caso de mala evolución. La fiebre suele mejorar en 2-4 días[3,18,55], la leucocitosis y otros reactantes de fase aguda revierten a partir del tercer o cuarto día[3,55] pero la resolución radiológica es más lenta; a las dos semanas se ha normalizado en un 50-60% y a las ocho semanas en el 85-90%[1,3,18,39,55]. Una alteración radiológica persistente debe hacer sospechar patología subyacente estructural, como neoplasias obstructivas o bronquiectasias.

Se considera mala evolución la persistencia o progresión de las manifestaciones clínicas, radiológicas o biológicas secundarias a la neumonía[3,18,55,56] e identifica a un grupo de mayor mortalidad[55-57]. La causa más frecuente es infecciosa, bien persistencia del patógeno inicial bien neumonía nosocomial sobre impuesta, aunque deben valorarse causas no infecciosas[40,55,56]. Hay numerosos factores asociados a mala evolución[1-3,6,18,30,39,55,57]: la mayor edad del paciente, la comorbilidad severa o la mayor gravedad de la neumonía: mayor puntuación de Fine, mayor extensión radiológica, derrame pleural o cavitación, bacteriemia y ciertas etiologías (*S. aureus, P. aeruginosa, L. pneumophila* o BGN). También el retraso en el inicio del tratamiento o el tratamiento ineficaz. Y, por supuesto, que no se trate de una neumonía.

Neumonía crónica es la que presenta un infiltrado persistente junto a sintomatología persistente o progresiva más de un mes[40,58]. Cuando la causa es bacteriana, los gérmenes más frecuentes son *H. influenzae* (46%), *Streptococcus* alfa-hemolítico (22%), *P. aeruginosa* (10%), *S. aureus* (9%) y es menos frecuente el *S. pneumoniae* (4%)[40,58]. Es frecuente la patología pulmonar subyacente, sobre todo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias y otras alteraciones estructurales broncopulmonares[58]. También cursan así infecciones por micobacterias, hongos (*Aspergillus* o, en áreas endémicas, *Coccidioides*, *Blastomyces* o histoplasma) o por gérmenes como *Nocardia, Actinomyces, Rhodococcus* equi o anaerobios[58], y muchas de las entidades no infecciosas descritas antes (Tabla 6). La fibrobroncoscopia es muy rentable para descartar factores subyacentes y otras etiologías, infecciosas o no[40,58]. Neumonía recurrente es cuando reaparece tras una resolución completa del episodio previo[5,58]. Cuando la causa es infecciosa suele haber una causa subyacente, como bronquitis crónica, bronquiectasias, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, etilismo crónico, insuficiencia renal, sinusitis crónica, neoplasia maligna, alteraciones de la conciencia o de la deglución o inmunosupresión[5]. La recurrencia en una misma localización apoya la existencia de lesiones en los bronquios que drenan esa zona. Los infiltrados recurrentes, sobre todo si no hay causa predisponente de neumonía, pueden deberse a patología inflamatoria no infecciosa, como infiltrados pulmonares eosinófilos, neumonía organizada criptogenética o alveolitis alérgica extrínseca.

BIBLIOGRAFÍA

1. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56 (Suppl 4): 1-64.
2. Álvarez Rocha L, Alós JI, Blanquer J, Álvarez Lerma F, Garau J, Guerrero A, et al. Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital. Medicina Intensiva 2005; 29: 21-62.
3. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2001; 163: 1730-54.
4. Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. Chest 2004; 125: 2140-5.
5. General features of pulmonary infection. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, eds. Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p. 697-733.
6. Niederman MS, Craven DE. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired,

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 25

Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2005; 171: 388-416.

7. Jorda MR, Torres MA, Ariza Cardenal FJ, Álvarez LF, Barcenilla GF, et al. Recoendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial grave. Archivos de Bronconeumología 2004; 40: 518-33.
8. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Archives of Internal Medicine 2002; 162: 1059-64.
9. Koivula I, Sten M, Makela PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. Archives of Internal Medicine 1999; 159: 1550-5.
10. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. New England Journal of Medicine 2002; 346: 429-37.
11. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-Acquired Pneumonia. Chest 1996; 110: 343-50.
12. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Annals of Internal Medicine 2003; 138: 109-18.
13. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. Archives of Internal Medicine 1999; 159: 970-80.
14. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
15. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? Archives of Internal Medicine 1999; 159: 1082-7.
16. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. American Journal of Medicine 2004; 117: 305-11.
17. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Läbde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired-pneumonia. Clin Infect Dis 1998; 27: 358-63.
18. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File-Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.
19. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Archives of Internal Medicine 2004; 164:637-44.
20. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the management and risk stratification of community-acquired pneumonia in adults in the emergency department. Annals of Emergency Medicine 2001; 38: 107-13.
21. Mandell L, Bartlett JG, Dowell SF, File-Jr TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in immunocompetente adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405-33.
22. Johnson JL, Hirsch CS. Aspiration pneumonia. Recognizing and managing a potentially growing disorder. Postgraduate Medicine 105; 113: 99-102.
23. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. Chest 2004; 125: 260-71.
24. Aguado García JM. Infecciones en inmunodeprimidos. En: López Encuentra A, Martín Escribano P, eds. Neumología en Atención Primaria. Madrid: Grupo Aula Médica, 1999. p. 367-80.
25. Peckham D, Elliott MW. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. Thorax 2002; 57 (Suppl 2): II3-II7.
26. Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Pacífico AD, Rubenfeld GD, Polissar NL, et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. Journal of Infectious Diseases 2001; 184: 268-77.
27. Cebular S, Lee S, Tolaney P, Lutwick L. Community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. Opportunistic infections to consider in differential diagnosis. Postgraduate Medicine 2003; 113: 65-6.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 26

28. Dorca J, Bello S, Blanquer J, de Celis R, Molinos L, Torres A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. SEPAR. Arch Bronconeumol 1997; 33: 240-6.
29. File TM, Jr, Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. Chest 2004; 125: 1888-901.
30. Grupo estudio neumonía adquirida en la comunidad. Área TIR. SEPAR. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Archivos de Bronconeumología 2005; 41: 272-89.
31. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz-González A, García M, Manonelles A, et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. Archives of Internal Medicine 2001; 161: 1866-72.
32. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.
33. Marras TK, Gutiérrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. Chest 2000; 118: 1339-43.
34. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58: 377-82.
35. Conte HA, Chen YT, Mehal W, Scinto JD, Quagliarello VJ. A prognostic rule for elderly patients admitted with community-acquired pneumonia. American Journal of Medicine 1999; 106: 20-8.
36. Marras TK, Nopmaneejumruslers C, Chan CK. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis. American Journal of Medicine 2004; 116: 385-93.
37. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine 2001; 161: 722-7.
38. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Annals of Internal Medicine 2001; 135: 847-57.
39. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. Medical Clinics of North America 2001; 85: 1511-30.
40. Roig Cutillas J, Mertínez Benazet J, Domingo Ribas CH. Concepto y diagnóstico diferencial de la neumonía. Arch Bronconeumol 1998; 34 (Suppl 2): 3-10.
41. Lynch JP, Sitrin RG. Noninfectious mimics of community-acquired pneumonia. Semin Respir Infect 1993; 8: 14-45.
42. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2003; 168: 1277-92.
43. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Archives of Internal Medicine 2001; 161: 158-64.
44. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2000; 162: 571-7.
45. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. Journal of Allergy & Clinical Immunology 2001; 108: 661-70.
46. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2003; 168: 952-8.
47. Allen JN, Davis W. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1423-38.
48. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiological and pathologic manifestations. Radiographics 2000; 20: 1245-59.
49. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2002; 166: 1235-9.
50. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. American Journal of Medicine 2004; 117: 39-50.
51. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet 2003; 361: 587-94.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 27

52. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. Thorax 2000; 55: 502-10.

53. Sánchez-Porro VP, Posada dlP, de Andrés CP, Giménez RO, Abaitua BI. Toxic oil syndrome: survival in the whole cohort between 1981 and 1995. Journal of Clinical Epidemiology 2003; 56: 701-8.

54. Silver RM. Pathophysiology of the eosinophilia-myalgia syndrome. Journal of Rheumatology 1996; 46 (Suppl): 26-36.

55. Torres A, Menéndez R. Neumonía que no responde y neumonía progresiva. Arch Bronconeumol 2004; 40 (Suppl 3): 36-42.

56. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2000; 162:154-60.

57. Roson B, Carratala J, Fernández-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Archives of Internal Medicine 2004; 164: 502-8.

58. Kirtland SH. Chronic pneumonias. Semin Respir Infect 1998; 13: 54-67.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LAS NEUMONÍAS: TÉCNICAS NO INVASIVAS. TÉCNICAS INVASIVAS

Felipe Rodríguez de Castro, Jordi Solé Violán, Gabriel Julià Serdà

RESUMEN

Desde un punto de vista clínico es difícil establecer con seguridad en el diagnóstico de neumonía y no hay una combinación de datos de la anamnesis o hallazgos semiológicos que permitan confirmar su presencia con suficiente fiabilidad. La radiografía de tórax es la referencia básica para el diagnóstico de una neumonía y, en la práctica, toda condensación radiológica acompañada de fiebre de menos de una semana de evolución debe considerarse y tratarse como tal mientras no se demuestre lo contrario. Para seleccionar adecuadamente un antimicrobiano se requiere la identificación del patógeno responsable del cuadro o una presunción de los que más probablemente son los causantes de la infección según un contexto clínico y epidemiológico determinado. Ningún patrón clínico o radiológico es lo suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico. Actualmente se dispone de un considerable número de técnicas diagnósticas que pueden ser útiles para establecer la etiología de la neumonía. Su utilización dependerá de la gravedad del cuadro, de su evolución y de la respuesta al tratamiento, del grado de inmunocompetencia y de otras circunstancias ambientales o específicas de cada paciente. No hay una única prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos potencialmente implicados en una neumonía y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones. Además, aun utilizando una amplia batería de pruebas de diagnóstico microbiológico, el agente responsable no se puede determinar en una proporción importante de los casos y, cuando se identifica, la estrategia antibiótica empírica se modifica sólo en un reducido número de pacientes.

DIAGNÓSTICO DE LA EXISTENCIA DE NEUMONÍA

Manifestaciones clínicas

El número limitado de síntomas y signos producidos por las afecciones pulmonares y la variabilidad interobservador en su percepción[1] condicionan un gran solapamiento en las manifestaciones clínicas de las enfermedades respiratorias. Es, por ello, difícil establecer, con razonable seguridad, la existencia de una neumonía desde el punto de vista clínico y distinguirla de otras causas de síntomas respiratorios, especialmente cuando la infección coexiste con enfermedades cardiopulmonares subyacentes. Clínicamente la neumonía se caracteriza por la presencia de fiebre, afectación del estado general y cualquier combinación de síntomas atribuibles al aparato respiratorio, tales como tos, expectoración, disnea y dolor torácico. Sin embargo, la forma de presentación varía considerablemente de unos pacientes a otros. En general, los ancianos suelen tener un cuadro clínico menos florido y de comienzo más insidioso que los pacientes más jóvenes, lo que no debe interpretarse como expresión de una menor gravedad del proceso. No es infrecuente que en estos enfermos los síntomas iniciales sean una disminución del nivel de conciencia, la aparición de incontinencia urinaria o de taquipnea, las caídas, la descompensación de

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 30

una enfermedad crónica o el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva, incluso sin fiebre[2-4].

En la exploración física, los hallazgos que más frecuentemente se recogen son: taquipnea, taquicardia e hipertermia. Aunque la auscultación pulmonar es habitualmente anómala, los signos específicos de consolidación pulmonar –como matidez a la percusión, soplo tubárico o egofonía–, están ausentes en dos tercios de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que precisan ingreso hospitalario, y en la gran mayoría de los cuadros más leves[2]. Si bien la ausencia total de anomalías en la exploración física –incluida la fiebre, taquipnea, taquicardia y las alteraciones auscultatorias– reduce la probabilidad de que exista una neumonía a menos del 1%, no hay una combinación de datos de la anamnesis o hallazgos semiológicos que permita confirmar la presencia de neumonía con suficiente fiabilidad[5] y, para establecer este diagnóstico inicial, se requiere la existencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax[6-8].

Técnicas de imagen

Radiografía simple de tórax

Para la mayoría de los clínicos, la radiografía de tórax continúa siendo la referencia básica para el diagnóstico de una neumonía. Sin embargo, su fiabilidad está limitada por diversos factores. Por un lado, hay zonas de difícil visualización, como los segmentos apicales inferiores y los lóbulos superiores[9]; por otro lado, existe una significativa variabilidad interpretativa entre distintos observadores[10]. Además, en los pacientes que tienen una distorsión o destrucción del parénquima pulmonar, como ocurre en el enfisema o en presencia de bronquiectasias[11], la apariencia radiológica de la neumonía puede ser completamente atípica y sólo la comparación con estudios previos puede dar la clave para establecer el diagnóstico. La neutropenia retrasa la aparición del infiltrado radiológico, que puede hacerse evidente sólo cuando se recupera la cifra de neutrófilos[12]. También se ha sugerido que la deshidratación disminuye la sensibilidad de la radiografía en el diagnóstico de la neumonía, aunque los resultados en este sentido no son concluyentes[13].

Tradicionalmente, las neumonías se han catalogado, desde el punto de vista radiológico, en lobulares, intersticiales o bronconeumonías. No obstante, esta clasificación morfológica es de escaso valor dado que estos patrones radiológicos no permiten establecer la etiología con razonable seguridad, ni siquiera por grandes grupos de patógenos (bacteriana o no bacteriana)[14]. Lo que sí va a poder determinar la radiografía de tórax es la extensión de la afectación, su evolución, la existencia de derrame pleural o de una cavitación y, a veces, la presencia de procesos no infecciosos que pueden simular clínicamente una neumonía.

Tomografía computarizada de tórax

En los pacientes con diagnóstico clínico de neumonía y radiografía de tórax normal se pueden observar infiltrados alveolares en la tomografía computarizada (TC) torácica y manifestaciones histopatológicas características de neumonía (Fig. 1). Syrjälä et al.[9] compararon la sensibilidad diagnóstica de la radiografía de tórax y la TC y demostraron que esta última identificaba un tercio adicional de casos de neumonía en comparación con la primera. Otros estudios posteriores de base poblacional han confirmado estos hallazgos[15]. Estas observaciones, de relevancia clínica incierta, cuestionan la validez de la radiografía de tórax como la prueba diagnóstica final para establecer la presencia o ausencia de neumonía en pacientes con síntomas respiratorios agudos, y sugieren que la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía simple sólo es un marcador de gravedad del proceso y reflejo de la intensidad de la respuesta inflamatoria. No obstante, desde un punto de vista práctico, el papel de la TC en el abordaje diagnóstico habitual de la neumonía es muy limitado, aunque algunos autores han sugerido que puede mostrar patrones radiológicos que permiten

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 31

FIGURA 1. Infiltrado alveolar con broncograma aéreo.

la diferenciación entre procesos infecciosos y no infecciosos[16].

EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL

Determinaciones analíticas

Además de la radiografía simple de tórax, otras exploraciones complementarias son útiles para establecer la gravedad del cuadro y su impacto sobre enfermedades preexistentes, identificar complicaciones y monitorizar la evolución del proceso[6].

Una leucocitosis (> 30 x 10^9/L) o una leucopenia (< 4 x 10^9/L) significativa indica una mayor gravedad. Del mismo modo, una alteración de la bioquímica hepática, de los electrólitos o de la función renal, o una hiperglucemia secundaria a diabetes mellitus, influye negativamente en la evolución del cuadro. Una relación PaO_2/FiO_2 inferior a 250 o una hipercapnia también refleja una enfermedad más grave y un peor pronóstico. La proteína C reactiva puede ser útil para distinguir una neumonía de otros cuadros respiratorios agudos[17] y su determinación seriada permitiría monitorizar la respuesta al tratamiento[18]. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado asociación entre los niveles de proteína C reactiva y la gravedad o la etiología de la neumonía[19] y, en la actualidad, no hay un claro consenso respecto a la utilidad de su determinación. Recientemente, se ha sugerido que la procalcitonina mejora la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sepsis de origen bacteriano, es de mayor utilidad que la proteína C reactiva en la discriminación de las infecciones víricas y bacterianas y en la distinción de cuadros inflamatorios de origen no infeccioso, y tiene valor pronóstico[20,21].

En general, si el paciente presenta un cuadro leve que va a ser manejado de forma ambulatoria, no se precisará ninguna exploración complementaria.

Orientación sindrómica

En la práctica, toda condensación radiológica acompañada de fiebre de menos de una semana de evolución debe considerarse y tratarse como una neumonía mientras no se demuestre lo contrario. Pero, para seleccionar adecuadamente un antimicrobiano, se requiere la identificación del patógeno responsable del cuadro o, al menos, una presunción de los que más probablemente son los causantes de la infección según un contexto clínico y epidemiológico determinado. Habitualmente, los médicos atribuyen unas determinadas características clínicas y radiológicas a un agente etiológico específico. Desde este punto de vista, las NAC se han dividido clásicamente en dos grandes patrones sindrómicos: típicos y atípicos.

Los primeros, generalmente producidos por el neumococo, suelen comenzar de forma súbita, con escalofríos, fiebre elevada y afectación del estado general. En las siguientes horas aparece la tos con expectoración purulenta y dolor pleurítico en punta de costado. En la auscultación pulmonar es más probable encontrar estertores crepitantes, disminución del murmullo vesicular y soplo tubárico y, en el hemograma suele observarse leucocitosis con desviación a la izquierda. La radiografía de tórax muestra una condensación alveolar que habitualmente afecta a uno o más lóbulos (Fig. 2). Por el contrario, la neumonía producida por microorganismos atípicos, cuyo prototipo es *Mycoplasma pneumoniae*, suele comenzar de forma más progresiva, con predominio de los síntomas generales sobre los

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 32

FIGURA 2. Neumonía por neumococo en língula.

FIGURA 3. Neumonía vírica.

respiratorios, fiebre menos elevada y tos intensa pero escasamente productiva. Las manifestaciones extrapulmonares –cutáneas, neurológicas, hepáticas, cardíacas y renales– son más frecuentes y la auscultación pulmonar suele ser poco expresiva, lo que contrasta con unas alteraciones radiológicas evidentes. Éstas suelen consistir en infiltrados intersticiales, mal definidos, de predominios basal e hiliar y con aspecto de vidrio deslustrado (Fig. 3). En estos casos, el número de leucocitos es normal o está ligeramente aumentado.

El problema fundamental que presenta esta clasificación es que no tiene en cuenta que la expresión clínica de una neumonía es el resultado de una compleja interacción entre el huésped y el patógeno causal, y que esta interacción puede ser muy variable de unos individuos a otros. Por consiguiente, si bien es cierto que, en ocasiones, algunos datos clínicos y radiológicos pueden ayudar a identificar pacientes con una mayor probabilidad de infección por ciertos microorganismos (Tabla 1), ningún patrón clínico o radiológico es suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico, particularmente en pacientes ancianos o con alguna enfermedad de base[22-24].

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Aunque es posible que la identificación del agente microbiológico responsable no mejore su pronóstico, establecer la etiología de la neumonía tiene indudables ventajas. Por un lado, permite el conocimiento de la epidemiología local y la posibilidad de detectar bacterias multirresistentes, raras o de importancia epidemiológica; por otro, posibilita el tratamiento antimicrobiano dirigido, restringiendo su espectro de actividad y limitando su toxicidad, su coste y el desarrollo de resistencias por presión selectiva. Además, conocer la etiología de la neumonía ayuda a determinar la duración del tratamiento y la evaluación de fracasos terapéuticos[25].

Actualmente se dispone de un considerable número de técnicas diagnósticas que pueden ser útiles para establecer la etiología de la neumonía. Su utilización dependerá fundamentalmente de la gravedad del cuadro[26,27] –se utilizarán más técnicas diagnósticas cuanto más graves sean las neumonías y pocas o ninguna en las NAC leves, en las que el pronóstico es bueno y el número de patógenos potenciales, limitado–[6-8], de su evolución y de la respuesta al tratamiento[28], del grado de inmunocompetencia y de otras circunstancias ambientales o específicas de cada paciente (Tabla 2). No hay una única prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos potencialmente implicados en una neumonía y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones. Además, aun utilizando una

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 33

TABLA 1. **Características clínicas y epidemiológicas asociadas a patógenos respiratorios**

Patógeno	*Características clínicas*
*Streptococcus pneumoniae**	Ancianos Residencia en asilos y prisiones Alcoholismo EPOC/fumador Gripe previa Antibioticoterapia reciente
Mycoplasma pneumoniae	Jóvenes Poblaciones cerradas Brotes epidémicos cíclicos
Chlamydophila pneumoniae	Residencia en asilos Mayor duración de los síntomas
Legionella pneumophila	Ancianos Fumadores Exposición a aire acondicionado Estancias en hoteles u hospitales Brotes epidémicos Evidencia de afectación multisistémica Bradicardia relativa Síntomas neurológicos Diarrea Tratamiento esteroideo
Coxiella burnetii	Contacto con animales Zonas endémicas Cefalea
Haemophilus influenzae	Residencia en asilos EPOC/fumador Gripe reciente
Staphylococcus aureus	Defectos pulmonares estructurales † Residencia en asilos Gripe reciente Adicción a drogas por vía parenteral
Pseudomonas aeruginosa	Residencias en asilos Defectos pulmonares estructurales † Malnutrición Antibioticoterapia previa ‡ Tratamiento esteroideo §
Gram negativos entéricos	Residencia en asilos Comorbilidades múltiples Antibioticoterapia previa

.../...

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 34

TABLA 1. **Características clínicas y epidemiológicas asociadas a patógenos respiratorios** (continuación)

Anaerobios	Residencia en asilos
	Alcoholismo
	Adicción a drogas por vía parenteral
	Boca séptica
	Esputo pútrido
	Aspiración
	Obstrucción endobronquial

*Los factores asociados a una mayor probabilidad de neumococo resistente a betalactámicos son: pacientes mayores de 65 años, alcohólicos, inmunodeprimidos, con múltiples comorbilidades asociadas, en contacto con niños en guarderías, o que han recibido tratamiento con betalactámicos en los últimos tres meses; † Bronquiectasias; ‡ De amplio espectro y durante más de siete días en el último mes; § U otros tratamientos asociados a disfunción neutrofílica.

amplia batería de pruebas de diagnóstico microbiológico, el agente responsable de la infección no se puede determinar en una proporción importante de los casos y, cuando se identifica, la estrategia antibiótica empírica inicial se modifica sólo en un número pequeño de los pacientes.

Técnicas no invasivas

Tinción de Gram del esputo

Es la única técnica fácilmente accesible a todos los laboratorios que puede proporcionar una identificación tentativa rápida del patógeno responsable de la NAC y ser de ayuda en la elección del tratamiento empírico inicial[29, 30]. Sin embargo, no está exenta de problemas, el principal de los cuales es el de establecer con qué exactitud el esputo es un fiel representante de las secreciones del tracto respiratorio inferior, es decir, que no está contaminado por patógenos que colonizan la orofaringe y que también son potenciales agentes etiológicos de la neumonía, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. En general, sólo alrededor de un tercio de las muestras de esputo pueden considerarse aceptables (no contaminadas), sin que esta proporción varíe en relación con la gravedad de la neumonía[31]. Para obtener una información útil de la tinción de Gram del esputo se requiere prestar una cuidadosa atención a la recogida de la muestra, rapidez en su procesamiento, esmero en su preparación y pericia en su interpretación, para todo lo cual es necesario un personal experimentado[32]. Además, ciertos morfotipos, como *H. influenzae*, son difíciles de identificar en la tinción de Gram que tampoco es capaz de detectar algunos patógenos frecuentes en la NAC, como *M. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella* spp., *Coxiella burnetii* o virus respiratorios. Por todas estas circunstancias, la sensibilidad y la especificidad de esta técnica presentan una gran variabilidad en las series publicadas[33].

Cultivo de esputo

Plantea problemas semejantes a los mencionados para la tinción de Gram. En un tercio de los casos, los pacientes son incapaces de expectorar y frecuentemente el espécimen recogido no es representativo del tracto respiratorio inferior. Por otra parte, cerca de la mitad de los pacientes con neumonía ha recibido tratamiento antimicrobiano antes de obtener un espécimen de esputo, lo que puede alterar considerablemente el resultado. Es posible aislar patógenos atípicos y virus en secreciones respiratorias pero se precisan técnicas especiales no disponibles de forma generalizada. La

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 35

TABLA 2. **Recomendación de empleo de procedimientos diagnósticos en la neumonía según la gravedad del cuadro**

	Gravedad del cuadro		
	Ambulatorio	*Hospitalizado*	*UCI*
Gram y cultivo de esputo*		■	■
Hemocultivos		■	■
Toracocentesis**	■	■	■
Antigenuria neumococo		■	■
Antigenuria *Legionella*†		□	■
Serología‡	□	□	□
Técnicas invasivas§			■

Las celdas blancas señalan una indicación no establecida o recomendada sólo para casos seleccionados.

*En pacientes graves el cultivo de esputo debe incluir medios para *Legionella*.

**La toracocentesis debe practicarse siempre que exista derrame pleural significativo.

†Se recomienda su utilización en los episodios de neumonía grave; cuando ha fracasado el tratamiento con betalactámicos; en pacientes hospitalizados sin orientación diagnóstica inicial tras la tinción de Gram de esputo y/o antigenuria de neumococo; cuando exista alta sospecha clínica; y en brotes comunitarios.

‡Puede ser de interés en casos comunitarios y hospitalizados que no respondan a betalactámicos o con un riesgo epidemiológico especial o de interés para la salud pública.

§También deben emplearse en neumonía que no responde al tratamiento.

rentabilidad diagnóstica puede mejorar si en el análisis se considera el cuadro clínico del paciente, los resultados obtenidos en la tinción de Gram, si el esputo se lava con suero salino antes de su cultivo y si se emplean técnicas cuantitativas[25]. El cultivo de algunos patógenos, como *Legionella* spp o *Mycobacterium tuberculosis*, es 100% específico pero requiere medios especiales y varios días para proporcionar resultados. No obstante, el cultivo de esputo en medio adecuado para *Legionella* spp. (BCYE-alfa) es recomendable en brotes epidémicos, independientemente del resultado obtenido con otras técnicas de diagnóstico rápido[8], porque permite la identificación y comparación fenotípica y genotípica de cepas clínicas y ambientales. El esputo inducido puede ser útil en algunos casos[34], especialmente cuando se sospeche la presencia de *M. tuberculosis* o *Pneumocystis jiroveci*[7]. Como recomendación general, se deben remitir muestras de esputo, para su cultivo y antibiograma, de todos los pacientes hospitalizados con neumonía que sean capaces de expectorar y no hayan recibido tratamiento antimicrobiano previo[6-8], en especial si se sospecha la presencia de un microorganismo resistente o inhabitual. No obstante, el impacto del estudio microbiológico del esputo en el tratamiento de la neumonía probablemente es muy limitado[30].

Hemocultivos

La sensibilidad de los hemocultivos en pacientes con neumonía depende en gran medida de la gravedad del cuadro[35,36] y del tratamiento antibiótico previo recibido[37]. A diferencia del esputo, los hemocultivos pueden ser útiles para el aislamiento de patógenos aerobios y anaerobios, aunque más de la mitad de los cultivos positivos corresponden

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 36

a neumococos. No obstante, incluso en la neumonía de esta etiología, sólo la cuarta parte de los casos, a lo sumo, se asocia a bacteriemia[38]. Los hemocultivos positivos, además de identificar el agente causal con muy alta especificidad, tienen un valor pronóstico.

La práctica de hemocultivos en la NAC tributaria de tratamiento ambulatorio no está justificada por su escasa rentabilidad[35], y su relación coste-eficacia en las neumonías que ingresan en el hospital es cuestionable[39,40]. Actualmente se recomienda la extracción de dos hemocultivos seriados en los casos graves[6-8,36]. Recientemente, y con objeto de racionalizar su empleo en la NAC, se ha propuesto la obtención de hemocultivos en función del riesgo de bacteriemia del paciente. Éste será bajo y, por tanto, no será preciso la extracción de hemocultivos, en pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico durante la semana previa, y no tengan hepatopatía asociada, presión arterial sistólica < 90 mm Hg, temperatura $< 35°$ C o $\geq 40°$ C, frecuencia cardiaca ≥ 125 lpm, BUN ≥ 30 mg/dl, sodio < 130 mmol/L, ni recuento leucocitario inferior a 5.000/mm^3 o superior a 20.000/mm^3. Si el paciente no ha recibido antimicrobianos o presenta alguno de los signos o datos de laboratorio señalados, el riesgo de bacteriemia es moderado y bastaría con la obtención de una muestra de hemocultivo. En el caso de que el paciente no haya recibido tratamiento antibiótico y, además, presente uno o más de los datos señalados, su riesgo de bacteriemia es alto y será precisa la extracción de dos hemocultivos[41].

Estudio del líquido pleural

La toracocentesis está indicada en todos los pacientes con neumonía y derrame pleural significativo, independientemente de la gravedad del cuadro clínico. La presencia de empiema inadvertido es uno de los factores asociados a fallo terapéutico en las primeras 48-72 horas del ingreso hospitalario[42]. La tinción de Gram y el cultivo del líquido pleural (para bacterias aerobias, anaerobias y *Legionella*) tienen una sensibilidad muy baja pero es altamente específico. Además, se pueden emplear distintas técnicas inmunológicas para la detección de antígenos bacterianos, especialmente del neumococo, en el líquido pleural, lo que puede proporcionar algunos diagnósticos adicionales a los obtenidos por métodos rutinarios. También se deben realizar otras determinaciones como glucosa, LDH, proteínas totales y pH que, previa comparación con los niveles séricos obtenidos simultáneamente, permitirán detectar la presencia de complicaciones.

Detección de antígenos microbianos

Se pueden emplear diversas técnicas microbiológicas para detectar la presencia de ciertos patógenos mediante la identificación de alguno de sus componentes en distintas muestras biológicas, fundamentalmente esputo, suero, orina y, como ya se ha mencionado, en líquido pleural. Los tests más frecuentemente utilizados permiten la detección de *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* y virus respiratorios.

Detección de antígenos en muestras respiratorias

La inmunofluorescencia directa (IFD) frente a *Legionella* en esputo o en otras muestras respiratorias permite, en manos expertas y con equipos adecuados, la visualización directa del patógeno en pocas horas y con una especificidad del 100%[25]. Sin embargo, su sensibilidad oscila entre un 30 y un 70% ya que para ser positiva, necesita un inóculo elevado y, por tanto, sólo suele ser útil en neumonías graves[43]. Emplea anticuerpos serotipo-específicos, por lo que su rentabilidad también dependerá de la especie de *Legionella* de la que se trate y de los serotipos que se empleen.

Recientemente se han desarrollado técnicas de IFD para detectar células infectadas por *C. pneumoniae* en muestras respiratorias (esputo, aspirado o lavado nasal, o exudado nasofaríngeo), utilizando anticuerpos monoclonales específicos de género y especie[44]. Estas técnicas han mostrado una alta sensibilidad

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 37

pero baja especificidad (54-77%), por lo que se valora su potencial aplicación como método de cribado[45]. El antígeno puede persistir durante meses tras la infección aguda, lo que dificulta notablemente la interpretación de los resultados.

Para la detección de antígenos virales (influenza, parainfluenza, adenovirus y virus respiratorio sincitial) se han desarrollado técnicas de IFD, enzimoinmunoanálisis (EIA) o inmunocromatografía (ICT), con las que se observa una gran sensibilidad en el aspirado nasofaríngeo. Estas dos últimas técnicas son las más utilizadas, su ejecución es fácil y rápida y su sensibilidad oscila entre un 70 y un 90%[46,47]. Dada la cada vez más reconocida importancia de los virus como agentes etiológicos de la neumonía[48] y el desarrollo de nuevos fármacos antivirales, se ha recomendado la realización de estas técnicas diagnósticas en casos de neumonías graves[6,8].

Detección de antígenos en orina

Desde 1917 en que fue realizada por primera vez[49], se han desarrollado diferentes técnicas de aglutinación de látex, contrainmunoelectroforesis (CIF) y EIA para la detección de antígeno neumocócico, con resultados variables[50]. Recientemente se ha comercializado un nuevo método de ICT de membrana que, en sólo 15 minutos y de forma sencilla, permite la detección en orina del polisacárido C de la pared del neumococo (específico de especie)[51]. Esta prueba tiene una gran especificidad (97-100%)[52-55], pero su sensibilidad no está plenamente establecida, oscilando entre un 57 y un 87%, aunque es algo mayor en enfermedad invasiva[52,54]. La determinación del antígeno en orinas concentradas aumenta su sensibilidad, si bien este punto es controvertido[54] y parece que la moderada pérdida de sensibilidad al usar orina directa (66%) se puede compensar por la mayor simplicidad y rapidez de la técnica, que mantiene una especificidad prácticamente del 100%[56]. Los inconvenientes fundamentales de esta prueba diagnóstica son la posibilidad de detectar antígenos durante varias semanas después del episodio (73% a la semana)[52,55], el retraso de hasta una semana en la aparición de los antígenos en algunos casos y la descripción de falsos positivos en niños menores de cinco años, –portadores frecuentes de neumococos en la nasofaringe[57]–; en broncópatas crónicos colonizados[58], en sujetos infectados por otros estreptococos, e incluso tras la vacunación antineumocócica[59]. La recomendación actual es que se realice la determinación de antígeno neumocócico en orinas no concentradas, al menos, en los pacientes con neumonía que ingresa en el hospital y, preferiblemente, junto con la tinción de Gram de esputo[60].

Aproximadamente el 80% de los pacientes con infección por *L. pneumophila* excreta antígeno por la orina en algún momento evolutivo de la enfermedad. La primera prueba de detección de antígeno urinario fue descrita en 1979[61]. Desde entonces, numerosos autores han confirmado su utilidad para el diagnóstico de la neumonía por este patógeno[62]. Los antígenos detectados son el lipopolisacárido y un epítopo común del lipopolisacárido de *L. pneumophil*a serogrupo 1. Las especies no pneumophila tienen un patrón característico de lipopolisacárido que no es revelado por las técnicas diagnósticas habituales que detectan, fundamentalmente, el serogrupo 1 de *L. pneumophila*. Aunque éste es el más frecuente, existen otros serogrupos y especies capaces de ocasionar neumonía[63], lo que afecta a la rentabilidad de estas pruebas diagnósticas. Hasta ahora, las nuevas pruebas para detectar otras especies y serogrupos no han obtenido el éxito esperado. Inicialmente se emplearon técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) y EIA que no estaban al alcance de la mayoría de los laboratorios de microbiología. Sin embargo, en la actualidad, se han comercializado diversos métodos, incluyendo una ICT, similar a la del neumococo, que requiere menos equipamiento que los EIA y que se realiza de una forma sencilla y rápi-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 38

da (15 minutos)[64]. Todos estos métodos diagnósticos tienen una gran especificidad (98-100%), aunque con sensibilidad variable (50-90%)[62], que depende fundamentalmente de las características clínicas del paciente; del momento en que se realiza la determinación; de la utilización o no de orina concentrada, en el caso de la técnica de ICT; y de la prevalencia de *L. pneumophila* serogrupo 1. El antígeno urinario aparece muy temprano en el curso de la enfermedad, pero puede persistir varias semanas –sobre todo en pacientes inmunodeprimidos–, e incluso ser detectable hasta un año después de la infección[65]. También se ha publicado reactividad cruzada con otras bacterias que provocan infección bronquial en pacientes con bronquitis crónica[66]. Actualmente, la detección de antígeno de *Legionella* en orina mediante ICT se ha convertido en el método de referencia para el diagnóstico precoz de la legionelosis, siendo fundamental, en este caso, la concentración y el tratamiento térmico de la orina para obtener una sensibilidad adecuada, a pesar de las 2-3 horas que puede requerir este proceso. Se recomienda su utilización en los episodios de neumonía grave; cuando ha fracasado el tratamiento con betalactámicos; en pacientes hospitalizados sin orientación diagnóstica inicial tras la tinción de Gram de esputo y/o antigenuria de neumococo; y en todos los casos de NAC que coincidan con la sospecha de un brote comunitario epidémico de legionelosis. En cualquier caso, el cultivo sigue siendo necesario para el diagnóstico de otros serogrupos de *L. pneumophila* y de otras especies de *Legionella*, así como para su tipificación molecular, imprescindible en la investigación de brotes epidémicos[8].

Estudios serológicos

La medición serológica de una respuesta de anticuerpos específica tiene interés porque puede identificar patógenos que a menudo son difíciles de aislar en cultivos rutinarios, como los virus, *M. pneumoniae, C. pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii*, y *L. pneumophila*. Sin embargo, en la práctica clínica, los tests serológicos tienen un valor limitado porque para poder incriminar a un microorganismo como el agente etiológico de la neumonía, se requiere un incremento de al menos cuatro veces de los títulos de anticuerpos específicos entre la fase aguda y la convaleciente (a las 4-9 semanas) de la enfermedad[7,67]. A pesar de todo, el comienzo insidioso y la lenta progresión de los síntomas en muchas neumonías con estas etiologías, permite la detección de un título elevado de anticuerpos en el momento del ingreso o a los pocos días del mismo[8]. En ocasiones, un título elevado de anticuerpos IgM específicos en presencia de enfermedad neumónica aguda puede tener utilidad diagnóstica, como sucede en el caso de *M. pneumoniae*. Lamentablemente, esta respuesta IgM se produce fundamentalmente en la primoinfección, por lo que es de escasa utilidad en las reinfecciones de la población adulta. Además, es necesario interpretar con cierta cautela este test por la persistencia de la IgM en el suero hasta seis meses tras la primoinfección[67]. La técnica clásicamente utilizada para el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* es la fijación de complemento. El título de anticuerpos IgG empieza a incrementarse en la primera semana de la infección, su pico se alcanza en 3-4 semanas y, posteriormente, permanece estable durante varios meses antes de comenzar gradualmente a declinar hasta ser indetectable a los 2-3 años. Las crioaglutininas pueden estar elevadas en diversas infecciones, pero títulos iguales o superiores a 1:64 también son altamente sugestivos de infección por *M. pneumoniae*, lo que se puede observar en un 50-60% de los pacientes con neumonía por este microorganismo[67]. Recientemente se han desarrollado técnicas de EIA para la determinación rápida de IgA, que permiten detectar niveles bajos de anticuerpos en la primera semana[68].

La microinmunofluorescencia (MIF) es la prueba serológica de elección para el diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*. La mayoría de las infecciones en el adulto son reinfec-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 39

ciones, lo que genera una respuesta débil o ausente de anticuerpos y dificultades en la interpretación de los resultados. Se han descrito falsos negativos por respuesta inmune pobre, por tratamiento antibiótico adecuado precoz, o por la existencia de factor reumatoide, por lo que la ausencia de anticuerpos, incluso varias semanas después de la neumonía, no excluye totalmente el diagnóstico. Un título de IgM ≥ 1/16 se considera diagnóstico[7] pero, al contrario de lo que sucede con *M. pneumoniae*, no suele ser de utilidad en la fase inicial de la enfermedad porque en la primoinfección la IgM puede tardar 3-4 semanas en aparecer. En general se considera altamente sospechoso de infección reciente un título de IgG ≥ 1/512 o un incremento en sueros pareados de cuatro veces el título inicial de IgM o IgG[67].

El test de inmunofluorescencia indirecta (IFA) es el habitualmente utilizado para la detección de anticuerpos frente a *L. pneumophila*. Tiene una gran especificidad para serogrupo 1 (para otros serogrupos y especies hay mayor reactividad cruzada y el procedimiento no está estandarizado), pero sólo es positivo en 3 de cada 4 pacientes con legionelosis demostrada por cultivo. Aunque el tiempo medio de seroconversión es de 2 semanas, éste es muy variable y en la cuarta parte de los pacientes puede superar los dos meses. Por tanto, muchos casos de infección pueden no detectarse si las muestras de convalecencia se toman prematuramente, lo que explica la baja rentabilidad de la serología observada en algunos estudios[63]. Se ha propuesto que un título aislado ≥ 1/256 en la fase aguda es criterio de diagnóstico de presunción, aunque parece un dato poco valorable fuera de situaciones de epidemia, y sólo se ha encontrado en el 30% de los pacientes durante la fase aguda[67]. La especificidad también es cuestionable y se han descrito falsos positivos con infecciones debidas a otras bacterias[8]. La respuesta IgM se produce de forma prácticamente simultánea a la de la IgG[67].

En definitiva, los estudios serológicos son útiles desde el punto de vista epidemiológico o en ausencia de respuesta a betalactámicos pero, debido al retraso en la información que proporcionan y a que en más del 20% de los casos no se produce una seroconversión, estos estudios no son útiles en el manejo inicial de la neumonía.

Técnicas de biología molecular

La detección de ácidos nucleicos microbianos es el más moderno abordaje en el diagnóstico de las infecciones del tracto respiratorio inferior. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), están siendo activamente estudiadas en los últimos años y, en la actualidad, suponen una herramienta muy útil para el diagnóstico etiológico de numerosas infecciones y para el control de muchas de ellas, como es el caso de la determinación de la carga viral en infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C[69].

Estas técnicas se basan en la preparación de iniciadores o cebadores *(primers)* muy específicos, es decir, capaces de identificar secuencias de ADN únicas del microorganismo a estudiar, y que no están presentes ni en otros microorganismos ni en el genoma del huésped[67]. Al contrario de lo que sucede con los métodos de diagnostico microbiológico clásicos, los resultados obtenidos por estas técnicas no se afectan por la administración previa de antimicrobianos o por la presencia de otros patógenos, y tampoco dependen de la respuesta defensiva del huésped. Otras de sus características son: la precocidad (pueden obtener resultados positivos en fases muy tempranas de la infección), la rapidez (aportando diagnósticos en menos de una hora, en algunos casos), y una extraordinaria sensibilidad (que les permite detectar cantidades ínfimas de material genético del patógeno problema). No se precisa la viabilidad del microorganismo para obtener resultados positivos, aunque se están desarrollando métodos que suponen la amplificación de RNA, cuya positividad indicaría la presencia de patógeno viable. Son técnicas cada vez más mecanizadas que permi-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 40

ten la detección, mediante PCR múltiple, de genomas de varios microorganismos respiratorios en una sola prueba; también es posible analizar diferencias en las secuencias de DNA ligadas a la susceptibilidad a antimicrobianos, por lo que estas técnicas permitirían, no sólo determinar qué organismo es el responsable de la neumonía, sino también su susceptibilidad antimicrobiana de una forma muy rápida; y, finalmente, son técnicas accesibles para la mayor parte de los laboratorios de microbiología[69]. La gran sensibilidad del test puede acarrear problemas de especificidad porque: puede detectar genoma de patógenos potenciales colonizantes (neumococo, pe); de patógenos obligados que persisten en la vía aérea o en los tejidos durante un período de tiempo después de la infección (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae, M. tuberculosis*, citomegalovirus, pe); y la muestra se puede contaminar, de forma relativamente fácil, en el laboratorio[67,69]. Por todo ello, se requiere el empleo de controles de amplificación adecuados, un cuidado exquisito para evitar la contaminación (*real-time* PCR), el desarrollo de protocolos estandarizados, como los publicados recientemente para *C. pneumoniae*[70], y el empleo de secuencias para la amplificación con especificidad comprobada. Los resultados también pueden mejorarse potencialmente mediante técnicas de cuantificación o empleando muestras no respiratorias (orina o suero)[69].

En general, estas pruebas añaden poco a las actualmente existentes para el diagnóstico de la neumonía neumocócica, y son incapaces de diferenciar entre colonización e infección cuando se emplean muestras respiratorias. Es obvio que el mayor rendimiento de estas técnicas puede conseguirse en el diagnóstico de patógenos que no colonizan habitualmente la vía aérea, como *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, o virus respiratorios, que han sido los más extensamente estudiados hasta el momento. Sin embargo,en la actualidad, el papel de estas técnicas se limita al diagnóstico de la tuberculosis.

Técnicas invasivas

Sólo están indicadas en las neumonías más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial[6-8].

Aspiración transtraqueal

La aspiración transtraqueal se desarrolló como un procedimiento para obtener muestras de las vías aéreas inferiores evitando la contaminación por la flora orofaríngea. Consiste en la introducción, a través de la membrana cricotiroidea, de una aguja que servirá de guía para introducir un catéter de polietileno, a través del cual se aspirarán secreciones respiratorias. Tiene una sensibilidad aceptable (44-95%), especialmente para bacterias anaerobias o microaerófilas, y su especificidad oscila entre un 68 y un 100%. Esta especificidad puede disminuir considerablemente en pacientes con una mayor tendencia a sufrir colonización de la vía aérea, como aquellos con bronquitis crónica o con bronquiectasias. En un 3-5% de los casos puede haber complicaciones serias y, obviamente, no se puede realizar en pacientes intubados, con bocio o cifosis cervical marcada. Tampoco es recomendable en casos de hipoxemia grave, diátesis hemorrágica significativa, tos incontrolable y cuando el paciente no colabora. En general, después de alcanzar una cierta popularidad, el interés en esta técnica diagnóstica ha desaparecido en la última década[71].

Punción aspirativa transtorácica con aguja fina

La punción transtorácica para el diagnóstico de la neumonía se describió por primera vez en 1883[71]. Su uso ha estado restringido durante décadas a la investigación etiológica de la neumonía en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en los últimos años ha resurgido el interés por este procedimiento diagnóstico. El tipo de aguja, el lugar de la punción y la profundidad de la misma, se seleccionan según los hallazgos radiológicos y, en general, el control fluoroscópico no suele ser necesario[71]. En la NAC, el cultivo del aspira-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 41

do permite establecer el diagnóstico etiológico en un 33-80% de los casos, según el paciente haya recibido o no tratamiento antibiótico. La sensibilidad aumenta si la muestra se procesa para la detección de antígenos y ácidos nucleicos microbianos. La especificidad de esta muestra es muy elevada dado que, en ella, los patógenos facultativos no pueden actuar como colonizadores. Sus complicaciones más frecuentes son el neumotórax (10%) y la hemorragia (1-5%), y no se recomienda su uso en pacientes ventilados, con enfisema bulloso o con poca reserva ventilatoria, con trastornos de la coagulación o que no colaboren. Actualmente, esta técnica puede estar indicada en la neumonía abcesificada o que no responde al tratamiento.

Técnicas broncoscópicas

Broncoaspirado

El broncoaspirado obtenido mediante el broncoscopio flexible puede cultivarse cuantitativamente, mostrando, con un umbral $\geq 10^6$ ufc/mL, una sensibilidad media de 76 ± 9%, y con una especificidad de 75 ± 28%[72].

Catéter telescopado

Una de las técnicas diagnósticas más populares y que más literatura ha generado en las últimas décadas es el cepillo telescopado protegido o catéter telescopado (CT). Un crecimiento en el cultivo cuantitativo, igual o superior a 10^3 ufc/mL de la dilución de secreciones respiratorias obtenidas mediante el CT, es el umbral clásicamente aceptado para establecer el diagnóstico de neumonía cuando se emplea esta técnica. Al igual que el lavado broncoalveolar (LBA), esta técnica se ha empleado fundamentalmente en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NVM), con una sensibilidad que oscila entre un 33% y un 100% y una especificidad de un 50-100%[73, 74]. En nuestra experiencia, la sensibilidad del CT es, como mínimo, del 69% y su especificidad, de al menos el 82%[75]. Es un método seguro y su principal indicación es en aquellos casos con infiltrados radiológicos localizados o en situaciones de grave deterioro del intercambio gaseoso. El muestreo que se realiza con esta técnica es muy limitado y sería razonable pensar que, si utilizamos procedimientos que recojan secreciones respiratorias de un territorio pulmonar más amplio, podría mejorarse la eficacia diagnóstica.

Lavado brocoalveolar

El LBA explora una porción de parénquima pulmonar mayor que el CT, es más barato y permite, además, la determinación rápida de la presencia de organismos intracelulares, lo que puede ser de gran ayuda para seleccionar la antibioterapia empírica inicial antes de disponer de los resultados del cultivo[76]. El procedimiento no está estandarizado y tampoco está establecida la cantidad de líquido que se debe instilar aunque, probablemente, ésta no debe ser inferior a 140 mL si se quieren recoger secreciones pulmonares periféricas. El volumen de secreciones respiratorias recuperadas se estima en algo más de 1 mL diluido en el líquido que se aspira, lo que viene a suponer un factor de dilución de 1/10-1/100, estableciéndose un umbral diagnóstico de 10^4 ufc/mL de al menos uno de los microorganismos aislados en el cultivo. Sin embargo, la carga bacteriana debe interpretarse en el contexto clínico específico de cada paciente[74]. La sensibilidad del LBA varía según los estudios entre un 22 y un 100% y su especificidad oscila entre un 45 y un 100%[77]. En nuestra experiencia, con un umbral diagnóstico de 10^5 ufc/mL, la sensibilidad del LBA es del 76% y su especificidad, del 100%[78]. Como en el caso del CT, hay algunos factores que influyen en los resultados obtenidos con este procedimiento. Así, existen poblaciones especiales de pacientes en los que coexisten recuentos bacterianos relativamente altos en las vías respiratorias sin una reacción inflamatoria progresiva asociada, como es el caso de los pacientes con bronquitis crónica. Por otra parte, también ha de considerarse el momento evolutivo del cuadro clínico; la reproducibilidad de las téc-

nicas, el efecto dilucional en la recogida, los retrasos en el procesamiento de las muestras y, sobre todo, la antibioterapia de comienzo o modificación reciente[74]. En general es un procedimiento bien tolerado y su principal indicación es en pacientes con infiltrados difusos, de evolución tórpida o cuando se sospecha la presencia de microorganismos oportunistas.

Otras técnicas no broncoscópicas

Tanto el aspirado bronquial como el CT y el LBA, se pueden realizar sin necesidad de broncoscopio y con resultados concordantes con los obtenidos con procedimientos endoscópicos[79]. Las técnicas no broncoscópicas o ciegas se usan sobre todo en pacientes ventilados porque el tubo endotraqueal permite un fácil acceso a las vías aéreas inferiores. Son procedimientos menos invasivos que no precisan de personal específicamente entrenado para su realización, lo que las convierte automáticamente en métodos diagnósticos más baratos. Además, tienen menos riesgo y se pueden emplear en pacientes intubados con tubos de calibre reducido. No obstante, las técnicas broncoscópicas permiten la visualización del árbol traqueobronquial, lo que puede resultar útil desde el punto de vista diagnóstico [80].

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar abierta o por videotoracoscopia puede ser necesaria en casos muy seleccionados. En general, se reserva para pacientes muy graves en los que la obtención de un diagnóstico etiológico rápido puede tener importancia crítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. Lancet 1988; I: 873-5.
2. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997; 157: 1453-9.
3. Zalacaín R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. Eur Respir J 2003; 21: 294-302.
4. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. Lancet Infect Dis 2004; 4: 112-24.
5. Metaly JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. JAMA 1997; 278: 1440-5.
6. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell G, et al. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-54.
7. 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; 37: 1405-33.
8. MacFarlane J, Bosswell T, Douglas G, Finch R, Holmes W, Honeybourne D, et al. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56 (Suppl 4): 1iv-64iv.
9. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquiured pneumonia. Clin Infect Dis 1998; 27: 358-63.
10. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, LiYH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. Chest 1996; 110: 343-50.
11. Ziskind MM, Schwarz MI, George RB, Weill H, Shames JM, Herbert SJ, et al. Incomplete consolidation in pneumococcal lobar pneumonia complicating pulmonary emphysema. Ann Intern Med 1970; 72: 835-9.
12. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenberger P, Thelen M. Eearly detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. ARJ Am J Roentgenol 1997; 169: 1347-53.
13. Hash RB, Stephens JL, Laurens MB, Vogel RL. The relationship between volume status, hydratation, and radiographic findings in the diagnosis of community-acquired pneumonia. J Fam Pract 2000; 49: 833-7.
14. MacFarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community-acquired Legion-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 43

naires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. Thorax 1984; 39: 28-33.

15. Lahde S, Jartti, Broas M, Koivisto M, Syrjäla H. HRCT findings in the lungs of primary care patients with lower respiratory tract infection. Acta Radiol 2002; 43: 159-63.
16. Tomiyama N, Müller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: Diagnostic accuracy of high-resolution CT. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 1745-50.
17. Castro A, Armengou A, Viejo AL, Peñarroja G, García F. Differential diagnosis between community-acquuired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. Eur J Intern Med 2000; 11: 334-9.
18. Hansson LO, Hedlund JU, Ortqvist A. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. Scand J Clin Lab Invest 1997; 57: 111-8.
19. Hedlund JU, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation and prognosis. Infection 2000; 28: 68-73.
20. Simon L, Gauvin F, Anre K, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection < . A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004; 39: 206-17.
21. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ben Ayed S, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic mrker of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 48-53.
22. Mabie M, Wunderink RG. Use and limitations of clinical and radiological diagnosis of pneumonia. Semin Repsir Infect 2003; 18: 72-9.
23. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax 1989; 44: 1031-5.
24. Ruiz A, Falguera M, Sacristán O, Vallverdú M, Cabré X, Pérez J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: utilidad de la presentación clínica para la elección del tratamiento antibiótico. Med Clin (Barc) 2002; 119: 641-3.
25. Skerrett SJ. Diagnostic testing to establish a microbial cause is helpful in the management of community-acquired pneumonia. Semin Respir Infect 1997; 12: 308-21.
26. Rello J, Bodí M, Mariscal D, Navarro M, Díaz E, Gallego M, et al. Microbial testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. Chest 2003; 123: 174-80.
27. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan A. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. Chest 2001; 119: 181-4.
28. Arancibia F, Ewig S, Martínez J, Ruiz M, Bauer T, Marcos M, 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.
29. Rosón B, Carratalà J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the uselfuness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Clin Infect Dis 2000; 31: 869-74.
30. Ewing S, Schlochtermeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treament decisions. Chest 2002; 121: 1486-92.
31. García-Vázquez E, Marcos M, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. Arch Intern Med 2004; 164: 1807-11.
32. Fine MJ, Orloff JJ, Rihs JD, Vickers RM, Kominos S, Kapoor WN, et al. Evaluation of housestaff physicians' preparation and interpretation of sputum Gram stains for community-acquired pneumonia. J Gen Intern Med 1991; 6: 189-98.
33. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. West J Med 1996; 165: 197-204.
34. Bandyopadhyay T, Gerardi DA, Metersky ML. A comparison of induced and expectorated sputum for the microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia. Respiration 2000; 67: 173-6.
35. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Ackroyd-Stolarz S, Dickinson G. Utility of blood cultures in the management of adults with com-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 44

munity acquired pneumonia discharged from the emergency department. Emerg Med J 2003; 20: 521-3.

36. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the uselfuness of blood cultures. Respir Med 2001; 95: 78-82.
37. Glerant JCh, Hellmuth D, Schmit JL, Ducroix JP, Jounieaux. Utility of blood cultures in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: influence of antibiotic treatment before admission. Respir Med 1999; 93: 208-12.
38. Woodhead M, Mcfarlane JT. Local antibiotic guidelines for adult community-acquired pneumonia: a survey of UK hospital practice in 1999. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 141-3.
39. Craven DE. Blood cultures for community-acquired pneumonia. Piecing together a mosaic for doing less. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 327-35.
40. Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. Chest 1999; 116: 1278-81.
41. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquuired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 342-7.
42. 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.
43. Monro R, Neville S, Daley D, Mercer J. Microbiological aspects of an outbreak of Legionnaires' disese in south western Sydney. Pathology 1994; 26: 48-51.
44. Garnett P, Brogan O, Lafong C, Fox C. Comparison of throat swabs with sputum specimens for the detection of Chlamydia pneumoniae antigen by direct immunofluorescence. J Clin Pathol 1998; 51: 309-11.
45. Tapia O, Slepenkin A, Sevrioukov E, Hamor K, De la Maza LM, Peterson EM. Inclusion fluorescent-antibody test as a screening assay for detection of antibodies to Chlamydia pneumoniae. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 562-7.
46. Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya Y, Takeuchi Y, et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: comparison with virus isolation in tissue culture. J Clin Microbiol 1999; 37: 2007-9.
47. Pérez-Ruiz M, Fernández-Roldán C, Navarro-Martí JM, Rosa-Fraile M. Evaluación preliminar de nuevos métodos de detección de antígeno para el diagnóstico rápido de virus respiratorio sincitial. Enferm Infec Microbiol Clin 2003; 21: 602-3.
48. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med 2005; 352: 1749-59.
49. Docchez AR, Avery OT. The elaboration of specific soluble substance by pneumococci during growth. J Exp Med 1917; 26: 477-93.
50. Boersma WG, Holloway Y. Clinical relevance of pneumococcal antigen detection in urine. Infection 1992; 20: 270-1.
51. Henney JE. Quick tests for pneumonia. JAMA 1999; 282: 1218.
52. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. J Clin Microbiol 2003; 41: 2810-3.
53. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest 2001; 119: 243-9.
54. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol 2001; 39: 3495-8.
55. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, Puig de la Bellacasa J, González J, Martínez E, García E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. Eur Respir J 2003; 21: 209-14.
56. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax Now) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 38: 222-6.
57. Domínguez J, Blanco S, Rodrigo C, Azuara M, Galí N, Mainou A, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromato-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 45

graphic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. J Clin Microbiol 2003; 41: 2161-3.

58. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset among patients with COPD. Clin Infect Dis 2003; 37: 153-4.
59. Kelley R, Keyserling H. Antigen excretion in the urine after pneumococcal vaccination. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 720.
60. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Buskens E, Schneider MM, Hoepelman IM. Algorythm to determine cost savings of targeting antimicrobial therapy based on results of rapid diagnostic testing. J Clin Microb 2003; 41: 4708-13.
61. Berdal BP, Farshy CE, Feely JC. Detection of Legionella pneumophila in urine by enzyme-linked immunospecific assay. J Clin Microbiol 1979; 9: 575-8.
62. Domínguez J, Galí N, Matas L, Pedroso P, Hernández A, Padilla E, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 896-8.
63. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. Am J Med 2001; 110: 41-8.
64. Weber PC, Yzerman EP, Kuyper EJ, Speelman P, Dankert J. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for Legionella pneumophila seogroup 1 antigen urine during an outbreak in the Netherlands. J Clin Microbiol 2000; 38: 2738-9.
65. Sopena N, Sabriá M, Pedro-Botet ML, Reynaga E, García Núñez M, Domínguez J, et al. Factors related to persistence of Legionella urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 845-8.
66. Roig J, Soler X, Domingo C, de Celis G. Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD. Eur Respir J 2002; 20: 504-5.
67. Bello S, Chacón E, Hernández A. Técnicas no invasivas en el diagnóstico de las neumonías. Arch Bronconeumol 1998; 34 (Suppl 2): 31-40.
68. Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40: 21-5.
69. Gutiérrez Zufiaurre MN, García Rodríguez JA. Nuevas técnicas de diagnóstico rápido en la neumonía adquirida en la comunidad. Pulmón 2005; 5: 3-14.
70. Murdoch DR. Nuclei acid amplification test for the diagnosis of pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36: 1162-70.
71. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20: 531-48.
72. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117 (Suppl 2): 195S-197S.
73. Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117 (Suppl 2): 203S-206S.
74. Rodríguez de Castro F, Solé J, López A. Invasive versus non-invasive techniques for diagnosing ventilator-associated pneumonia. Clin Pulm Med 2002; 9: 198-205.
75. Rodríguez de Castro F, Solé-Violán J, Lafarga B, Caminero J, Manzano JL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 1991; 19: 171-5.
76. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A, Martín JC, Cabrera P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. Chest 1994; 106: 889-94.
77. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117 (Suppl 2): 198S-202S.
78. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Caminero J, Bordes A, Manzano JL. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 1993; 103: 386-90.
79. Campbell GD. Blinded invasive diagnostic prodecures in ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117 (Suppl 2): 207S-211S.
80. Timsit JF, Misset B, Azoulay E, Renaud B, Garrouste-Oregas M, Carlet J. Usefulness of airway visualization in the diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest 1996; 110: 172-9.

STREPTOCCOCUS PNEUMONIAE. SIGNIFICADO CLÍNICO DE LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Olga Rajas Naranjo

RESUMEN

Desde hace años, la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos habitualmente empleados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es un hecho común de distribución mundial, y nuestro país figura entre los de mayor incidencia. Los factores relacionados con la resistencia antibiótica, la mortalidad y la elección del antibiótico adecuado en las neumonías neumocócicas continúan siendo, aún hoy en día, objeto de controversia y debate.

En los últimos años hay una mayor inquietud por conocer hasta qué punto la resistencia antimicrobiana puede llegar a influir en la morbi-mortalidad de estos cuadros. Hasta el momento, datos de diferentes estudios abocan a pensar que pueden existir evidencias de que la probabilidad de fracaso terapéutico no aumenta en aquellas neumonías producidas por cepas de neumococo con CMI de hasta 1 µg/ml para penicilina; en el caso de aislados con CMI de 2-4 µg/ml, algunos resultados sugieren que no existe un aumento en la tasa de fracaso terapéutico, mientras que otros orientan hacia un aumento en la mortalidad o en la incidencia de complicaciones.

No obstante, la discusión permanece abierta, pues en pocos estudios se han tenido en cuenta importantes condiciones a la hora de valorar la evolución y la mortalidad final, como son, por una parte, la gravedad de presentación de la neumonía y, por otra, la concordancia entre el antibiótico empírico elegido y la susceptibilidad de la cepa neumocócica causante de la infección.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo, aun en pleno siglo XXI, la causa más frecuente de muerte de etiología infecciosa en los países desarrollados. Es una enfermedad de gran relevancia, no sólo por suponer un problema diagnóstico, sino también en lo que concierne a su manejo terapéutico; asimismo, la importante morbimortalidad que genera hace que esta entidad clínica constituya un problema sanitario grave.

Al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, los datos respecto a su incidencia se basan en estimaciones aproximadas. Los estudios más relevantes en nuestro país aportan datos de incidencia acumulada en torno a 1,6-2,3/1.000 habitantes[1-3] lo que supone un total de 53.000 hospitalizaciones al año, con un coste de 115 millones de euros. En otros países europeos, como Finlandia[4], las cifras se sitúan en 14/1.000 habitantes entre los sujetos mayores de 65 años. En Estados Unidos se diagnostican un total de 4 millones de episodios anuales, que determinan de 485.000 a 1.000.000 de hospitalizaciones y un coste total de 5.000 millones de dólares[5].

Streptococcus pneumoniae es el responsable de aproximadamente el 30-40% de las neumonías con documentación microbiológica[6]. Algunos trabajos indican que el neumococo está infradiagnosticado y que también es responsable de cerca de un tercio de las NAC que quedan sin un diagnóstico etiológico[7]. La mortalidad de la infección neumocócica oscila entre el 1-50% y, en el caso de la neumonía neumocócica bacteriémica (10-30%), sigue pro-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 48

duciendo una mortalidad cercana al 15-20% de forma global y del 30-40%, concretamente en ancianos[8]. En conclusión, hoy por hoy, la neumonía neumocócica es responsable de más de un millón de muertes al año en todo el mundo, lo que implica que cualquier dificultad que surja en su tratamiento supone un problema de salud pública de primer orden.

El tratamiento antibiótico a administrar a un paciente con NAC se establece de forma empírica y, a la hora de pautarlo, debemos tener presentes los siguientes factores: la gravedad de los síntomas, la etiología más probable y, por último, la prevalencia de las resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestra área geográfica[9].

Es bien conocido el problema que plantea la resistencia de los principales microorganismos respiratorios ante los antibióticos, no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo. En España, y según los últimos estudios publicados, se mantienen unos niveles de resistencia a penicilina por parte del *S. pneumoniae*, entre el 35 y 50%, con disminución de las resistencias de alto nivel, y una resistencia a macrólidos entre el 25 y 40%[10,11].

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE *S. PNEUMONIAE*

S. pneumoniae es un patógeno bacteriano extracelular típico, coco Gram-positivo, aerobio-anaerobio facultativo, inmóvil y no formador de esporas, que se dispone típicamente agrupado en parejas o cadenas cortas en un medio líquido. En placas agar-sangre forma colonias lisas, brillantes y umbilicadas, rodeadas por un halo verde de hemólisis alfa (produce alfa hemolisina, que degrada la hemoglobina). Su pared celular está compuesta por el peptidoglicano y ácidos teicoicos; además, posee una cápsula externa formada por unidades repetidas de polisacáridos complejos de elevado peso molecular, que se sintetizan en el citoplasma, se polimerizan por acción de transferasas de la membrana celular y permanecen anclados a la pared, formando así una cubierta externa mucoide que recubre toda la célula. Dicha cápsula es lo que condiciona su virulencia (a excepción de las cepas no capsuladas). Hasta el momento y en función de las diferencias antigénicas en sus polisacáridos capsulares, se han identificado más de 90 serotipos de neumococo. Se considera que la cápsula es el determinante fundamental de la patogenicidad de los neumococos, siendo muy raras en pacientes inmunocompetentes las infecciones por cepas no capsuladas[12]. La resistencia a la penicilina parece vincularse de forma especial a los serotipos 6, 9, 14, 19 y 23[13].

EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS NEUMOCÓCICAS. RECUERDO HISTÓRICO

Desde su descubrimiento, el neumococo ha sido un germen que ha despertado gran interés y, al poco tiempo de su aislamiento, ya se le relacionó con enfermedades como la meningitis, otitis media y, por supuesto, la neumonía, siendo aún hoy en día la etiología más frecuente de dichas entidades clínicas en prácticamente casi todos los grupos de edad.

Pocos años después de la introducción de la penicilina en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, se observó resistencia *in vitro* a la misma y, en 1943, se demostró en un modelo animal. Sin embargo, la resistencia clínica a este antibiótico no fue descrita hasta 22 años más tarde, momento en que unos investigadores norteamericanos consiguen aislar las dos primeras cepas de origen clínico con resistencia moderada a la penicilina. Dos años después, se documenta en Australia el primer aislamiento de neumococo en una muestra de esputo con significación clínica y concentración inhibitoria mínima (CMI) de penicilina de 0,6 µg/ml en un paciente con hipogammaglobulinemia. En el año 1974 se describe en Estados Unidos el primer caso clínico de meningitis por una cepa con CMI de 0,25 µg/ml en un paciente con anemia de células falciformes. Ya en esas fechas, las cifras de incidencia de resistencia moderada a la penicilina de *S. pneumoniae* en Nueva Guinea y Australia alcanzaban el 12%. Entre los años 1977-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 49

80 se produce la verdadera explosión de la resistencia a la penicilina y es en Sudáfrica donde se comunica el aislamiento de cepas de neumococo con alto nivel de resistencia (CMI 4-8 µg/ml), obtenidas de pacientes con meningitis, bacteriemia, neumonía y empiema. No pasaría mucho tiempo hasta constatar la resistencia a otras familias de antibióticos (macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol...) como marcador acompañante de la resistencia a penicilina en, al menos, el 10% de los casos. A partir de entonces la resistencia a la penicilina y la resistencia múltiple son características del *S. pneumoniae* en muchos países de los cinco continentes[14].

La resistencia antimicrobiana se correlaciona con serotipos específicos en el neumococo. Mas del 80% de los aislados resistentes se clasifican dentro de 6 serotipos (6A, 6B, 9V, 14, 19F, 23F). Todos ellos están asociados con infecciones en humanos y están representados en la vacuna neumocócica disponible actualmente. Los serotipos 1,3,4,5,7,11,15 y 18 raramente portan genes de resistencia[12,15].

CONCEPTOS MICROBIOLÓGICO Y CLÍNICO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Las resistencias microbianas generan mucha confusión a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico ante una neumonía. El término resistencia, en sentido estricto, se refiere al comportamiento *in vitro* de un determinado antibiótico frente a un germen pero, además, conviene tener en cuenta al interpretar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), que también hay que valorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico elegido, así como el lugar concreto en el que debe actuar, el sitio donde se produce la infección. En este sentido, es fundamental tener presente la diferencia que existe entre los conceptos microbiológico y clínico de resistencia.

Concepto microbiológico

El nivel de resistencia es un concepto microbiológico relacionado con la CMI de la bacteria *in vitro*, en el laboratorio. Es importante recordar que los puntos de corte de la CMI propuestos por el *National Committee for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS)[16] para considerar un neumococo sensible, se seleccionaron según unos criterios determinados, teniendo en cuenta los cuadros clínicos más graves y de más difícil tratamiento, como son las meningitis neumocócicas. Dichos valores posteriormente se considerarían como referencia para cualquier localización de la infección. Así, se clasificó al *S. pneumoniae* según la CMI de la penicilina como sensible (CMI $<$ 0,06 µg/ml), de sensibilidad intermedia (CMI 0,1-1 µg/ml) y resistente (CMI $\geq$ 2 µg/ml).

Concepto clínico

Por el contrario, el concepto clínico de resistencia alude, de una forma más específica, a la localización de la infección y a los niveles de antibiótico alcanzados tanto a nivel tisular como sérico, por lo que la CMI tiene un significado completamente diferente dependiendo de la infección que se está tratando. Ya se ha comentado que las definiciones de la NCCLS están basadas en los niveles de antibiótico alcanzados en el líquido cefalorraquídeo en casos de meningitis neumocócicas; en la meningitis, los niveles de penicilina obtenidos en el LCR son muy cercanos o menores que la CMI de cepas con resistencia intermedia o elevada y es ésa, precisamente, la causa de los fracasos terapéuticos[18]. En las neumonías neumocócicas el enfoque es distinto, los niveles de antibiótico alcanzados en el suero y en tejido pulmonar superan las CMI del microorganismo al no existir una barrera anatómica que delimite el foco infeccioso; además, la llegada del antibiótico al foco infeccioso puede estar más relacionada con factores farmacocinéticos y farmacodinámicos[19]. De este modo, una cepa con sensibilidad disminuida al antimicrobiano, se comportaría como un microorganismo sensible cuando produce una neumonía, pero probablemente eso no sea así cuando origine una meningitis[20] o una otitis media, donde están descritos fracasos tera-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 50

TABLA 1. **Modificaciones de las definiciones de susceptibilidad antibiótica del neumococo en las neumonías (NCCLS)[16]**

	Año 1999			*Año 2000*			*Año 2002*		
	S	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*
Penicilina	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2
Amoxicilina	≤ 0,5	1	≥ 2	< 2	4	≥ 8	< 2	4	≥ 8
Cefotaxima/ceftriaxona	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 1	2	≥ 4
Cefuroxima sódica	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1	≥ 2
Cefuroxima axetilo				≤ 1	2	≥ 4	≤ 1	2	≥ 4

(S: Sensible; I: Intermedio; R: Resistente).

Los valores numéricos de la tabla se refieren a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), expresados en µg/ml. Definen los estándares de susceptibilidad, resistencia intermedia y resistencia de alto nivel según las recomendaciones establecidas para cada año concreto por la NCCLS *(National Committee for Clinical Laboratory Standars)* para la neumonía por *Streptococcus pneumoniae*[16].

Las cifras marcadas con diferente color muestran los cambios para la amoxicilina efectuados en el año 2000, y los cambios para cefalosporinas de 3ª generación en el año 2002.

péuticos cuando el cuadro está producido por cepas no sensibles[17].

En las diferentes recomendaciones que la NCCLS ha realizado en los últimos años[16] y, en virtud a lo previamente expuesto, se han modificado los puntos de corte de las CMI para cefalosporinas de 3ª generación, según la infección sea o no meníngea (manteniendo los antiguos baremos para las meningitis), y en la misma línea también se modificaron los de la amoxicilina (asumiendo que no debe utilizarse en la infección meníngea). La NCCLS no ha cambiado los rangos para la penicilina aunque ésta ha sido una propuesta de los expertos[17] (Tabla 1).

Se ha comprobado, en el caso de la neumonía neumocócica, que no existe una buena correlación entre el fracaso terapéutico y ésta categorización de susceptibilidad antibiótica a la penicilina[17]. Así, las infecciones neumocócicas (excepto las meníngeas) y en los niveles actuales de resistencia a penicilina/cefalosporinas, van a responder al tratamiento con dichos antibióticos. El concepto de disminución de la sensibilidad antibiótica no se puede asociar automáticamente a fracaso clínico y, además, los puntos de corte (CMI) para cada antibiótico deben usarse dentro de un amplio concepto.

RESISTENCIAS BACTERIANAS. GENERALIDADES

A lo largo de las últimas décadas, las bacterias han mostrado su casi ilimitada capacidad para adaptarse a diferentes circunstancias, concretamente a la presión ecológica provocada por los diferentes antimicrobianos. Fleming ya observó que determinadas bacterias, como *Haemophilus influenzae*, eran resistentes de forma natural a la penicilina. Tras la introducción de las sulfamidas en 1935 y con su posterior difusión durante la Segunda Guerra Mundial, se comprobó que había bacterias que eran resistentes a su acción desde el inicio y que otras que mostraban sensibilidad inicialmente, después del contacto con el fármaco, se volvían resistentes[21,22]. En esos momentos ya se comprobó la estrecha relación entre la utilización de los antibióticos a dosis bajas y la aparición posterior de resistencias. Por enton-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 51

ces describieron tales hechos Fleming, en relación con la resistencia de *S. pneumoniae* a las sulfamidas y, posteriormente, Chain, con la aparición de resistencias a la penicilina[23,24].

Si nos centramos en el neumococo, este microorganismo ha desarrollado distintos mecanismos de resistencia frente a diversas familias de antibióticos; la más destacable por su relevancia en la práctica clínica es la resistencia frente a β-lactámicos (penicilina y derivados, y cefalosporinas) y a macrólidos, que han sido habitualmente los antibióticos más empleados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

En la aparición, evolución y diseminación de las cepas de neumococo resistentes a β-lactámicos están involucrados diferentes procesos, entre los que destacan: diseminación horizontal de los mosaicos de genes que codifican la resistencia, diseminación geográfica de los clones de neumococo y presión selectiva que ejerce el uso indiscriminado de antibióticos[25].

Todo empleo de antibióticos, ya sea apropiado o inapropiado, desencadena una respuesta bacteriana defensiva y, en consecuencia, la aparición de patógenos resistentes. Por ello, frente a los mecanismos de acción de los diferentes antibióticos, nos encontramos los mecanismos de resistencia que las bacterias desarrollan para protegerse de los mismos. Dicha resistencia puede ser de dos tipos:

1. Natural: condicionada por una serie de determinantes genéticos constantes en algunas especies.

2. Adquirida: bien por mutaciones (resistencia cromosómica), o bien por adquisición de plásmidos (resistencia plasmídica).

MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Mecanismos de resistencia a penicilina y cefalosporinas

El principal, aunque no exclusivo, mecanismo de resistencia del *S. pneumoniae* a los antibióticos β-lactámicos se debe a la alteración genética de las dianas moleculares de dichos antibióticos[26], las PBP's *(Penicillin Binding Proteins)*, que poseen una importancia fisiológica esencial como enzimas implicadas en la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Las alteraciones en la estructura de una o varias PBP's determinan una pérdida de afinidad por la penicilina en grado variable, que podríamos denominar "resistencia relativa", pues aumentos de la dosis de antibiótico pueden incrementar la capacidad de fijación de la penicilina a dichas enzimas capsulares e inhibir parcial o totalmente el crecimiento bacteriano. Esas alteraciones se deben a mutaciones genéticas aparentemente estables y están mediadas cromosómicamente, pero no resultan en pérdida o ganancia de virulencia del neumococo, sino que simplemente condicionan una menor afinidad entre las PBP's y los β-lactámicos[27].

El mecanismo habitual de adquisición de resistencia a la penicilina por el neumococo es la capacidad de incorporar a su genoma, por episodios de recombinación, material genético exógeno (fragmentos de ADN que codifican PBP's resistentes) y reemplazar algunos de sus genes originales por genes homólogos de especies próximas o afines. De ese modo, las PBP's de las bacterias resistentes son un verdadero mosaico formado por fragmentos de genes autóctonos procedentes de sus propias PBP's naturales y otros adquiridos por la cepa, procedentes de otros *Streptococos viridans* resistentes a través de trasposones[12,15,27,28].

Por lo tanto, en el caso del neumococo, el antibiótico no es modificado ni destruido por hidrólisis, sino mal reconocido, de tal forma que no puede actuar correctamente. No está documentada hasta el momento la producción de β-lactamasas, por lo que la alteración estructural de las PBP's es un mecanismo de resistencia que no resuelven los inhibidores de las mismas[12,15,29].

Nuevas presiones antibióticas o nuevos ciclos de transformación con otros *Streptococos* resistentes, conducirán a la adquisición secuencial de nuevas alteraciones en las PBP's

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 52

que condicionarán nuevas resistencias o un aumento de los niveles previos. Hay múltiples evidencias sobre el papel que puede jugar la presión ejercida por los antimicrobianos en la selección de cepas resistentes. Así, parece que hay una correlación entre el mayor uso de penicilinas y/o cefalosporinas y la selección de cepas resistentes a dichos antibióticos[30].

Uno de los factores de riesgo más importantes en la aparición de cepas resistentes es la repetida exposición a concentraciones subóptimas de antibióticos. Los datos farmacocinéticos (que describen la relación entre las concentraciones séricas y tisulares del fármaco), y los efectos farmacodinámicos del mismo pueden ser muy útiles a la hora de diseñar pautas de tratamiento que minimizan la probabilidad de exposición de los patógenos a esos niveles de antimicrobianos[31].

En el neumococo sensible a la penicilina se han caracterizado las siguientes PBP's: 1a, 1b, 2x, 2b y 3[32]. El nivel final de resistencia dependerá de la acción conjunta de las diferentes PBP's, o, dicho de otro modo, el fenotipo de resistencia que expresa cada cepa depende del genotipo de todas las PBP's que intervienen[28]. La resistencia afecta a todos los β-lactámicos, pero en diferente grado, dependiendo del nivel de interacción de cada fármaco con la PBP alterada. Cada β-lactámico tiene una afinidad máxima por una determinada PBP, siendo su fijación sobre esta diana privilegiada la responsable de un efecto antibacteriano concreto. A concentraciones débiles, cada β-lactámico tiene una actividad preferencial distinta respecto de cada una de las PBP's. La ampicilina y la amoxicilina proporcionan un ejemplo de la afinidad preferencial para 2 PBP's distintas: la amoxicilina tiene fijación electiva sobre la PBP 1a/1b y la ampicilina sobre la PBP3. De igual modo, las mutaciones en PBP 2x y 1a son esenciales en el fenómeno de resistencia a cefalosporinas, pero incrementan muy escasamente la resistencia a penicilina. Por el contrario, las mutaciones en PBP 2b son determinantes para el desarrollo de resistencias de alto nivel a penicilina, pero no están implicadas en la resistencia a cefalosporinas. Los mutantes puros en PBP1a no modifican significativamente la resistencia a la penicilina, aunque pueden contribuir al desarrollo de altos niveles de resistencia cuando aparecen en combinación con otras variantes. De esta forma, mutaciones de la PBP1a más PBP2x más PBP2b deben ser consideradas cepas de alta resistencia a penicilina, con CMI muy superiores a cepas con variaciones aisladas en PBP2x y 2b[28].

Entre los aislados resistentes a penicilina, la actividad de las cefalosporinas de primera y segunda generación suele ser pobre, pero las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) generalmente mantienen una actividad adecuada.

Los neumococos resistentes a penicilina presentan, en mayor o menor grado, resistencia cruzada a todos los β-lactámicos: carbenicilina, ticarcilina, aztreonam y cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación. En efecto, ésta resistencia afecta a todos los β-lactámicos que tienen como diana las PBP1 y 3. Por el contrario, esta resistencia inducible no afecta al imipenem ni a otros derivados penémicos, que tienen como diana preferente a las PBP2. Esto parece deberse a la localización particular de las PBP2 dentro de la membrana citoplasmática o al hecho de que existe poca cantidad de PBP2 en una bacteria. Por ello, habitualmente los carbapenémicos son los β-lactámicos más eficaces frente a neumococo resistente a penicilina, y las cefalosporinas de 3ª-4ª generación son las cefalosporinas parenterales con mejor actividad incluso en este tipo de cepas[29].

En la misma medida en que el uso de antibióticos no penicilínicos se ha incrementado, el neumococo ha desarrollado mecanismos de resistencia específicos frente a los mismos: alteraciones cromosómicas, mutaciones enzimáticas, aparición de genes codificados y de enzimas inductoras de transferasas… En todos estos casos se condiciona una resistencia absoluta en la que, a diferencia de la resistencia a los β-lactámicos, las modificaciones en la CMI

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 53

no permiten alterar su efectividad clínica. En este sentido, observamos que más del 70% de los neumococos resistentes a penicilina tienen disminución de la sensibilidad frente a otros grupos de antibióticos[29,33], por lo que se podría considerar que la resistencia a la penicilina es un marcador de resistencia a otros agentes antimicrobianos[34]. Hay evidencias de asociación entre resistencia a penicilina y a fluorquinolonas[35-37] y en nuestro país, además, por su elevada prevalencia, también a macrólidos[36,38], con lo que el uso irracional de las fluorquinolonas favorecería a largo plazo la selección de cepas multirresistentes.

Los neumococos resistentes a 3 ó más clases de antibióticos se consideran multirresistentes. La resistencia a los antibióticos no β-lactámicos tiende a ser más común entre las cepas no susceptibles a penicilina[39]. Las razones por las que el neumococo desarrolla resistencia simultánea a varias clases de antibióticos no están claras, pero algunos determinantes de resistencia se transportan juntos en el mismo trasposón. Hoy en día, el aislamiento de cepas de neumococo con resistencia múltiple de adultos y niños se ha documentado en todo el mundo[32,35,39,40].

Mecanismos de resistencia a macrólidos

La resistencia a los macrólidos se puede producir por 2 mecanismos principales:

Alteración de la diana de acción del antibiótico

Es el resultado de una alteración en la subunidad 23S rRNA debido a la expresión de una metilasa-ribosomal anómala codificada por el gen *ermB*. Ello condiciona una resistencia de alto nivel, originando valores de CMI ≥ 64 µg/ml para eritromicina, con resistencia cruzada a todos los macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, lincosamidas y estreptogramina B. Es el fenotipo de resistencia MLS_B[41] predominante en Europa y Sudáfrica, y podría estar asociado a fracasos terapéuticos en los pacientes con neumonía neumocócica producida por cepas resistentes a eritromicina, al no poder superarla aumentando la dosis de macrólido administrada[42,43].

Bomba de eflujo activo

Está relacionado con un incremento de la actividad de la bomba de eflujo externo citoplasmático ATP- dependiente, codificada por el gen *mefA*. Confiere una resistencia de nivel bajo-intermedio (CMI 1-32 µg/ml para eritromicina), que teóricamente podría ser compensado con un incremento de las concentraciones de macrólidos. Esta forma de resistencia no afecta a lincosamidas, a estreptograminas B ni a macrólidos de 16 átomos de carbono, pero sí presenta moderada resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos. Es el llamado fenotipo de resistencia M, mecanismo presente hasta en el 85% de los neumococos resistentes a macrólidos en EE.UU. y en menos del 20% de los aislamientos en Europa[41].

Por otro lado, algunos nuevos macrólidos como los ketólidos (derivados semisintéticos de los macrólidos de 14 átomos de carbono) no muestran habitualmente resistencia cruzada con los macrólidos. Los ketólidos inhiben la síntesis proteica por unión reversible con el rRNA. La telitromicina, miembro de esta familia, conserva la actividad frente a casi el 100% de los neumococos macrólidos-resistentes[29], además de mantener el resto de características antimicrobianas de los macrólidos. Sin embargo, ya se ha descrito algún caso de neumococo resistente a este antimicrobiano en aislados que eran resistentes a otros macrólidos[44].

La resistencia a macrólidos en el neumococo puede aparecer de forma aislada, pero ya hemos visto que habitualmente evoluciona en paralelo con la resistencia a penicilina. Así, estará presente en menos del 5% de los neumococos sensibles y en el 48-70% de los aislamientos con resistencia de alto nivel a penicilina (CMI ≥ 2 µg/ml)[41].

En los macrólidos el problema es común a toda la familia, es decir, la tasa de resistencia la eritromicina es igual que la de los macró-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 54

lidos más nuevos de la familia, como la claritromicina o la azitromicina.

Mecanismos de resistencia a quinolonas

Generalmente, las quinolonas inhiben la DNA-gyrasa bacteriana y la topoisomerasa IV, lo que dificulta los super-enrollamientos y la relajación del DNA, causando así la muerte bacteriana. Los mecanismos por los que el neumococo desarrolla resistencia a este grupo de antibióticos incluyen[45], por un lado, modificaciones a nivel de la diana de acción o bien, la mediación de una bomba de eflujo activo.

Alteraciones en la diana de acción del antibiótico

Es consecuencia de una mutación cromosómica en dos etapas, que afecta a los genes que codifican las subunidades ParC y ParE de la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*) o las subunidades GyrA y GyrB de la DNA-gyrasa (también conocida como Topoisomerasa II; *gyrA* y *gyrB*), ambas enzimas involucradas, respectivamente, en la síntesis y duplicación del genoma bacteriano[14,46,47]. La DNA-gyrasa es necesaria para la replicación del DNA y la topoisomerasa IV es esencial en la partición del DNA cromosómico replicado que permite el empaquetamiento dentro de la célula. La topoisomerasa IV es la diana para las quinolonas con actividad frente a microorganismos Gram-positivos, incluyendo *S. aureus* y *S. pneumoniae*, aunque algunas quinolonas pueden tener como diana preferencial a la DNA gyrasa[48].

La mutación puede afectar inicialmente a *parC* o a *gyrA* y determinar una disminución de la sensibilidad a quinolonas (CMI a ciprofloxacino de 4-8 µg/ml). Una segunda mutación que afecte al gen que codifica la subunidad no implicada inicialmente (*parC* o *gyrA*), va a condicionar el desarrollo de una resistencia de alto nivel (CMI de 16-64 µg/ml a ciprofloxacino), especialmente cuando hay una combinación de ambas mutaciones[29,32,49].

Las nuevas quinolonas (gatifloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino...), debido a su mayor actividad ante la topoisomerasa IV y la DNA-gyrasa, incluso ante microorganismos con una única mutación en la subunidad parC, van a permanecer sensibles, pero puede no ocurrir lo mismo en el caso de levofloxacino. Con esta última quinolona se han descrito casos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento en monoterapia[49,50].

Bomba de eflujo

Este mecanismo probablemente desempeña un papel menos importante en la susceptibilidad reducida a algunas de las nuevas fluorquinolonas[35] y por ello resulta en un nivel de resistencia bajo (incrementos en la CMI de 2-4 veces). En el neumococo, está mediado por una proteína de eflujo, la PmrA[51].

En el caso de las fluorquinolonas, además de ser posible la adquisición de una cepa de neumococo resistente de otra persona (resistencia primaria), ésta puede desarrollarse durante el tratamiento o bien como resultado de una exposición previa a estos fármacos mediante mutaciones puntuales (resistencia adquirida o secundaria). Así, se ha demostrado que los neumococos con disminución de la sensibilidad a fluorquinolonas pertenecen a múltiples clones y serotipos, lo que sugiere que la nueva resistencia se está desarrollando de forma simultánea en múltiples cepas autóctonas sometidas a presión antibiótica[35,36].

FACTORES DE RIESGO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Conocer los factores de riesgo de NAC por neumococo resistente puede ayudar a controlar la extensión de estas cepas y es, además, muy importante a la hora de elegir un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

Factores de riesgo de resistencia a penicilina

Los factores que con más frecuencia se asocian con la resistencia a la penicilina[52] se han agrupado en: consumo previo de antibióticos, hospitalización durante los 3-6 meses previos, adquisición nosocomial de la infección, epi-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 55

sodios de neumonía durante el año anterior, severidad de presentación de la neumonía, edad menor a 5 años o mayor de 65, alcoholismo, enfermedad no invasiva, raza blanca, convivencia en comunidades cerradas, sospecha de aspiración, exposición a niños en guarderías y presencia de enfermedades crónicas subyacentes (fundamentalmente la EPOC)[10,33,42,53-55]. En un estudio multicéntrico realizado en Francia[56], también se incluyeron como factores de riesgo para padecer una neumonía por neumococo resistente: edad inferior a 15 años, el aislamiento de los microorganismos del tracto respiratorio superior y la infección por VIH[10] (Tabla 2).

TABLA 2. **Factores de riesgo de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina** [10,33,42,53-56]

Factores de riesgo de S. pneumoniae *resistente a penicilina*

- Administración previa de β-lactámicos
- Origen nosocomial
- Infección por HIV
- Neumonías en el año previo
- Contacto con niños de guarderías
- Hospitalización previa
- Alcoholismo
- Enfermedad no invasiva
- Aislado procedente de muestra respiratoria
- Presencia de dos o más comorbilidades
- Edad < 5 y > 65 años
- Convivencia en comunidades cerradas
- EPOC
- Raza blanca
- Sospecha de aspiración
- Presentación grave de la neumonía

Factores de riesgo de resistencia a macrólidos

Están menos estudiados los factores relacionados con la resistencia a eritromicina, aunque hasta el momento se han descrito: la edad inferior a 5 años, la adquisición nosocomial de la infección, la raza blanca, los ingresos hospitalarios previos y la resistencia a la penicilina[10,57,58] (Tabla 3).

Factores de riesgo de resistencia a quinolonas

Para la resistencia a quinolonas se han establecido como factores de riesgo: la exposición previa a las mismas, edad avanzada, estancia en residencias, adquisición nosocomial de la infección, aislamiento en esputo, resistencia a la penicilina y EPOC[42,37]. En función de estos datos, se ha sugerido que, al igual que la nasofaringe es el principal reservorio de neumococos resistentes a la penicilina y macrólidos, los bronquios de los ancianos con EPOC podrían serlo de cepas de neumococos resistentes a fluorquinolonas[37] (Tabla 3).

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

En los últimos tiempos, una constante en nuestra práctica clínica habitual es intentar conocer hasta qué punto las resistencias antibióticas están implicadas en la morbi-mortalidad de la neumonía neumocócica. Actualmente, la relevancia clínica de la resistencia *in vitro* a los β-lactámicos en esas infecciones no está clara aún y, por ello, no disponemos de una normativa *gold standard* en el tratamiento de la neumonía por neumococo resistente[17,20].

De manera genérica y a modo de resumen inicial, si revisamos la literatura[17], existen evidencias de que la probabilidad de fracaso terapéutico no aumenta en las neumonías causadas por cepas neumocócicas con CMI < 1 µg/ml para penicilina[59-61]. En cepas con valores de CMI de 2-4 µg/ml, algunos datos sugieren que no hay incremento en los índices de fracaso

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 56

TABLA 3. **Factores de riesgo de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos y quinolonas**

Factores de riesgo de S. pneumoniae *resistente a macrólidos*[10,57,58]

- Edad inferior a 5 años
- Adquisición nosocomial de la neumonía
- Raza blanca
- Ingresos hospitalrios previos
- Resistencia a la penicilina

Factores de riesgo de S. pneumoniae *resistente a quinolonas*[37,42]

- Exposición previa a quinolonas
- Edad avanzada
- Domicilio institucionalizado
- Adquisición nosocomial de la infección
- Aislamiento de la cepa en esputo
- Resistencia a la penicilina
- EPOC

terapéutico[62,63] mientras, que otros apuntan a un incremento en la mortalidad[63]) o en la incidencia de complicaciones[64-66]. Afortunadamente, la neumonía neumocócica producida por cepas con CMI superiores a 4 µg/ml todavía no es muy frecuente. En Estados Unidos, alrededor de dos tercios de los neumococos resistentes a penicilina tienen una CMI de 2 µg/ml y la gran mayoría del tercio restante tiene una CMI de 4 µg/ml[25]. En nuestro país, el porcentaje de estos casos también es bajo[10,67] (0,5 y 6,5%, respectivamente, para valores de 4 µg/ml y ningún caso de 8 µg/ml en ambos estudios).

Hay dos importantes cuestiones que influyen poderosamente a la hora de responder a la pregunta planteada: por una parte, la gravedad de presentación de la neumonía y, por otra, la adecuación del tratamiento empírico. Sobre todos estos temas, en los últimos años varios autores han realizado importantes aportaciones. Pallarés et al.[59] refieren una mayor mortalidad entre los pacientes con resistencia a la penicilina; sin embargo, esta diferencia desaparece al ajustar el modelo con otros factores predictivos de mortalidad. Los autores estudiaron el efecto de la resistencia a penicilina y cefalosporinas sobre la mortalidad en 504 pacientes con neumonías neumocócicas demostradas, y comprobaron que los niveles habituales de resistencia antibiótica no se asociaban a un incremento en la mortalidad de pacientes con neumonía neumocócica grave. Ewig et al.[54] analizan de forma prospectiva a 101 pacientes consecutivos con neumonía neumocócica adquirida en la comunidad y hospitalizados y refieren una mortalidad del 15% en pacientes con algún tipo de resistencia, frente a un 6% en pacientes con cepas sensibles. No obstante, ningún tipo de resistencia se asoció finalmente de forma significativa a la mortalidad. La mortalidad relacionada en presencia de tratamiento antimicrobiano discordante fue del 12% en comparación con el 10% si el antibiótico era concordante (RR:1,2; IC95 [0,3-5,3]; p:0,67), lo que indica que no hay un exceso de mortalidad debido a un tratamiento aparentemente inapropiado. Los autores concluyen que la evolución de los pacientes no se vio afectada de forma significativa por la resistencia y confirman así los resultados de estudios previos. Turett et al.[64], en un estudio retrospectivo sobre neumonías bacteriémicas, con una elevada prevalencia de pacientes con infección por VIH, encuentran en el análisis multivariado que las resistencias a la penicilina de alto nivel fueron un factor independiente relacionado con la mortalidad, además de edad avanzada, enfermedad severa, infiltrados pulmonares multilobares y/o derrame pleural y factores raciales. También analizaron si el paciente recibía tratamiento activo para la cepa de neumococo, pero esta variable (adecuación del tratamiento) no fue significativa con respecto a la mortalidad (p:0,11). Metlay et al.[68], en un estudio retrospectivo sobre 192 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica (23% de los cuales presentaban algún tipo de resistencia del neumococo a la penicilina), valoran la gravedad de presentación de la neumonía utilizando una versión modificada del

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 57

original *Pneumonia Severity Index* (PSI)[69] y analizan, asimismo, el grado de concordancia del antibiótico administrado de forma empírica durante las primeras 48 horas con la sensibilidad de la cepa de neumococo aislada. Los pacientes infectados con cepas no susceptibles a la penicilina mostraron un mayor índice de severidad de la infección en el momento del ingreso, con mayor riesgo de infecciones supurativas y mortalidad intrahospitalaria; sin embargo, la mortalidad no fue significativa tras su ajuste con la gravedad de presentación. Sólo un pequeño grupo de pacientes recibió tratamiento antibiótico no concordante con la sensibilidad de la cepa aislada; sin embargo, los parámetros de seguimiento analizados no mostraban diferencias con respecto a los pacientes con tratamiento concordante, por lo que este factor no fue significativo en el seguimiento.

Hasta aquí comprobamos cómo el pronóstico de la neumonía neumocócica con β-lactámicos no parece diferir ya sea causada por una cepa sensible o resistente[17,59,70,71].

Sin embargo, posteriormente Feikin et al.[60] estudiaron los factores epidemiológicos que afectaban a la mortalidad de la neumonía por neumococo en casi 600 pacientes hospitalizados y encontraron que la mortalidad se asociaba con la edad, enfermedades subyacentes, raza asiática y residencia en una comunidad local diferente. No encontraron una asociación significativa con la resistencia a la penicilina o a la cefotaxima en el análisis multivariado; sin embargo, cuando excluían las muertes durante los cuatro primeros días de ingreso, la mortalidad sí estaba significativamente asociada con CMI a penicilina superiores a 4 µg/ml (OR 7,1) y CMI a cefotaxima superiores a 2 µg/ml (OR 5,9). Dichos datos sugieren que la resistencia de alto nivel podría estar asociada a una evolución adversa. Precisamente la no selección de pacientes con neumococo resistente a penicilina y CMI ≥ 4 µg/ml es una limitación de los otros estudios, aunque tal como se ha observado en nuestro país[10,67] el porcentaje de estos casos (6,5 y 0,5%, respectivamente, para valores de 4 µg/ml y ningún caso de 8 µg/ml en ambos estudios) es aún pequeño.

Más recientemente, Yu et al.[72] no pudieron demostrar que la resistencia a la penicilina afectara al pronóstico de 844 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica. La mortalidad, el tiempo hasta la defervescencia y la frecuencia de complicaciones supuradas, no fueron estadísticamente diferentes entre los infectados por cepas sensibles a la penicilina o los infectados por neumococos resistentes.

En el estudio de Aspa et al.[10] sobre 638 NAC por neumococo ocurridas en España entre 1999 y 2000, los factores de riesgo independientes de NAC por neumococo resistente a la penicilina (incluyendo cepas intermedias y resistentes) fueron la enfermedad pulmonar crónica (OR 1,44), la infección por VIH (OR 1,98), la hospitalización previa en los tres meses anteriores (OR 1,69) y la sospecha de aspiración (OR 2,12), mientras que los de NAC neumocócica resistente a eritromicina (y, presumiblemente a todos los macrólidos) fueron la hospitalización en los tres meses previos (OR 1,89) y la resistencia del aislado a la penicilina (OR 15,85). Las cifras de resistencia encontradas en este estudio multicéntrico, con los criterios de la NCCLS de enero de 2002[16] figuran recogidas en la tabla 4.

Si bien en este estudio[10], en el análisis multivariante, el nivel de sensibilidad a la penicilina tampoco mostró asociación con la mortalidad, sí se pudo demostrar, a diferencia de estudios previos[68], que la coagulación intravascular diseminada, el empiema o la bacteriemia eran significativamente más frecuentes en pacientes con neumonía neumocócica producida por una cepa sensible a la penicilina. Según estos datos, se podría avanzar la hipótesis de que, a mayor nivel de resistencia, el neumococo presenta menor poder infectivo, lo que puede reflejar el coste biológico que las mutaciones que condicionan la resistencia generan en el comportamiento de la bacteria[10].

A la vista de lo expuesto, hasta el momento, no se ha podido demostrar de una forma

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 58

TABLA 4. **Susceptibilidad antibiótica de las 638 cepas neumocócicas aisladas en España (Enero 1999-Abril 2000)[10]**

Antibióticos testados	*Sensibilidad antibiótica*		
	Susceptible	*Intermedio*	*Resistente*
Amoxicilina	94,7 [92,6-96,3]	3 [1,8-4,6]	2,4 [1,32-3,8]
Penicilina	64,3 [60,5-68]	25,5 [22,2-28,9]	10,2 [7,8-12,5]
Eritromicina	72,6 [69,1-76]	---	27,4 [24-30,9]
Cefotaxima	97,2 [95,6-98,3]	2,5 [1,44-4,04]	0,3 [0,04- 1,13]
Cefuroxima	68 [66,4-71,6]	3,1 [1,9-4,8]	28,8 [25,3- 32,4]
Imipenem	73,7 [70,3-77,1]	22,1 [18,9- 25,3]	4,2 [2,8- 6,1]
Vancomicina	100	---	---
Teicoplanina	100	---	---
Levofloxacino	99,4 [98,4-99,8]	---	0,6 [0,2- 1,6]
Trovafloxacino	99,4 [98,4-99,8]	---	0,6 [0,2- 1,6]
Tetraciclina	68,5 [64,9-72,1]	0,8 [0,25-1,8]	30,7 [27,1- 34,3]
Cloranfenicol	82 [79-85]	---	18 [15- 21]

Datos expresados como % y [CI 95%].

S: Sensible; I: Intermedio; R: Resistente.

Puntos de corte de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para *Streptococcus pneumoniae* (µg/ml), según criterios interpretativos de la National Committee for Laboratory Standars (NCCLS) (16):

Amoxicilina [S ≤ 2; I:4; R ≥ 8]; Penicilina [S ≤ 0,06; I: 0.12-1; R ≥ 2]; Eritromicina [S ≤ 0,25; I:0.5; R ≥ 1]; Cefotaxima [S ≤ 1; I:2; R ≥ 4]; Cefuroxima [S ≤ 0,5; I:1; R ≥ 2]; Imipenem [S ≤ 0,12; I: 0,25-0,5 ; R ≥ 1]; Vancomicina [S ≤ 1]; Teicoplanina [S ≤ 1]; Levofloxacino [S ≤ 2 ; I: 4; R ≥ 8].

Trovafloxacino [S ≤ 1; I:2; R ≥ 4]; Tetraciclina [S ≤ 2; I: 4; R ≥ 8]; Cloranfenicol [S ≤ 4; R ≥ 8].

(Modificado de (10): Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacaín J, Fenoll A, Celis R, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 2004;38(15):787-98).

fehaciente una peor evolución en los pacientes con infecciones no meníngeas por cepas de neumococo resistentes a penicilina, al menos cuando la CMI a penicilina es menor de 1 µg/ml. En pocos estudios se han tenido en cuenta importantes variables de confusión a la hora de valorar la evolución y la mortalidad final, como son la gravedad de presentación de la neumonía y la concordancia entre el antibiótico elegido y la susceptibilidad de la cepa causante de la infección. La conclusión final es que no se ha demostrado de forma convincente que las resistencias estén relacionadas con un aumento en la mortalidad, una vez que se eliminan los factores relacionados con la gravedad inicial de presentación o con las comorbilidades asociadas. Por tanto, con niveles de resistencia inferiores a 4 µg/ml, los β-lactámicos a dosis elevadas son una adecuada opción terapéutica[17]. No existen datos suficientes por el momento que apoyen el uso de esta familia de antibióticos fren-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 59

te a aislamientos con CMI ≥ 4 µg/ml. En consecuencia y considerando la definición actual de resistencia, en la mayoría de los estudios no se pueden establecer el impacto real de dichas cepas resistentes sobre la evolución de la enfermedad. Llegados a este punto, es lógico que desde el *Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Group*[17] se recomiende modificar los puntos de corte antes de hablar de resistencia del neumococo a la penicilina en la neumonía neumocócica, con la sensata propuesta de establecer como sensibles las cepas neumocócicas con CMI < 1 µg/ml, de sensibilidad intermedia si la CMI es 2 µg/ml y resistentes si la CMI es ≥ 4 µg/ml.

CONSECUENCIAS TERAPÉUTICAS

La mayor dificultad se plantea a la hora de elegir el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* con niveles de resistencia a penicilina superiores a 4 µg/ml, debido a la falta de datos concluyentes. Dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se acepta generalmente que dosis elevadas de β-lactámicos o fluorquinolonas (activas contra gérmenes Gram positivos), son todavía drogas seguras para usarlas cuando tratamos una neumonía neumocócica. Además, cuando existe una disminución de la sensibilidad antibiótica *in vitro*, observamos que la mayor parte de los pacientes se pueden seguir curando con penicilina u otros β-lactámicos, pues la resistencia a la penicilina está lejos de lo que podríamos considerar como total, al menos mientras persistan los niveles de resistencia actuales.

β-lactámicos

En el caso de los β-lactámicos, es bien conocido que la mejor eficacia se consigue cuando la concentración de fármaco libre a nivel tisular se mantiene por encima de la CMI del microorganismo durante un tiempo que sea al menos el 40-50% del intervalo entre dosis (T > 40% CMI)[19]. Esto se puede conseguir, en el caso del neumococo resistente con CMI de 2 µg/ml, empleando dosis de 8-15 millones de unidades de penicilina /día, dividida en 6 dosis (100.000-300.000 U/kg/día), también con ampicilina (100-300 mg/kg/día), amoxicilina (1 g /8 h), cefotaxima (100-300 mg/kg/día), ceftriaxona (2-4 g/día) y cefepime (6 g/día) obteniendo niveles que superan con claridad el T > 40% CMI del neumococo resistente a penicilina[19,73]. Por tanto, con niveles de resistencia inferiores a 4 µg/ml los β-lactámicos a las dosis referidas son una adecuada opción terapéutica. No existen datos suficientes que apoyen el uso de esta familia de antibióticos frente a aislamientos con CMI de penicilina ≥ 4 µg/ml, como tampoco está demostrado que con la infusión intravenosa continua de los β-lactámicos se consiga una mayor eficacia terapéutica[74].

Macrólidos

Otra alternativa terapéutica son los macrólidos. Sin embargo, conviene recordar que en nuestro país el nivel de resistencia de *S. pneumoniae* a esta familia de antimicrobianos se sitúa en torno al 25-40%[10,11,67]. En el trabajo de Lonks et al.[43], de un total de 316 casos, el 15% de las bacteriemias fueron resistentes a macrólidos. La resistencia a macrólidos en el neumococo puede aparecer de forma aislada pero, habitualmente, evolucionan en paralelo con la resistencia a la penicilina; ya hemos comentado previamente que estará presente en menos del 5% de los neumococos sensibles y en el 48-70% de los aislamientos con resistencia a la penicilina (CMI ≥ 2 µg/ml)[41].

Por ello, en principio este grupo de antibióticos no constituyen una alternativa para el tratamiento del neumococo resistente a penicilina salvo que el estudio de sensibilidad indique lo contrario. Algunos autores[17,41], sin embargo, consideran que pueden ser útiles en casos de resistencia de bajo nivel a macrólidos, aprovechando sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (actividad tiempo dependiente la eritromicina, concentración dependiente la azitromicina), con buena penetración a nivel del parénquima pulmonar inflamado, pero no existe suficiente bibliografía que lo apoye de forma inequívoca[41].

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 60

Además, se han referido fracasos clínicos al emplear un tratamiento con macrólidos en pacientes con neumonía neumocócica[75,76] y aparición de bacteriemia por neumococos resistentes a eritromicina durante el tratamiento con este antibiótico[43]. Por tanto, la NAC por *S. pneumoniae* tratada en monoterapia con esta familia de antibióticos ha de ser seguida de forma especial e, incluso, se debería evitar su uso en los episodios graves.

En los pacientes con NAC leve, que permitan realizar un tratamiento ambulatorio, disponemos en la actualidad de un ketólido, la telitromicina, con buena actividad frente a neumococo resistente a β-lactámicos y macrólidos[29]. No obstante y al igual que en el resto de antimicrobianos, también se han descrito ya casos de resistencia en cepas resistentes al resto de macrólidos[44].

Fluorquinolonas

En relación con las fluorquinolonas, a pesar de haber aumentado en los últimos años, el nivel de resistencia del neumococo frente a ellas se mantiene todavía en niveles relativamente bajos[10,35,77] y se observa fundamentalmente en cepas con alto nivel de resistencia a la penicilina. Además, las nuevas fluorquinolonas son más eficaces frente a neumococo con sensibilidad disminuida frente a β-lactámicos, aunque se han descrito casos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento con levofloxacino[37,49,50].

De entre las nuevas fluorquinolonas, su actividad *in vitro* frente a neumococo por orden decreciente es la siguiente: gemifloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, esparfloxacino y levofloxacino, aunque solamente esta última permite el uso intravenoso.

No obstante, conviene tener muy presente el riesgo de que el uso masivo de fluorquinolonas se acompañe de un incremento de resistencias frente a esta familia de antibióticos[78,79].

Otras alternativas

Si la evolución de la neumonía no es buena con las opciones anteriores, recurriremos a alguna de las siguientes alternativas: imipenem, combinación de cefalosporinas de 3ª generación y glicopéptido o levofloxacino; linezolid. Vancomicina y linezolid son, hasta el momento, terapéuticas uniformemente activas frente a este microorganismo, aunque la experiencia clínica existente es aún escasa[29,32].

De todas formas, la mayor dificultad se plantea a la hora de elegir el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* con niveles de resistencia superiores a 4 µg/ml, debido a la falta de datos concluyentes.

Tratamientos combinados

Existen algunos trabajos que señalan posibles ventajas de la terapia de combinación en la neumonía neumocócica grave[80-83]. Uno de los más relevantes inicialmente fue el publicado por Waterer et al.[81], un trabajo retrospectivo sobre 225 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica; 99 de los pacientes reciben tratamiento con un solo antibiótico efectivo, 102 reciben dos antibióticos efectivos y 24 reciben tres antibióticos efectivos para la cepa aislada. La mortalidad en el grupo de los pacientes con monoterapia fue significativamente más alta que en los pacientes tratados con dos antibióticos. Tras el análisis multivariado, el tratamiento con un solo antibiótico continuó siendo un factor independiente de mortalidad. Todos las muertes tuvieron lugar en pacientes que pertenecían a las clases de mayor riesgo, según la escala PSI[69].

En este sentido, en los estudios posteriores de Brown et al.[82] y de Martínez et al.[80], se observó que la morbimortalidad de los pacientes con NAC por neumococo fue menor cuando se empleó en su tratamiento la asociación de un β-lactámico y un macrólido, que cuando se hizo monoterapia. Incluso Sánchez et al.[83], encuentran que, en comparación con otros macrólidos, la combinación con azitromicina podría tener mejores resultados. Sin embargo, existen importantes limitaciones en estos trabajos (retrospectivos, exclusión de los pacientes más graves, prospectivos sin control doble ciego...) que hacen que sus resultados

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 61

deban tomarse con cautela. Hasta que no se realicen nuevos estudios aleatorizados, no existirán datos suficientes que permitan ser categóricos sobre la utilidad clínica de la combinación de antibióticos en la NAC grave.

CONCLUSIONES

Dentro de los objetivos del tratamiento antibiótico, no sólo debemos tener en mente la erradicación del germen responsable de la infección, sino que hay que intentar evitar a largo plazo la aparición de los mecanismos de resistencia que dichos patógenos desarrollan para su propia defensa. Este último fenómeno está en relación, probablemente entre otros, con la presión antibiótica ejercida por la presencia de concentraciones séricas de antibiótico relativamente bajas, subóptimas, que si bien pueden contribuir a erradicar el patógeno causante de la neumonía, condicionan la selección de mutantes resistentes entre la flora orofaríngea, donde el fármaco no alcanza concentraciones suficientemente altas. En estas circunstancias, estas cepas mutantes que poseen un cierto grado de resistencia al fármaco, son favorecidas y tienden a dominar la población. De esta población con bajo nivel de resistencia se seleccionarán progresivamente gérmenes con niveles cada vez más elevados.

Es importante, por ello, insistir en que una de las estrategias más importantes que tenemos a nuestro alcance como clínicos para prevenir la aparición de resistencias microbianas es reducir o minimizar el tiempo en que dichos niveles subóptimos del antibiótico están presentes, para lo cual será imprescindible un adecuado manejo de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los mismos.

Hay que valorar también y tener en cuenta medidas de control de la infección y el uso racional, juicioso y responsable, de los antibióticos evitando, en la medida de lo posible, su utilización innecesaria tanto dentro como fuera de los hospitales, pues todo ello en conjunto constituye la mejor defensa para evitar la emergencia y diseminación posterior de resistencias. En España, a pesar de nuestras altas cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos "tradicionales", no hemos conseguido no incrementarlas durante la última década[10,84].

Por último, insistir en la importancia de los estudios de vigilancia epidemiológica[85], que juegan un papel fundamental a la hora de valorar el patrón local de resistencias así como sus fluctuaciones, lo que nos permite ajustar de una forma más precisa el tratamiento antibiótico cuando nos enfrentamos a nuestros pacientes con neumonía; no olvidemos que ellos son los últimos beneficiarios de todas las estrategias que los clínicos establezcamos en nuestra práctica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos de Unamuno C, Llorente San Martín MA, Carandell Jäguer E, Gutiérrez García M, et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca. Med Clin (Barc) 1998; 110: 290-4.
2. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Respir J 2000; 15: 757-63.
3. Pachón J, Alcántara J, Cordero E, Lama C, Rivero A. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 350-7.
4. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med 1994; 96: 313-20.
5. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-54.
6. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 397-405.
7. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is Streptococcus pneumoniae the

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 62

leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999; 106: 385-90.

8. Whitney C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A. Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. N Engl J Med 2000; 343: 1917-24.
9. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. Rev Esp Quimioter 2003; 16: 457-66.
10. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacaín J, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 2004; 38(15): 787-98.
11. Baquero F, García-Rodriguez J, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 S. pneumoniae isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results a multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-9.
12. Musher DM. Streptococcus pneumoniae. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone, 5ª edition. 2000. p. 2128-47.
13. Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotipe distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
14. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 1992; 15: 77-83.
15. Chenoweth CE, Saint S, Martínez F, Lynch JP III, Fendrick AM. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: implications for patients with community-acquired pneumonia. Mayo Clin Proc 2000; 75: 1161-8.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that grow aerobically; approved standard. NCCLS 2002; supplemental tables. M100-S12(M7-A5): 1-20.
17. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160: 1399-408.
18. Musher DM. A fresh look at the definition of susceptibility of Streptococcus pneumoniae to β-lactam antibiotics. Arch Intern Med 2001; 161: 2538-44.
19. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
20. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 628-44.
21. Woods D. The biochemical mode of sulphonamide drug. J Gen Microbiol 1962; 29: 687-702.
22. Coburn AF YD. The epidemiology of haemolytic Streptococcus during World War in the United States Navy. Baltimore, Williams & Wilkins. Baltimore, 1949.
23. Maclean IH, Fleming A. M & B 639 and pneumococci. Lancet 1939; 1: 562-8.
24. Florey ME FH. General and local administration of penicillin. Lancet 1943; 1: 387-97.
25. Doern GV, Brueggemann AB, Blocker M, Dunne M, Holley HP, Kehl KS, et al. Clonal relationships among high-level penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. Clin Infect Dis 1998; 27: 757-61.
26. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 171-96.
27. Markiewicz Z, Tomasz A. Variation in penicillin-binding protein patterns of penicillin-resistant isolates of pneumococci. J Clin Microbiol 1989; 27: 405-10.
28. Baquero F, Blázquez J, Loza E, Cantón R. Molecular basis of resistance to b-lactams in infections by Streptococcus pneumoniae. Med Clin (Barc) 1998; 110 (Suppl 1): 8-11.
29. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. Lancet Infect Dis 2002; 2: 404-15.
30. Baquero F. Pneumococcal resistance to b-lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist 1995; 1: 115-20.
31. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. Chest 1999; 115: 19S-23S.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 63

32. Appelbaum PC. Resistance among Streptococcus pneumoniae: implications for drug selection. Clin Infect Dis 2002; 34: 1613-20.
33. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Marti C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: a population-based study. Clin Infect Dis 1994; 19: 884-90.
34. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Bellvitge hospital, Barcelona, Spain. Clin Infect Dis 1992; 15: 99-105.
35. Chen DK, Mc Geer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluorquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999; 341: 233-39.
36. Liñares J, de la Campa AG, Pallarés R. Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 1999; 341: 1546-7; autor reply 1547-8.
37. Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, et al. Risk factors for adquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae: a case-control study. Clin Infect Dis 2001; 32: 701-7.
38. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, on behalf of the Spain Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influence of different factors on the ciprofloxacin resistance prevalence of Streptococcus pneumoniae in Spain. Results of one-year (1996-7) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3481-2.
39. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliot JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drig-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. J Infect Dis 1996; 174: 986-93.
40. Friedland IR, McCracken GH, Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 1994; 331: 377-82.
41. Lynch III JP, Martínez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant S. pneumoniae for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002; 34 (Suppl 1): S27-S46.
42. Torres A. Impacto de las resistencias de S. pneumoniae a la penicilina y otros antibióticos en el manejo y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 2001; 37 (Suppl 4): 94-9.
43. Lonks JR, Garau J, Gómez L, Xercavins M, Ochoa DE, Gareen IF, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromicin-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 2002; 35: 556-64.
44. Boswell F, Andrews JM, Ashby JP, Fogarty C, Brenwald NP, Wise R. The in vitro activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 703-9.
45. Hooper DC, Wolfson JS, eds. Quinolone Antimicrobial Agents. American Society for Microbiology. Washington DC 1993.
46. Muñoz R, de la Campa AG. ParC subunit of DNA topoisomerase IV of Streptococcus pneumoniae is a primary target of fluoroquinolones and cooperates with DNA gyrase. A subunit in forming resistance phenotype. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2252-7.
47. Tankovic J, Perichon B, Duval J, Courvalin P. Contribution of mutations in gyrA and parC to fluoroquinolone resistance of mutants of Streptococcus pneumoniae obtained in vivo and in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2505-10.
48. Morrissey I, George JT. Purification of pneumococcal type II topoisomerase and inhibition by gemifloxacin and other quinolones. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Suppl A): 101-6.
49. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002; 346: 747-50.
50. Zhanel GG, Hoban DJ, Chan CK. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002; 347: 65-7; author reply 65-7.
51. Gill M, Brenwald NP, Wise R. Identification of an efflux pump gene, pmrA, associated with fluorquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 187-9.
52. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. Crit Care Med 2001; 29: 114-20.
53. Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sánchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant Strepto-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 64

coccus pneumoniae: a multicenter study. Clin Infect Dis 1997; 24: 1052-9.

54. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1835-42.
55. Campbell GD Jr, Silberman R. Drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 1998; 26: 1188-95.
56. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by Streptococcus pneumoniae strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. Clin Infect Dis 1996; 22: 63-72.
57. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S, et al. Macrolide resistance among invasive Streptococcus pneumoniae isolates. JAMA 2001; 286: 1857-62.
58. Moreno S, García-Leoni ME, Cercenado E, Díaz MD, Bernaldo de Quirós JC, Bouza E. Infections caused by erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. Clin Infect Dis 1995; 20: 1195-200.
59. Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona (Spain). N Engl J Med 1995; 333: 474-80.
60. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance 1995-1997. Am J Public Health 2000; 90: 223-29.
61. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 885-90.
62. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in Korean children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1346-54.
63. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. The Streptococcus pneumoniae Working Group. Pediatrics 1999; 103: 409-13.
64. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. Clin Infect Dis 1999; 29: 321-27.
65. Buckingham SC, Brown SP, Joaquín VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. J Pediatr 1998; 132: 174-6.
66. Dowell SF, Smith T, Leversedge K, Snitzer J. Failure of treatment of pneumonia associated with highly resistant pneumococci in a child. Clin Infect Dis 1999; 29: 462-3.
67. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationship: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-40.
68. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Withney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adults patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2000; 30: 520-28.
69. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanuba BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.
70. Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, Jorgensen JH, et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. Clin Infect Dis 2001; 33: 797-805.
71. Watanabe H, Sato S, Kawakami K, Oishi K, Rikitomi N, et al. A comparative clinical study of pneumonia by penicillin-resistant and sensitive Streptococcus pneumoniae in a community hospital. Respirology 2000; 5: 59-64.
72. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitri resistance, antibiotics administered and clinical outcome. Clin Infect Dis 2003; 37: 230-7.
73. File Jr TM. Appropiate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 2002; 34 (Suppl 1): S17-S26.
74. Bryan CS. Treatment of pneumococcal pneumonia: the case for penicillin G. Am J Med 1999; 107: 63S-8S.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 65

75. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteriemia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis 2003; 31: 1008-11.
76. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia atribuited to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. Chest 2000; 118: 1839-40.
77. Jones RN, Mutnick AH, Varnam DJ. Impact of modified nonmeningeal Streptococcus pneumoniae interpretive criteria (NCCLS M100-S12) on the susceptibility patterns of five parenteral cephalosporins: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997 to 2001). J Clin Microbiol 2002; 40: 4332-33.
78. Goldstein EJ, Garabedian-Ruffalo SM. Widespread use of fluorquinolones versus emerging resistance in pneumococci. Clin Infect Dis 2002; 35: 1505-11.
79. Williams JH, Jr. Fluorquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse. Chest 2001; 120: 1771-75.
80. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36: 389-95.
81. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 1837-42.
82. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. Chest 2003; 123: 1503-11.
83. Sánchez F, Mensa J, Martínez JA, García E, Marco F, González J, et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? Clin Infect Dis 2003; 36: 1239-45.
84. Camacho M, Vicioso D, Berrón S, Jado I, Casal J, Fenoll A. Serotipos y resistencia a antibióticos de Streptococcus pneumoniae (Enero 1997-2001). Enferm Infecc Microbiol 2002; 20 (Suppl 1): 101.
85. Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. J Antimicrob Chemother 2002; 50: (Suppl S1), 1-7.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Raquel Martínez Tomás, José Manuel Vallés Tarazona, Soledad Reyes Calzada, Rosario Menéndez Villanueva

RESUMEN

La incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en España es de 2 a 10 casos por 1.000 habitantes y año con una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes que requieren ingreso hospitalario, entre un 8 a un 25% de los casos. La mortalidad es menor de un 1% en las NAC extrahospitalarias, entre un 5-15% en las hospitalarias y mayor de un 25% aquellas que requieren ingreso en UCI.

El agente etiológico más frecuente y que causa más mortalidad en la NAC es el *S. pneumoniae*. Sin embargo la etiología de la NAC depende del ámbito de adquisición, gravedad y de factores del huésped, como la edad y, sobre todo, la enfermedad subyacente.

La mortalidad en la NAC depende del organismo causal, del ámbito de adquisición y otros factores del huésped.

Las escalas pronósticas disponibles en la actualidad sirven para predecir la mortalidad por neumonía a partir de variables clínicas, analíticas y radiológicas (escala Fine y CURB). Estudios más recientes han investigado también factores relacionados con el fracaso terapéutico y la estabilidad clínica de la NAC grave.

La calidad en el manejo del paciente con NAC se asocia con un mejor pronóstico por lo que algunas recomendaciones aparecen ya publicadas en las normativas más recientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

Las infecciones del tracto respiratorio son una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, entre ellas, la neumonía es una infección frecuente cuya incidencia es difícil de calcular por varias razones: no es una enfermedad de declaración obligatoria, en la mayoría de estudios no se incluyen pacientes diagnosticados y tratados de forma ambulatoria que representan cerca del 80% de las neumonías adquiridas en la comunidad y, en ocasiones, los criterios diagnósticos no son uniformes[1], e incluyen casos de neumonías nosocomiales, de inmunodeprimidos o incluso neumonías no confirmadas o errores diagnósticos; otras veces, el episodio es leve y se cataloga como infección respiratoria simple. No obstante, la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad se estima que oscila entre 2 y 12 casos por 1.000 habitantes y año, variando ampliamente con la edad siendo más frecuente por debajo de los 5 años de edad y en los mayores de 65 años en los que la incidencia se sitúa en 25-35 casos por 1.000 habitantes y año, siendo discretamente superior en los varones[2].

La incidencia de la NAC en España varía de unas comunidades autónomas a otras, así por ejemplo, en la zona del Maresme en Cataluña, la incidencia era de 2,6 casos por 1.000 habitantes y año[3], mientras que en el País Vasco era de 8,8 casos por 1.000 habitantes y año[4]; esta diferencia podría explicarse por los diferentes criterios diagnósticos o por la existencia de variaciones en la incidencia de los distintos gérmenes responsables.

Existe también una variación estacional de la incidencia de la NAC, así, en los países de clima templado como el nuestro, son más frecuentes en los meses de invierno.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 68

La NAC representa el 5-12% de las infecciones respiratorias y es la primera causa infecciosa que justifica el ingreso hospitalario. Monge et al.[5] en un estudio realizado sobre neumonías ingresadas, muestra una variabilidad significativa en la incidencia de hospitalizaciones por neumonía en las distintas comunidades autónomas que varía desde 2,38 casos por 1.000 habitantes y año en Cataluña a 0,8 casos por 1.000 habitantes y año en las Islas Canarias. Esta diferencia puede explicarse por la distinta tasa de incidencia de la NAC, por la diferente distribución etaria de la población, por distintos criterios de hospitalización o, incluso, al tratarse de un estudio basado en las neumonías hospitalizadas, la facilidad de acceso a los hospitales o la disponibilidad de camas. Este autor obtiene una incidencia anual media de hospitalización entre las distintas comunidades autónomas de 1,6 casos por 1.000 habitantes y año, incidencia que se triplica en mayores de 65 años, situándose en 5,23 casos por 1.000 habitantes y año.

La tasa de ingreso sobre el total de las neumonías varía de unas series a otras. Así, Aguirre et al.[4] obtienen una tasa del 12,4% mientras que Almirall et al.[3] observan una frecuencia de ingreso del 26%.

La tasa de ingreso entre las neumonías que acuden al servicio de urgencias es superior al 50%, como se observa en las series de Almirall[2,3] y de España et al[6].

La proporción de pacientes que requieren ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) varía desde el 5% en un estudio multicéntrico de la *British Thoracic Society*[7] al 10% de la serie de Torres et al. en España[8].

La NAC constituye una entidad de gran relevancia debido al consumo de recursos sanitarios y al coste económico que genera, tanto directo (gasto farmacéutico, consultas médicas e ingresos hospitalarios), como indirecto (bajas escolares y laborales). En Estados Unidos se estima un coste anual de 34.4 billones de dólares[9]. En este sentido, los costes de la NAC que se trata en el hospital son 15 veces superiores a los de la NAC tratada en el domicilio, por lo que el total de los costes directos del tratamiento de la neumonía son, sobre todo, a expensas de los costes de la hospitalización[10].

Monge et al.[5] han analizado el coste de la atención de la NAC hospitalizada en España, que alcanza los 115 millones de euros y que corresponden a los más de 51.000 pacientes ingresados por año. Más recientemente, Bartolomé et al.[11] calcularon los costes directos de la NAC ingresada, que fueron de 1.553 euros (el 85% debido a la estancia hospitalaria), mientras que el coste medio de la neumonía que no ingresa se situó en 196 euros.

Mortalidad

La neumonía es una de las causas más importantes de mortalidad dentro de la patología infecciosa y el principal motivo de fallecimiento en pacientes hospitalizados.

En 1999 fallecieron en España 4.254 hombres y 3.998 mujeres por neumonía, lo que supone una tasa de mortalidad de 14,1 fallecimientos por 100.000 habitantes y en el año 2002, según datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística y publicados en diciembre de 2004, fue del 19,5 por 100.000 habitantes, situándose en la novena causa de muerte en España, con una variabilidad entre comunidades autonómicas entre el 11,05 de Cataluña y el 34,22 por 100.000 habitantes en Aragón.

La relevancia de la neumonía como causa de muerte a nivel mundial la podemos observar en la tabla 1; en ella se incluyen países con diferente grado de desarrollo industrial y de diferente distribución por edad, lo que influye de forma importante a la hora de comparar las cifras entre distintos países[12].

La mortalidad viene determinada en función de la forma de presentación, la etiología y las características del paciente, oscilando entre menos del 1% en la NAC que no requiere ingreso, 5-15% en los pacientes que precisan hospitalización y es superior al 25% cuando se requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)[13], sobre todo si requiere ventilación mecánica, superando entonces el 50%.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 69

TABLA 1. **Tasas de mortalidad en diferentes países. Se muestran las tasas crudas por 100.000 habitantes** (Extraídas de: *World Health Statistics Annual* 1996. OMS 1998, Categoría diagnóstica 321, Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión)

	Tasas de mortalidad	
Países	*Hombres*	*Mujeres*
Brasil (1990)	32,4	23,9
Canadá (1995)	23,2	25,4
Argentina (1992)	21,0	16,5
Cuba (1995)	37,7	28,7
Costa Rica (1994)	16,2	11,2
Méjico (1995)	23,2	19,7
Chile (1994)	41,9	39,1
Inglaterra y Gales (1995)	85,2	127,2
Noruega (1994)	54,7	75,8
Francia (1994)	24,9	26,7
Alemania (1995)	19,0	24,0
Italia (1993)	10,5	11,0
Polonia (1995)	14,5	13,8
Rumanía (1995)	45,3	28,1
España (1994)	18,1	15,9
Suecia (1995)	46,0	47,8
Finlandia (1995)	44,4	51,6
Australia (1994)	9,4	10,2
Singapur (1995)	67,0	68,0

Considerando la mortalidad según la etiología, ésta varía entre un 61% para las NAC por *Pseudomonas* a menos del 10% en las NAC por virus y gérmenes atípicos, pasando por el 35% en las producidas por enterobacterias, *Staphylococcus aureus* y las mixtas y el 15% para las producidas por *Legionella pneumophila* o *Streptococcus pneumoniae*[13].

En EE.UU. representa la sexta causa de muerte y la primera entre las enfermedades infecciosas. Se estima una mortalidad asociada a la NAC en aquel país de 16 fallecidos por 100.000 habitantes y año.

Etiología

Aunque un rápido diagnóstico etiológico sería óptimo en el manejo de la NAC, entre un 30 y un 50% de los casos no se encuentra el patógeno responsable.

Diversas variables pueden influir en la etiología de la NAC (Tabla 2): el área geográfica estudiada y la época del año, la edad, la comorbilidad y gravedad de presentación de la neumonía y, por lo tanto, del lugar de tratamiento, del estado de inmunidad del paciente, la exposición a diversos factores ambientales, la actividad laboral, e incluso de los métodos y criterios de diagnóstico microbiológico utilizados para el diagnóstico.

Influencia del lugar geográfico de adquisicion de la NAC en la etiología

Con respecto al lugar geográfico de adquisición de la neumonía, la *Legionella* es más frecuente en países mediterráneos (Comunidad Valenciana), Nueva Zelanda y en pacientes con enfermedad severa, teniendo un carácter epidémico; la fiebre-Q *(Coxiella burnetii)* es más frecuente en comunidades con ganado lanar como el noroeste de España (País Vasco, cornisa Cantábrica, Norte de Castilla-León y Norte de Aragón) y Nueva Escocia; la neumonía por *Klebsiella pneumoniae* es más frecuente en Sudáfrica y el *Mycobacterium tuberculosis,* en Hong-Kong y países no industrializados.

En Europa, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, gérmenes anaerobios, *Legionella pneumophila,* bacilos Gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* son los microorganismos más frecuentes y en España, son: *Streptococcus pneumoniae* (res-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 70

TABLA 2. **Etiología de la NAC según factores del huésped**

Factores del huésped		*Microorganismo*
Edad	Anciano	*S. pneumoniae, H. influenzae,* enterobacterias
Lugar de residencia	Asilo	*S. aureus,* enterobacterias, *S. pneumoniae, P. aeruginosa*
	Campamentos militares	*Chlamydia pneumoniae*
	Guarderías y epidemias intrafamiliares (cada 4 años)	*Micoplasma pneumoniae*
Exposición ambiental	Aves y animales de granja	*Chlamydia psittaci*
	Reses, ovejas, cabras, gatos (parto)	*Coxiella burnetii*
	Acequias o campos de arroz	*Leptospira*
	Agricultores	*Strongyloides stercolaris*
	Exposición a ratones	*Hantavirus*
	Exposición a cuevas con murciélagos	*Histoplasma capsulatum*
	Aire acondicionado	*Legionella* spp
Hábitos tóxicos	Adictos a drogas vía parenteral	*S. aureus*, anaerobios, *M. tuberculosis Pneumocystis carinii*
	Alcoholismo	*S. pneumoniae* (incluido neumococo resistente), anaerobios, enterobacterias (incluye *Klebsiella pneumoniae*) *M. tuberculosis*
Comorbilidad	EPOC	*S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella, Chlamydia pneumoniae*
	Enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias, fibrosis quística)	*P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus*
	Obstrucción endobronquial (Ej: neoplasia)	Anaerobios
	Diabetes mellitus	*S. pneumoniae, S. aureus, Legionella*
	Enf. células falciformes, esplenectomía	*S. pneumoniae, H. influenzae*
	Malnutrición	*P. aeruginosa*
	Enfermedad periodontal	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)
	Alteración del nivel de conciencia	Polimicrobiana (aerobios y anaerobios)

…/…

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 71

TABLA 2. **Etiología de la NAC según factores del huésped** (continuación)

	Aspiración de gran volumen tras vómitos intensos	Anaerobios, neumonítis química
Factores de riesgo	Tratamiento antibiótico previo	*S. pneumoniae* resistente, enterobacterias, *P. aeruginosa*
	Tratamiento prolongado con esteroides	*Legionella, Nocardia, Aspergillus, M. tuberculosis, P. aeruginosa*
Area geográfica	País Vasco, Cornisa Cantábrica, Norte de Castilla-León, Norte de Aragón	*Coxiella bumetii*, (Fiebre Q)
	Comunidad Valenciana, Costa Mediterránea (brotes epidémicos)	*Legionella pneumophila*
	Viajes al sudeste asiático	*Pseudomonas pseudomallei*, SARS (coronavirus), virus de la gripe aviar

ponsable de más del 75% de las NAC), *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila*, y *Haemophilus influenzae*; y, en menor grado, los gérmenes Gram negativos y la *Coxiella burnetii*, esta última sobre todo en el País Vasco. Cuando la neumonía es grave y requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el *Streptococcus pneumoniae* y la *Legionella pneumophila* son los gérmenes más frecuentemente implicados[14].

Influencia de la gravedad de la presentación en la etiología

Existen pocos estudios sobre la etiología de la NAC tratada de forma ambulatoria por la dificultad que supone la realización de estudios microbiológicos fuera del hospital. Algunos estudios, además, establecen el diagnóstico apoyándose únicamente en criterios clínicos, sin confirmación radiológica. No obstante, y a pesar de que un alto porcentaje de las neumonías tratadas de forma ambulatoria no se obtiene el germen responsable, se puede afirmar que el neumococo es el principal responsable de las neumonías que se tratan de forma ambulatoria.

Diversos estudios publicados muestran que el *S. pneumoniae* es el responsable del 30 al 40% de los episodios de neumonía que se tratan en el hospital, situándose también en el principal germen productor de las mismas.

Entre las neumonías que requieren ingreso en la UCI, también es el neumococo el principal responsable con el 10-36% de ellas, destacando también las producidas por *Legionella*, *Staphylococcus aureus*, bacterias entéricas Gram negativas y *Haemophilus influenzae*.

Woodhead[15], estudiando 41 trabajos realizados sobre la etiología de la NAC en Europa, 13 de ellos realizados en España, nos muestra la frecuencia de los distintos patógenos causantes de neumonía según el lugar de tratamiento de la misma (Tabla 3).

Influencia de la edad en la etiología

En relación al huésped, en los ancianos, el espectro etiológico no difiere del de otros grupos aunque, en los ancianos institucionalizados y muy dependientes, las bacterias entéricas Gram negativas pueden ser más frecuentes. En un estudio multicéntrico reciente, la etiología de la NAC hospitalizada en mayores de 65 años fue *Streptococcus pneumoniae* (49%),

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 72

TABLA 3. **Frecuencia de los patógenos responsables de neumonía en función del lugar donde se maneja el paciente, mostrada como promedio del porcentaje extraído de los 41 estudios evaluados por Woodhead**[15]

Organismo	*Ambulatoria*	*Hospital*	*UCI*
Nº de estudios	9	23	13
S. pneumoniae	19,3	25,9	21,7
Haemophilus influenzae	3,3	4	5,1
Legionella spp	1,9	4,9	7,9
Staphylococcus aureus	0,2	1,4	7,6
Moraxella catarralis	0,5	2,5	
Bacterias entéricas Gram negativas	0,4	2,7	7,5
Micoplasma pneumoniae	11,1	7,5	2
Chlamydia pneumoniae	8	7	
Chlamydia psittaci	1,5	1,9	1,3
Coxiella burnetii	0,9	0,8	0,2
Virus	11,7	10,9	5,1
Otros organismos	1,6	2,2	7,4
Sin identificar	49,8	43,8	41,5

Haemophilus influenzae (14%), *Legionella pneumophila* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%) y enterobacterias (6%)[16]. La frecuencia de microorganismos intracelulares varía entre 15-32%, aunque *Mycoplasma pneumoniae* es 5,4 veces más frecuente en menores de 60 años[17].

La etiología en los ancianos difiere según resida en domicilio o institución cerrada. Así, El-Sohl et al.[18], en una población de edad superior a 75 años con neumonía grave encuentran que los microorganismos más frecuentes en los que viven en domicilio fueron *S. pneumoniae* (14%), bacilos Gramnegativos (BGN) (14%), *Legionella* (9%), *H. influenzae* (7%) y *Staphylococcus aureus* (7%) y en los pacientes procedentes de residencias, los más frecuentes fueron *S. aureus* (29%), BGN (14%), *S. pneumoniae* (9%) y *P. aeruginosa* (4%).

La incidencia de virus es menos conocida, aunque se han descrito epidemias de infecciones graves por virus influenza y virus respiratorio sincitial[19].

Etiología y comorbilidad

En relación a la NAC en pacientes con EPOC, un estudio multicéntrico español realizado en pacientes con EPOC hospitalizados por NAC, demostró que la mayoría de los microorganismos aislados no diferían de los del resto de NAC. Los microorganismos causales más frecuentes fueron: *S. pneumoniae* (43%), *Chlamydia pneumoniae* (12%), *H. influenzae* (9%), estreptococos del grupo viridans (4%) y *Legionella* (9%)[20]; Ruiz et al.[17] encuentran además de los anteriores, enterobacterias, *Pseudomonas* e infecciones mixtas. La etiología por *C. pneumoniae* fue más frecuente en EPOC de grado severo.

En pacientes con bronquiectasias o fibrosis quística, y en EPOC de grado severo[21-23],

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 73

otros microorganismos menos frecuentes, como *P. aeruginosa* y las enterobacterias, pueden ser causa de NAC. En un trabajo realizado en nuestro país sobre la incidencia y factores de riesgo de *Pseudomonas* y BGN, se concluye que los factores asociados más relevantes para padecer una neumonía comunitaria debida a BGN son: aspiración, hospitalización previa o tratamiento previo antimicrobiano, y presencia de bronquiectasias y EPOC grave[22].

Los pacientes alcohólicos tienen una incidencia mayor de neumonías por aspiración y abscesos pulmonares cuyos microorganismos causales más frecuentes son *S. pneumoniae* y BGN (especialmente *Klebsiella pneumoniae*)[24,25], debiendo tener en cuenta también el *M. tuberculosis*[26] y los anaerobios por los episodios de disminución del nivel de conciencia que presentan.

En enfermos diabéticos, el riesgo de neumonías no parece mayor que en la población general[27]. No obstante, tienen mayor riesgo para presentar infecciones por Gramnegativos además de que la colonización por *S. aureus* es mayor que en individuos sanos[28]. Así, Ruiz et al.[17] han encontrado con mayor frecuencia NAC por *S. aureus* y *Legionella* (*odds ratio* 1,89) en los diabéticos.

Otros gérmenes menos frecuentes

La identificación de más de un patógeno es inusual, ocurriendo en menos del 10% de los casos, siendo la EPOC la enfermedad con más riesgo de etiología mixta (*odds ratio* 1,8) como señalan Ruiz et al.[17].

En pacientes con alteración del nivel de conciencia puede producirse una aspiración y en esta circunstancia la etiología suele ser polimicrobiana, con predominio de microorganismos anaerobios[17]. Los factores de riesgo para la aspiración son múltiples: accidente cerebrovascular, intoxicación farmacológica, enfermedades neurológicas degenerativas, neoplasias orofaríngeas o esofágicas y procedencia de asilos.

Otros patógenos implicados más recientemente en la patogenia de la NAC son *Chlamydia pneumoniae* y *Hantavirus*, estos últimos producen esporádicas zoonosis procedentes de los roedores en Norte y Sudamérica, pero no son causas frecuentes de NAC.

La frecuencia de microorganismos anaerobios como causantes de NAC es desconocida, estimándose en un 10%, siendo los factores predisponentes la aspiración de secreciones orofaríngeas en el contexto de una disminución del nivel de conciencia, la disfagia en las enfermedades neurológicas, las enfermedades dentales o periodontales y la obstrucción intestinal.

En cuanto a los virus, un estudio español, de De Roux et al.[29], sobre las neumonías de origen vírico, se observó que el 18% de las NAC a las que se les realizó un estudio serológico de virus respiratorios completo, presentaba algún tipo de virus como causa de la neumonía, y de ellos, el 50% el único patógeno responsable era un virus y el otro 50% presentaban una causa mixta: vírica y bacteriana; éstas cifras son muy similares a las encontradas por Nauffal et al.[30] en un estudio multicéntrico realizado en Valencia. En la serie de De Roux et al.[29] los virus más frecuentemente encontrados fueron los virus de la gripe A y B, seguidos del parainfluenza, y menos frecuentemente del virus respiratorio sincitial y los adenovirus.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para adquirir o padecer una NAC son múltiples y se han identificado en varios estudios, pudiéndose agrupar en: edad, hábitos tóxicos, comorbilidad (Diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, neoplasias, enfermedades hepáticas crónicas, insuficiencia renal crónica y enfermedades neurológicas), y otros: epidemia por virus influenza A, características medioambientales, malnutrición, inmunodeficiencia y terapias inmunosupresoras, esplenectomía, uso de drogas por vía parenteral, antibioterapia inadecuada y residencia en instituciones cerradas.

Koivula's[31] en un estudio realizado en Finlandia encuentra como factores de ries-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 74

go independientes, en personas mayores de 60 años, el alcoholismo con un riesgo relativo (RR) de 9, el asma (RR 4,2), la inmunosupresión (RR 1,9), la institucionalización (RR 1,8) y la edad mayor de 70 años, comparada con el grupo de 60 a 69 años (RR 1,5).

Edad

La neumonía es más frecuente en las edades extremas, constituyendo un factor de riesgo independiente; sin embargo, no está totalmente aclarado el motivo exacto de la influencia de la edad sobre la etiología y el pronóstico. Así, en un metaanálisis realizado por Fine et al.[13], la edad no aparece como factor asociado significativamente con la mortalidad; no obstante, es uno de los parámetros con mayor peso en la escala de pronóstico publicada posteriormente en 1997[32]. De esta forma es posible que la influencia de la edad se deba a la interacción de otros factores no bien definidos, como enfermedades crónicas concomitantes, malnutrición, capacidad inmunitaria, un reflejo de deglución menos eficaz o una función mucociliar menos eficiente.

El incremento de la población adulta hace prever, por tanto, un incremento tanto de la incidencia como de la mortalidad por neumonía.

Tabaquismo

El tabaco genera cambios estructurales y funcionales de los bronquios y bronquíolos que facilitan la penetración de los gérmenes en el parénquima pulmonar.

En la población general se estima que el riesgo atribuible porcentual al tabaco es del orden del 23%, situándose en el 32% cuando se asocia EPOC[33]. Examinando el riesgo individual, se ha comunicado hasta 1,8 veces más riesgo de padecer neumonía en los fumadores habituales cuando se comparan con la población no fumadora[12]. Este riesgo está en relación directa a la duración del hábito tabáquico, disminuyendo a la mitad a los 5 años de haber dejado de fumar.

Alcoholismo

Ruiz et al.[25] encontraron que el alcoholismo, definido como la ingesta superior a 80 g/día, era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAC grave, sobre todo por los efectos agudos del consumo de alcohol. El consumo de alcohol deteriora los sistemas inmunitarios tanto locales como sistémicos, especialmente la función de los neutrófilos y de los linfocitos, además de disminuir el nivel de conciencia del paciente lo que favorece las aspiraciones.

Epidemia por virus influenza A

La gripe es una infección vírica aguda, generalmente autolimitada. Constituye un factor asociado temporalmente a mayor riesgo de NAC, tanto como productor directo de neumonía como generador de condiciones que facilitan la penetración de otros gérmenes al dañar los epitelios de las vías respiratorias, produciendo infecciones respiratorias, como otitis media en niños, bronquitis o incluso neumonía bacteriana sobre todo por *S. aureus*. La neumonía por virus de la gripe es rara pero cuando ocurre conlleva una alta mortalidad.

La mayor mortalidad en las epidemias de gripe se produce en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes como EPOC avanzada, insuficiencia cardiaca o renal y diabetes[34], sobre todo en personas mayores de 65 años y es debida sobre todo a la neumonía bacteriana secundaria o a la agudización de la insuficiencia cardiaca más que a la infección vírica inicial.

Todo esto justifica plenamente la vacunación antigripal en la población susceptible[12].

Comorbilidad

La incidencia de la NAC y su gravedad son mayores entre pacientes con enfermedad crónica, sea o no de origen respiratorio, por la disminución de la capacidad de respuesta frente a agresiones externas[12].

En la diabetes mellitus se produce una disminución de la respuesta inflamatoria e inmunológica que favorece las infecciones.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 75

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo más elevado de adquirir una neumonía por la colonización de la vía respiratoria por gérmenes patógenos. Zalacaín et al.[35] objetivaron que los individuos con EPOC tienen una mayor prevalencia de colonización bacteriana de la vía respiratoria inferior que el resto de la población, y que esto se relaciona con el grado de obstrucción de la vía aérea y el consumo de tabaco.

Las enfermedades del SNC cursan con frecuencia con el reflejo de la tos disminuido, con afectación de la deglución y microaspiraciones de repetición que favorecen en estos pacientes, generalmente encamados, la aparición de neumonías.

La hepatopatía crónica puede causar una deficiencia de la fagocitosis. Asimismo, en los pacientes alcohólicos hay un deterioro de los mecanismos inmunes tanto locales como sistémicos, sobre todo de las funciones de los linfocitos[36].

La inmunodepresión favorece *per se* la infección por ciertos microorganismos poco frecuentes en la población general, como virus, hongos, etc. La neutropenia favorece las infecciones bacterianas, sobre todo por bacilos Gramnegativos y en fases avanzadas por hongos filamentosos oportunistas. Una causa de inmunodepresión es el tratamiento crónico con corticoides, hecho muy frecuente en el paciente EPOC, en los que habrá que sospechar la presencia de gérmenes oportunistas ante una neumonía que no responda al tratamiento antibiótico habitual, aunque los inmunodeprimidos se consideran como otro grupo diferente de NAC.

Características medioambientales

Smith et al.[37] encontraron evidencia que sugiere que el uso de combustibles fósiles en el hogar incrementa el riesgo relativo de padecer neumonía, lo que sería importante en países menos desarrollados o en zonas rurales. Esto, añadido a las características de la vivienda y las condiciones de hacinamiento en niveles socioeconómicos bajos justificaría la mayor incidencia de infecciones respiratorias en estos estratos de la sociedad.

PRONÓSTICO

En la historia natural del proceso de la NAC, el 90% de los casos de infección cursa con buena evolución, sin embargo un 10% evolucionarán mal. Dado que la mortalidad en la NAC continúa siendo elevada, desde hace años se han realizado estudios con el objetivo de clasificar y estratificar a los pacientes en relación a la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario o en UCI[32,38,39], e identificar aquellos factores que determinan el mal pronóstico. En este sentido, se han realizado estudios para definir factores de muerte y recientemente se están investigando los factores relacionados con la respuesta al tratamiento y la estabilidad clínica, que son también variables pronósticas de importancia en esta enfermedad.

Factores pronósticos relacionados con la respuesta al tratamiento

Fracaso terapéutico

En la actualidad, el término más utilizado cuando la neumonía no evoluciona bien y no responde al tratamiento antibiótico empírico es fracaso terapéutico; previamente se usaron términos como *non-responding pneumonia*[40-43]. El tiempo aceptado para definir el fracaso terapéutico es a las 72 horas desde el inicio del antibiótico y se basa en estudios microbiológicos de Montravers[44] y en estudios de estabilidad clínica[45]. Estos autores encuentran que la carga bacteriana se reduce de forma drástica cuando el tratamiento es eficaz a las 72 horas. Curiosamente han sido estudios de investigadores españoles los que más han tratado de profundizar en los aspectos clínicos y en las causas del fracaso terapéutico[46-48].

La incidencia del fracaso terapéutico en la NAC se ha estimado entre un 11-15%. Las causas de fracaso terapéutico en su mayoría corresponden a motivos infecciosos, bien por microorganismos poco habituales o por

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 76

TABLA 4. **Factores de riesgo para fracaso terapéutico y mayor nº de días para alcanzar la estabilidad clínica**

Factores de riesgo	*Fracaso terapéutico OD* (95% IC)*	*Estabilidad clínica HR** (95% IC)*
PSI alto	1,3 (1,1-1,5)	0,73 (0,63-0,84)
NAC multilobar	2,1 (1,4-2,9)	0,72 (0,62-0,84)
Derrame pleural	2,7 (1,8-4,2)	0,67 (0,51-0,90)
Cavitación	4,1 (1,3-13,5)	—
Disnea	—	0,76 (0,66-0,87)
Confusión	—	0,66 (0,52-0,83)
Leucopenia	3,7 (1,4-10,2)	—
Enf. hepática	2 (1,1-3,5)	—
Adherencia a SEPAR	—	1,22 (1,04-1,44)

*OR: Odds ratio; **HR: Hazard ratio

persistencia de la infección o también por motivos no infecciosos. En un estudio nacional multicéntrico, realizado por el área TIR de la SEPAR, publicado recientemente[46], se han investigado tanto los factores de riesgo (Tabla 4) como los protectores que, de forma independiente, se asocian a la respuesta terapéutica antibiótica. Entre los factores de riesgo de fracaso se encuentran: la gravedad inicial medida por el PSI (*odds ratio* = 1,3), neumonía multilobar (OR = 2,1), derrame pleural (OR = 2,7), enfermedad hepática (OR = 2), leucopenia (OR = 3,7) y signos radiológicos de cavitación (OR:4,1). Por el contrario, los factores asociados con un menor fracaso son: la EPOC (OR = 0,6), la vacunación antigripal (OR = 0,3) y el tratamiento inicial con quinolonas (OR = 0,5). La probabilidad de muerte fue significativamente mayor, 11 veces superior, cuando aparece fracaso terapéutico, tras ajustar por clase de riesgo inicial.

La importancia de predecir el fracaso terapéutico como información adicional a las escalas pronósticas es verdaderamente útil. En las clases de riesgo alto identifica a pacientes con una probabilidad de muerte de al menos el triple que el resto de la misma categoría. En las clases de riesgo bajo también tiene utilidad para encontrar a pacientes que puedan presentar mala evolución aunque su mortalidad no sea tan alta.

Estabilidad clínica

Conocer, como médico, cuándo un paciente con neumonía alcanza la estabilidad clínica es importante para un buen control de la evolución y de la duración del tratamiento antibiótico. Además, esta información tiene interés para estimar la duración de la estancia hospitalaria lo que repercute en los costes sanitarios directos. La primera descripción ampliamente aceptada de estabilidad clínica en la NAC es la descrita por Halm et al.[45] en un estudio multicéntrico y prospectivo. Estos autores utilizan 5 variables clínicas utilizadas habitualmente por los médicos, que son: frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura, más la capacidad para comer y

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 77

TABLA 5. **Factores pronósticos de muerte en la NAC. *Odds ratio*: mayor probabilidad de muerte si > 1 y menor si es < 1**

Factores pronóstico	*Odds ratio*
Síntomas	
– Escalofríos	0,4
– Alteración estado mental	2,0
– Disnea	2,9
Hallazgos físicos	
– Taquipnea	2,5
– Hipotermia	2,6
– Hipotensión	5,4
Comorbilidad	
– Insuficiencia cardiaca	2,4
– Cardiopatía isquémica	1,5
– Diabetes	1,2
– Neoplasia	2,7
– Enf. neurológica	4,4
Hallazgos analíticos	
– > Urea	2,7
– Leucopenia	5,1
– Leucocitosis	4,1
– Hipoxemia	2,2

el estado mental. Para cada variable describe diferentes puntos de corte en el concepto de estabilidad y distintos grados. En nuestro medio, los puntos de corte empleados para definir estabilidad clínica son el primer día que el paciente presenta: temperatura ≤ 37,2º C, tensión arterial sistólica ≥ 90 mmHg, saturación de O_2 ≥ 90%, frecuencia respiratoria ≤ 24 rpm, frecuencia cardiaca ≤ 100 lpm. Con esta definición, hemos encontrado que la estabilidad clínica se alcaza el día 4 en el 50% de los pacientes hospitalarios. Hay menos estudios de estabilidad clínica en la NAC extrahospitalaria. En un estudio multicéntrico español[49] se analizaron aquellos factores (Tabla 4) que se asocian a la necesidad de mayor número de días para alcanzar la estabilidad clínica, éstos factores son: disnea, confusión, derrame pleural, neumonía multilobar, PSI alto y falta de adherencia al tratamiento según normativas SEPAR.

Factores de mortalidad

Factores pronósticos de mortalidad

Los factores pronósticos asociados con mayor morbimortalidad en neumonías son múltiples y se detallaron en un meta-análisis clásico realizado durante los años 90[13], en el que se evaluaron 33.148 pacientes con NAC y se identificaron 11 factores asociados con un aumento de la mortalidad atribuida a la neumonía: sexo masculino, edad avanzada, hipotermia, diabetes mellitus, taquipnea, hipotensión, enfermedad neurológica, neoplasia, leucopenia, bacteriemia y afectación radiológica multilobar. Como puede apreciarse se clasifican en factores dependientes del paciente, como la edad y comorbilidad y factores relacionados con los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos del episodio de NAC (Tabla 5). La mortalidad global fue de 13,7%, siendo más baja en los estudios con enfermos ingresados y ambulatorios y más alta en los trabajos con pacientes en UCI. En dicho meta-análisis también se ofrecen datos de mortalidad en función de la etiología de la neumonía (Tabla 6). Los factores de riesgo de muerte encontrados en diversos estudios univariados son numerosos con la limitación de no medir el efecto independiente de cada uno de ellos como ocurre en los estudios multivariados. Entre ellos, se encuentran igualmente factores asociados a los síntomas de la infección, a los hallazgos analíticos, radiológicos, a la comorbilidad del paciente y al propio microorganismo causal. En las recomendaciones de las sociedades científicas de la década pasada se describían todos ellos para ser empleados en la decisión del ingreso hospitalario[14,50].

Escalas pronósticas

En la última década han aparecido estudios que, mediante análisis estadísticos multivariados, proporcionan escalas capaces de esti-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 78

TABLA 6. **Mortalidad en función de la etiología**

Agente etiológico	*Mortalidad (%)*
Pseudomonas aeruginosa	61,1
Klebsiella spp	35,7
Escherichia coli	35,3
Staphylococcus aureus	31,8
Infección polibacteriana	23,6
Legionella	14,7
Streptococcus pneumoniae	12,3
Clamydia pneumoniae	9,8
Virus A de la gripe	99,0
Proteus spp	8,3
Haemophilus influenzae	7,4
Virus parainfluenza	6,7
Virus respiratorio sincitial	5,0
Agente etiológico desconocido	12,8

mar la probabilidad de muerte de un paciente con neumonía. Fine et al.[32], mediante estos modelos que cuantifican el efecto independiente de las variables, obtiene una escala pronóstica que estratifica a los pacientes en 5 clases de riesgo de muerte. Esta escala, más conocida como PSI *(pneumonia severity índex)* o clase de riesgo de Fine, se basa en variables como la edad, de mucho peso, enfermedades concomitantes y presencia de signos clínicos, analíticos y radiográficos, de gravedad inicial (Tabla 7). Aplicada a diferentes poblaciones, esta escala clasifica de forma muy precisa la probabilidad de muerte de un paciente con neumonía. El primer escalón estratifica el riesgo en función de la edad, las enfermedades asociadas, el examen físico y los hallazgos de laboratorio. Si estos factores de riesgo están ausentes, el paciente es asignado a la clase I. En el segundo escalón, los pacientes con uno o más factores de riesgo son clasificados en función de la puntuación obtenida por estos factores de riesgo: II, menos de 70 puntos; III, 71 a 90; IV, 91 a 130; y V, más de 130 puntos. La validación de esta escala de mortalidad para las distintas clases de riesgo muestra que es baja en las clases I-III (0,1-2,8%), intermedia para la clase IV (8,2-9,3%) y alta para la clase V (27-31%).

La BTS (Sociedad Británica de Neumología) también ha obtenido una escala pronostica de mortalidad[51] y Lim et al.[52] la han adaptado a una más sencilla ya que utiliza solamente 4 variables: CURB acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria (≥ 30/rpm) y *blood pressure* (presión diastólica ≤ 60 mmHg ó sistólica < 90 mmHg), y también estratifica acertadamente a los pacientes según la probabilidad de muerte (Tabla 7). El cálculo de la puntuación de esta escala se realiza sumando un punto por cada variable presente. La probabilidad de muerte para cada valor es ascendente: puntuación 0: 0,7%, 1: 2,1%, 3: 9,2%, 3: 14,5%, ≥ 4: 40%. Además, en el mismo estudio se valida una simplificación de la escala, excluyendo el valor de la urea para su aplicación en el ámbito de la asistencia primaria. Es el denominado CRB65, con un rango de puntuación entre 0-4, y cuya probabilidad de muerte para cada valor es el siguiente: valor 0 = mortalidad 1,2%, 1-2 = 8,5% y 3-4 = 31%.

La utilidad de estas escalas pronósticas es que determinan la probabilidad de muerte en el momento del diagnóstico de NAC; sin embargo, no tienen capacidad de prever la respuesta del paciente tras el inicio del tratamiento, lo que resulta clave en el pronóstico del paciente.

Factores pronóstico de mortalidad tardía

A pesar de la alta morbilidad y mortalidad asociada a la NAC hay limitados estudios que examinen el pronóstico a largo plazo, es decir, los factores de riesgo de mortalidad tardía de la NAC. Mortensen et al.[53] estudiaron la mortalidad a los 90 días y demostraron mayor pro-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 79

TABLA 7. **Puntuación de las variables para predicción de mortalidad precoz (Escala Fine y CURB)**

Característica		*Puntuación*
Edad*: Hombres	65	Número de años
Mujeres		Nº de años – 10
Asilo o residencias		+ 10
Enfermedad neoplásica		+ 30
Enfermedad hepática		+ 20
Insuficiencia cardíaca congestiva		+ 10
Enfermedad cerebrovascular		+ 10
Enfermedad renal		+ 10
Estado mental alterado*		+ 20
	C	
Frecuencia respiratoria* ≥ 30/min		+ 20
	R	
TA sistólica* < 90		+ 20
	B	
tª < 35º C ó ≥ 40º C		+ 15
Pulso ≥ 125/min		+ 10
pH arterial < 7,35		+ 30
BUN* ≥ 30 mg/dl	U	+ 20
Na < 130 nmol/L		+ 20
Glucosa ≥ 250 mg/dl		+ 10
Hto < 30%		+ 10
Pa O_2 < 60 mmHg		+ 10
Derrame pleural		+ 10

Riesgo de Fine: I (< 50 ptos), II (51-70), III (71-91), IV (91-130), V (> 130). Mortalidad clases I-III (0,1-2,8%), IV (8.2-9,3%), V (27-31%). *En negrita se destacan los componenetes del Fine y CURB (véase texto): puntuación 0: mortalidad 0,7%, 1: 2,1%, 2: 9,2%, 3: 14,5% ≥ 4: 40%.

babilidad de muerte en los pacientes tras una NAC respecto a los controles pareados por edad. Entre los factores asociados significativamente con mayor mortalidad tardía encontraron: la edad (estratificada por décadas), estado no reanimable, deficiente estado nutricional, derrame pleural, uso de glucocorticoides, residencia de ancianos, nivel de estudios alto o bajo, sexo masculino, existencia de comorbilidad asociada y ausencia de fiebre. Otra publicación recien-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 80

TABLA 8. **Indicadores de calidad con impacto en el pronóstico** (Modificado de 59)

Indicador de calidad	*Resultado*
Decisión de ingreso por escalas pronósticas	Se reduce ingreso pacientes bajo riesgo
Inicio tratamiento antibiótico	Administración precoz mayor supervivencia
Elección tratamiento antibiótico	Adherencia a normativas menor mortalidad
Tratamiento sequencial	Asociado con menor estancia hospitalaria
Criterios de alta	Menos readmisión y mortalidad

te estudia la supervivencia a los 4 años tras un ingreso hospitalario por NAC[54]. Los factores independientes predictores de muerte encontrados fueron: la edad, comorbilidad enfermedad cerebrovascular o cardiovascular, estado mental alterado, hematócrito menor de 35% y aumento del nivel de glucosa en sangre. Por el contrario, la NAC en un adulto joven sin comorbilidad no parece asociar un pronóstico adverso sobre la mortalidad. Estos estudios sugieren que, si bien el impacto de la neumonía sobre la mortalidad ocurre predominantemente en el primer año, ésta asociación podría persistir hasta 5 años después del episodio inicial.

Indicadores de calidad relacionados con la mortalidad

Otro punto a considerar aparte de los factores y escalas pronósticas, y no menos importante, son los denominados indicadores de calidad ya que la calidad en la atención a los pacientes con NAC reduce la mortalidad y es por ello que las últimas recomendaciones ya incorporan algunos indicadores (Tabla 8). La decisión del ingreso hospitalario, sobre todo en aquellas neumonías de inicio no grave, depende en última instancia, del juicio del médico responsable capaz de diferenciar a los pacientes que se podrían beneficiar de un seguimiento, tratamiento y cuidados hospitalarios. Si se revisan las normativas vigentes al respecto, se puede comprobar que cada sociedad científica tiene la suya propia y, aunque básicamente se parecen, las diferencias no dejan de ser en ocasiones relevantes. La premura en el inicio del tratamiento antibiótico en las NAC grave (el inicio del tratamiento antibiótico empírico en menos de 8 horas) se encuentra entre las recomendaciones de diversas sociedades científicas. Houck et al.[55] han encontrado también una asociación entre el inicio del antibiótico antes de las 4 horas y una mayor supervivencia tras ajustar por clase de riesgo y la presencia de insuficiencia cardiaca.

Otro indicador de la calidad sería la adecuación de criterios de alta con la ayuda de los parámetros de estabilidad clínica, éstos son medidas contrastadas asociadas con menor probabilidad de muerte[56].

El empleo de determinados antibióticos empíricos y el uso de normativas en la elección terapéutica de la NAC, también se ha asociado con una menor mortalidad. En un estudio de nuestro grupo, encontramos que en la NAC grave la mortalidad se duplica cuando el tratamiento no se adhiere a las normativas, tanto a las de la sociedad americana (ATS) como a las españolas (SEPAR)[57]. Gleason et al.[58] también observaron, tras ajustar por otros factores de riesgo, que la asociación de betalactámico + macrólido o fluoroquinolonas se asociaron a una menor mortalidad comparado con la monoterapia de cefalosporinas de 3ª generación en la NAC grave.

Otros indicadores de calidad encontrados en un meta-análisis de Rhew et al.[59] fueron la

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 81

realización de drenaje torácico en el empiema, abandonar el hábito tabáquico y medidas preventivas como la indicación de vacunación antigripal y antineumocócica. Cuando se aplicaron estos indicadores de calidad de forma prospectiva se encontró una reducción de mortalidad en las neumonías que requirieron ingreso hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almirall J. Neumonía extrahospitalaria. Epidemiología. En: Morera Prat J, ed. Neumonía extrahospitalaria. Barcelona: Temis Pharma S. L; 2000. Cap. 2, p. 13-24.
2. Almirall J, Bolíbar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B,et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Respir J 2000; 15: 757-63.
3. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneuminia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. Eur Respir J 1993; 6: 14-8.
4. Aguirre I, Bilbao JJ, Olarreaga M, Narzábal M, Aguinaga JR, Ventura I, et al. Neumonías adquiridas en la comunidad Andoaín. Aten Primaria 1993; 12: 359-62.
5. Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. Eur J Public Healt 2001; 11(4): 362-4.
6. España P, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, et al. A prediction rule to identify allocation of impatient cara in community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2003; 21: 695-701.
7. British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. Respir Med 1992; 86: 7-13.
8. Torres A, Serra-Batllés J, Ferrer A, Jiménez P, Celi R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 312-8.
9. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martín R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on Length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159: 2576-80.
10. Fine MJ. Pneumonia in the elderly: the hospital admission and discharge decisions. Semin Respir Infect 1990; 5(4): 303-13.
11. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortun V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. Eur Resp J 2004; (23): 610-6.
12. Valdivia Cabrera G. Neumonías adquiridas en la Comunidad: Epidemiología y conceptos generales. Boletín de la Escuela de Medicina 1999; 28: 3.
13. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA 1996 Jan 10; 275(2): 134-41.
14. Dorca J, Bello S, Blanquer JM, De Celis MR, Molinos L, Torres A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 1997; 33: 240-6.
15. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002; 20 (Suppl 36): 20s-27s.
16. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Spanish multicenter study. Eur Respir J 2003; 21: 294-302.
17. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 397-405.
18. El-Sohl AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 645-51.
19. Feldman C. Pneumonia in the elderly. Clin Chest Med 1999; 20: 563-73.
20. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1456-61.
21. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1498-505.
22. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bac-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 82

teria and Pseudomonas aeruginosa: Incidence, risk factors and prognosis. Arch Inter Med 2002; 162: 1848-58.

23. LaForce FM, Mullane JF, Boheme RF, Kelly WJ, Huber GC. The effect of pulmonary edema on antibacterial defense of the lung. J Lab Clin Med 1973; 82: 634-47.
24. Lorente JL, Zalacain R, Gaztelurrutia L, Talayero N, Antonana JM, Sobradillo V. Pneumonia in alcoholic patients: the clinical and etiological characteristics. Arch Bronconeumol 1994; 30: 136-40.
25. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia. Risk Factors and Follow-up Epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 923-9.
26. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infection in patients with cirrhosis. J Hepatology 1993; 18: 353-8.
27. Akbar DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. Acta Diabetol 2001; 38:77-82)(Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26(2): 510-3.
28. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. New Engl J Med 1998; 339: 520-32.
29. De Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewing S, Lode H, et al. Viral Community-Acquired Pneumonia in Nonimmunocompromised Adults*. Chest 2004; 125: 1343-51.
30. Nauffal D, Menéndez R, Morales P. Neumonía comunitaria por virus en la población adulta: estudio prospectivo multicéntrico de 62 casos. Rev Clin Esp 1990; 187: 229-32.
31. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med 1994; 96: 313–20.
32. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to edentify low-risk patients with community acquires pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-50.
33. Almirall J, González CA, Balanzó X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999; 116: 375-9.
34. Ashley J, Smith T, Dunnell K. Deaths in Great Britain associated with the influenza epidenic of 1989–90. Population Trends 1991; 65: 16–20.
35. Zalacaín R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrou J, Achotegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1999; 13: 343-8.
36. Nair MP, Kronfol ZA, Swartz SA. Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. Clin Immunol Immunopathol 1990; 54: 395–409.
37. Smith K, Samet J, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries anda cute lower respiratory infections in children. Thorax 2000; 55: 518-32.
38. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquires pneumonia: a validation study. Torax 2000; 55(3): 219-23.
39. Ewing S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. Thorax 2004; 59(5): 421-7.
40. Kuru T, Lynch JP, 3rd. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20(3): 623-51.
41. Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. Clin Chest Med 1991; 12(2): 303-18.
42. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. Chest 1990; 98(6): 1322-6.
43. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. Clin Chest Med 1993; 14(3): 555-69.
44. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993; 147(1): 38-44.
45. Halm EA, Fine MJ, Marrier TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. JAMA 1998; 279(18): 1452-7.
46. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59(11): 960-5.
47. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic impli-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 83

cations. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1): 154-60.

48. Roson B, Carratalá J, Fernández-Sabe 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(5): 502-8.
49. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacaín R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients.Clin Infect Dis. 2004; 39(12):1783-90.
50. Guidelines for the Inicial Management of Adults with Community-axquires Pneumoni: Diagnosis of Severity, and Initial Antimicrobial Therapy. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1418-26.
51. Macfarlane J, Boswell T, Douglas G, Finch R, Holmes W, Honeybourne D, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 156 (Suppl 4): 1-64.
52. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58(5): 377-82.
53. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang Ch, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. Clin Inf Dis 2003; 37: 1617-24.
54. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-Term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 910-4.
55. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164(6): 637-44.
56. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. Arch Intern Med 2002; 162(11): 1278-84.
57. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. Chest 2002; 122(2): 612-7.
58. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159(21): 2562-72.
59. Rhew DC. Quality indicators for the management of pneumonia in vulnerable elders. Ann Intern Med 2001; 135(8 Pt 2): 736-43.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. TRATAMIENTO. PREVENCIÓN

Rafael Zalacain Jorge

RESUMEN

El tratamiento antibiótico de la NAC es fundamentalmente empírico y, cuando se va a instaurar, hay que tener en cuenta los siguientes factores: gravedad del cuadro clínico, etiología más probable, en base a datos clínico-epidemiológicos y radiológicos, y resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestra área. Se debe iniciar dicho tratamiento, lo más rápidamente posible.

Los pacientes van a ser divididos en 3 grandes grupos, en función del lugar de tratamiento. Los del grupo 1 van a ser tratados ambulatoriamente y el tratamiento de elección va a ser una nueva fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) o telitromicina. Dentro de este grupo 1, hay un subgrupo de casos con enfermedades asociadas o con factores de riesgo de etiología no habitual, que deberían ser tratados con moxifloxacino o levofloxacino, o con amoxicilina-clavulánico más macrólido. Los del grupo 2, van a ser a tratados en el hospital, en una sala convencional. El tratamiento será, si se emplea la vía parenteral, con cefalosporina de 3ª generación o amoxicilina-clavulánico, asociados a un macrólido (azitromicina o claritromicina) o levofloxacino en monoterapia. Si se emplea la vía oral, habría que emplear moxifloxacino o levofloxacino, o amoxicilina clavulánico más macrólido. Los del grupo 3, serían los que ingresan en UCI, y el tratamiento sería con cefalosporina de 3ª generación asociada a levofloxacino o a un macrólido. La duración del tratamiento será de 7 a 10 días en las tratadas ambulatoriamente y de 10 a 14 días en las que requieren ingreso. Como medidas preventivas, tendríamos el abandono del hábito tabáquico, y las vacunas antineumocócica y antigripal.

TRATAMIENTO

Idealmente la elección del tratamiento antibiótico debería basarse en los hallazgos microbiológicos, pero esto es muy difícil de conseguir dadas las limitaciones actuales de los tests de diagnóstico etiológico. Por todo ello, el tratamiento antibiótico a administrar a un paciente con NAC se establece de forma empírica y a la hora de instaurar dicho tratamiento hay que tener en cuenta los siguientes factores: gravedad de presentación inicial del cuadro clínico, etiología más probable, en base a los datos clínico-epidemiológicos y radiológicos, y resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestra área. Se preferirá la monoterapia frente al tratamiento combinado, siempre que sea posible. Debe tenerse en cuenta que hasta el 10% de las NAC son producidas por más de un microorganismo, tienen una etiología mixta, preferentemente *S. pneumoniae,* y un microorganismo atípico[1-3].

Un dato importante a la hora del tratamiento antibiótico de una NAC es la instauración precoz de dicho tratamiento[4]. Se ha de intentar comenzar el tratamiento antes de que pasen 4 horas desde el diagnóstico, ya que cuanto antes se comience a tratar con un antibiótico, se consigue una reducción de la morbi-mortalidad, así como de la estancia hospitalaria[5].

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 86

Patrones de resistencia de los microorganismos más frecuentemente implicados

Es bien conocido el problema de las resistencias de los principales microorganismos respiratorios no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo. Si nos centramos en *S. pneumoniae*, que es el principal causante de NAC, este microorganismo ha desarrollado distintos mecanismos de resistencia frente a diversas familias de antibióticos, siendo las más destacables por su relevancia en la práctica clínica, las resistencias frente a betalactámicos (penicilina y sus derivados, y cefalosporinas) y macrólidos, que han sido los antibióticos que más se han empleado en el tratamiento de las NAC. El mecanismo de resistencia a los betalactámicos se basa en la alteración de determinadas proteínas de la pared bacteriana (PBP). La aparición de resistencia tiene lugar tras la alteración sufrida por alguna de las BPB, que hace que esta proteína pierda afinidad para unirse al antibiótico betalactámico[6]. Aunque es un problema común a todo el grupo, no todos los betalactámicos se comportan igual, así un determinado antibiótico puede verse muy afectado, mientras que otros apenas pierden eficacia[7]. Es también importante conocer que la pérdida de afinidad de las PBP por un determinado betalactámico puede ser compensada aumentando la concentración del mismo, lo que en la práctica resulta que el antibiótico puede seguir siendo eficaz si se aumenta la dosis. En cuanto a la resistencia frente a los macrólidos, hay 2 tipos de mecanismos, la denominada de alto nivel, debida a alteraciones del RNA ribosomal y la de bajo nivel, relacionada con un incremento de la actividad de la bomba de eflujo citoplasmática. La de bajo nivel, sería en parte compensada con un aumento de las dosis, pero este tipo de resistencia es muy poco frecuente en nuestro país, donde la gran mayoría de los *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos presentan una resistencia de alto nivel, que no se compensa elevando las dosis[8]. En los macrólidos, el problema es común a toda la familia, es decir, la tasa de resistencia a eritromicina es igual que la de los más nuevos de la familia, como claritromicina y azitromicina.

Los últimos datos publicados en nuestro país corresponden a un estudio multicéntrico[9] que han incluido 638 NAC originadas por *S. pneumoniae* y en el que se ha visto que el 36% eran resistentes a penicilina y el 24% a eritromicina, siendo las cifras similares a otros estudios publicados anteriormente[10]. Es interesante también conocer cuáles serían los factores de riesgo para tener un *S. pneumoniae* resistente. En el caso de los resistentes a penicilina, estarían la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el alcoholismo, la presencia de VIH, la sospecha de aspiración, la terapia previa con betalactámicos o con corticoides y el haber ingresado previamente en un hospital. En el caso de resistencia a macrólidos estarían, como factores de riesgo, la admisión previa en un hospital y la resistencia a penicilina[9,11,12].

Habría que comentar también que están empezando a aparecer algunos casos de resistencias a las nuevas fluoroquinolonas, aunque de momento las cifras no superan el 1%, pero es posible que, si se masifica su uso, puedan aumentar. Los factores de riesgo para esta resistencia serían la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tratamiento previo con estas sustancias, un origen nosocomial de la infección y el vivir en una residencia[13,14].

En cuanto a otros microorganismos causantes de NAC, que tienen algún problema de resistencias, habría que citar a *H. influenzae*, que, aunque es poco productor de NAC, hay que tener en cuenta que más de la tercera parte de los aislamientos son productores de betalactamasas, por lo que serían resistentes a ampicilina[15].

Tipos de antibióticos

Cuando se va a emplear un antibiótico en un paciente con NAC, hay que valorar una serie de factores: espectro antibacteriano; resistencias en nuestro medio de los principales microorganismos frente a ese antibiótico; principa-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 87

les características farmacocinéticas y farmacodinámicas; posología, número de dosis/día y número de días; efectos secundarios.

En primer lugar, tendríamos a la penicilina y a las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina). La penicilina ha sido el antibiótico que se ha usado clásicamente para el tratamiento de la neumonía neumocócica, debido a su extraordinaria actividad frente a *S. pneumoniae*. Evidentemente, debido a los problemas de resistencia y también debido a que hay que cubrir más microorganismos, prácticamente no se usa, a no ser que se aísle en una muestra de fiabilidad como el hemocultivo, un *S. pneumoniae* sensible a penicilina. En cuanto a sus derivados, el más empleado es amoxicilina, que presenta una tasa de resistencia a *S. pneumoniae*, con los nuevos puntos de corte, del 5%,[9] pero tiene el inconveniente de que no es activa frente a los microorganismos atípicos. Aunque la correlación clínico-etiológico siempre ha sido discutible en la valoración de un paciente con NAC, podría usarse en aquellos casos con altísima sospecha de etiología neumocócica (cuadro brusco con fiebre elevada, escalofríos, dolor pleurítico, expectoración purulenta o herrumbrosa, semiología de condensación con crepitantes o soplo tubárico, leucocitosis e infiltrado alveolar con broncograma aéreo en la radiografía de tórax)[1]. Dentro de este grupo incluiríamos la asociación aminopenicilina con un inhibidor de betalactamasas, en concreto, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. Esta asociación tiene la gran ventaja de que aparte de ser muy eficaz frente a *S. pneumoniae*, preferentemente con la nueva presentación en que se administran 4 gramos de amoxicilina al día, repartidos en 2 tomas, es también eficaz frente a *H. influenza*e y otras bacterias Gramnegativas[16]. Esta asociación es muy efectiva frente a los microorganismos anaerobios, por lo que se emplea como referencia en las neumonías por aspiración.

Otro grupo serían las cefalosporinas, antibióticos betalactámicos, al igual que las penicilinas. A este grupo también le ha afectado el problema de las resistencias frente a *S. pneumoniae*, fundamentalmente a las que se administran por vía oral. Si desde un principio, de las comercializadas en nuestro país, sólo eran claramente eficaces cefuroxima axetilo y cefpodoxima, con el paso del tiempo se han aumentado las resistencias y en estos momentos, entre el 30 y 40% de *S. pneumoniae* son resistentes a cefuroxima[9,10]. Recientemente se ha comercializado en nuestro país, una nueva cefalosporina oral, el cefditoren que tiene una muy buena actividad frente a *S. pneumoniae*, manteniendo la actividad frente a *H. influenzae* y otras bacterias Gramnegativas de las otras cefalosporinas[17], por lo que en este momento sería la cefalosporina oral más eficaz. En cuanto a las cefalosporinas parenterales (ceftriaxona y cefotaxima), la tasa de resistencias está entre el 5 y 10% para *S. pneumoniae*, pero con las dosis que se administran parece que se puede vencer esa resistencia. Además, son muy eficaces frente a las enterobacterias, siendo su actividad superior a amoxicilina-clavulánico.

Otro grupo terapéutico es el formado por los macrólidos. Estos antibióticos han sido ampliamente empleados en el tratamiento de las NAC, primero como alternativa a la penicilina y luego como tratamiento de primera elección, fundamentalmente en el caso de las NAC leves, que eran tratadas ambulatoriamente. Esto era debido a que presentaban una buena actividad frente a *S. pneumoniae* y eran además muy eficaces frente a los microorganismos atípicos y frente a *L. pneumophila*. En estos momentos y dados los problemas de resistencias que presentan en nuestro país frente a *S. pneumoniae*, su empleo en monoterapia en pacientes con NAC leve, es poco recomendable. Se suelen emplear asociados a un betalactámico en el caso de las NAC que ingresan, con el objetivo de cubrir *L. pneumophila* y microorganismos atípicos.

Como alternativa a los macrólidos, disponemos en estos momentos de los ketólidos y, más en concreto, de telitromicina, que es el único antibiótico actualmente comercializado

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 88

en nuestro país. Este antibiótico presenta unos cambios bioquímicos importantes con relación a los macrólidos, que hacen que presente una mayor eficacia antimicrobiana. Telitromicina tiene una excelente actividad frente a los Gram-positivos, preferentemente *S. pneumoniae,* no teniendo ningún problema de resistencia en estos momentos, siendo además activo frente a las cepas de *S. pneumoniae* resistente a beta-lactámicos y a macrólidos[18]. Dado que es también activo frente a los microorganismos atípicos y *L. pneumophila*, este antibiótico se puede considerar como de primera elección en las NAC leves, que son tratadas fundamentalmente a nivel ambulatorio. Presenta además una aceptable actividad frente a *H. influenzae*, pero no es activo frente a las enterobacterias, por lo que no se debe emplear en el caso de las NAC, en que se pueda sospechar esta etiología, que fundamentalmente corresponden a pacientes, que suelen requerir ingreso hospitalario.

Otra familia de antibióticos, que ha adquirido gran relevancia, en los últimos tiempos en el tratamiento de la NAC, es la de las fluoroquinolonas. Dentro de esta familia, clásicamente teníamos a ciprofloxacino y ofloxacino, que aunque eran muy activas frente a bacterias Gram negativas, microorganismos atípicos e incluso *L. pneumophila*, tenían muy poca actividad frente a *S. pneumoniae*. Las nuevas quinolonas (actualmente comercializadas en nuestro país, moxifloxacino y levofloxacino) presentan una muy buena actividad frente a *S. pneumoniae*, incluídas las cepas resistentes a betalactámicos y macrólidos, siendo esta actividad mayor en el caso de moxifloxacino[19]. Estas nuevas sustancias mantienen todo el espectro antibacteriano de las quinolonas clásicas, por lo que prácticamente cubrirían la totalidad de las bacterias causantes de NAC. Además, en el caso de moxifloxacino, presenta también actividad frente a microorganismos anaerobios. Por todo ello, estas nuevas quinolonas se pueden emplear como de primera elección en el caso de las NAC leves, tanto en los pacientes sin factores de riesgo para microorganismos como *S. pneumoniae* resistente a beta-lactámicos y/o macrólidos o bacterias Gram-negativas, como en los que presentan dichos factores de riesgo. En las NAC más graves, que precisan ingreso hospitalario, también se pueden emplear en monoterapia (cualquiera de las dos si se emplea la vía oral y sólo levofloxacino si se emplea la vía parenteral, ya que moxifloxacino todavía no tiene comercializada esta presentación en nuestro país).

Tratamiento antibiótico de la NAC

Los pacientes adultos con NAC son divididos en diferentes grupos en función del mayor o menor riesgo de tener una evolución complicada, es decir, de los factores pronósticos de gravedad. Clásicamente esta división se ha hecho en función de unos datos de gravedad[2,20]) y de unos factores de riesgo para tener un microorganismo no habitual (*S. pneumoniae* resistente a penicilina y/o macrólidos y bacterias Gramnegativas fundamentalmente)[2]. En los últimos años han aparecido dos modelos de excelente predicción de riesgo, el PSI *(pneumonia severity index)* descrito por Fine et al.[21], que valora 20 variables y divide a los pacientes en 5 grupos, y más recientemente se ha descrito el CURB 65[22], que valora únicamente 5 variables (confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial y edad superior a 65 años) y que divide a los pacientes en 3 grupos. Cada grupo de pacientes con NAC tendrá una etiología más o menos diferenciada y por tanto un tratamiento diferente.

Desde un punto de vista práctico, vamos a dividir a los pacientes adultos en 3 grupos.

Grupo 1. NAC tratada de forma ambulatoria

La etiología más frecuente sería *S. pneumoniae* y microorganismos atípicos[23-25]. Los antibióticos de elección serían una nueva fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) en monoterapia por vía oral, o telitromicina, también por vía oral. Dados los problemas, ya comentados, de resistencia frente a *S. pneumoniae*, que presentan en estos momentos los

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 89

macrólidos, no es aconsejable el empleo de un macrólido en monoterapia de forma empírica. Como alternativa se podría administrar amoxicilina asociado a macrólido, aunque en aquellos casos en que el paciente presente todos los datos sugestivos de neumonía típica o neumocócica, podría emplearse solamente amoxicilina por vía oral en altas dosis.

Dentro de este grupo de casos tratados de forma ambulatoria, hay un subgrupo importante de pacientes que no tienen datos de gravedad, pero que presentan enfermedades crónicas asociadas u otros factores de riesgo para tener una etiología no habitual (*H. influenzae*, enterobacterias). En estos casos, habría que cubrir estos últimos microorganismos, aparte de *S. pneumoniae* y los agentes atípicos, y el tratamiento de elección sería una fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) en monoterapia por vía oral. Como alternativa estaría, amoxicilina-clavulánico, aunque siempre teniendo en cuenta su falta de actividad frente a microorganismos atípicos. En este subgrupo y también como alternativa, se han utilizado clásicamente las cefalosporinas orales, y más en concreto la cefuroxima. Pero dados los problemas de resistencia, que presenta este antibiótico a *S. pneumoniae*, en estos momentos y, aunque todavía no hay mucha casuística, la única cefalosporina oral que se podría utilizar sería el cefditoren.

Grupo 2. NAC que ingresa en el hospital

Los microorganismos más frecuentes serían, *S. pneumoniae, L. pneumophila*, bacterias Gram negativas, microorganismos atípicos y, en situaciones más concretas *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias anaerobias[26-32]. El tratamiento de estos pacientes ha de ser en el hospital, en un unidad de hospitalización convencional.

El tratamiento puede ser la asociación, administrada por vía i.v., de una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o amoxicilina-clavulánico con un macrólido (claritromicina o azitromicina) o también se puede administrar levofloxacino en monoterapia, cada 12 ó 24 horas. Las dosis elegidas para el tratamiento inicial con levofloxacino pueden ser 1 ó 2/día (0,5-1 gramos/día), pero parece que la mayoría de las NAC pueden ser tratadas con 1 dosis al día[33,34], aunque dadas las características de esta sustancia, la dosis ideal posiblemente sea 750 mg/día.

Se ha sugerido que la combinación de un betalactámico con un macrólido es superior a la administración de un betalactámico solo, ya que disminuye la mortalidad, preferentemente en los pacientes bacteriémicos[35-37], aunque éste es un tema polémico, ya que se necesitan estudios randomizados para demostrarlo. Por otro lado, parece que la eficacia de una fluoroquinolona activa frente a *S. pneumoniae*, es cuanto menos, superponible a la asociación betalactámico y macrólido[33,38] ya que la eficacia de una fluoroquinolona activa frente a *S. pneumoniae*, es superponible a la asociación betalactámico y macrólido.

En bastantes pacientes se podrá utilizar la vía oral[39], administrando una fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino) o la asociación de amoxicilina-clavulánico (2000/125 mg/12 horas) con un macrólido, pudiendo retirar este último cuando el antígeno de *L. pneumophila* en orina es negativo.

Grupo 3. NAC que ingresa en UCI

En los pacientes que, por presentar un cuadro muy grave, requieren ingreso en una UCI, *S. pneumoniae* sigue siendo el agente etiológico más frecuente seguido por *L. pneumophila*. También se pueden encontrar bacterias Gram-negativas e incluso *S. aureus* y *P. aeruginosa*, siendo muy poco frecuentes los microorganismos atípicos[40-43]. El tratamiento puede ser con una cefalosporina no antipseudomónica (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) asociada a una fluoroquinolona (levofloxacino) o un macrólido (claritromicina o azitromicina).

Tratamiento NAC situaciones especiales (anaerobios y P. aeruginosa)

Hay dos situaciones en que es necesario modificar las pautas recomendadas. Una de ellas

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 90

es cuando hay sospecha de infección por anaerobios (necrosis o cavitación en la radiografía de tórax, o sospecha de aspiración), en que el tratamiento sería con amoxicilina-clavulánico, con altas dosis de amoxicilina, en monoterapia y como alternativas, el nuevo carbapenémico, ertapenem o moxifloxacino, ambos en monoterapia, o clindamicina asociada a una cefalosporina de tercera generación.

La otra situación en que hay que modificar la pauta es cuando hay sospecha de padecer una NAC por *P. aeruginosa*. Este microorganismo puede originar neumonía en pacientes con EPOC muy evolucionada o que presentan bronquiectasias, o que toman corticoides sistémicos (≥ 20 mg/día de prednisona durante un mes o más tiempo), o pacientes con alguna comorbilidad, o que han tomado recientemente en el último mes, antibióticos durante 7 o más días[44]. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir un betalactámico activo frente a ese agente como piperacilina-tazobactam, un carbapenem (imipenem o meropenem) o cefepima, junto con una fluoroquinolona intravenosa (ciprofloxacino a dosis de 400 mg/8 horas, y como alternativa, levofloxacino a dosis de 500 mg/12 horas). Otra alternativa podría ser la combinación de un betalactámico más un aminoglucósido (tobramicina o amikacina), aunque es bien conocida la escasa penetración pulmonar de los aminoglucósidos. En las tablas 1 y 2 se muestran las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas respectivamente.

Terapia secuencial

En el tratamiento de un paciente con NAC, es muy importante el poder acelerar el paso del tratamiento inicial parenteral a la vía oral (terapia secuencial). Con este paso se intenta reducir la estancia media hospitalaria y el coste económico, sin comprometer la seguridad de los pacientes. La duración del tratamiento antibiótico empírico debe ser como mínimo de 2-3 días, que es cuando se produce en la mayoría de los casos la estabilización de la NAC[45,46]. Los criterios a cumplir para pasar a tratamiento oral, deberían ser: capacidad para la ingesta oral, ausencia de fiebre (< 37,8º), mejoría o resolución de los síntomas y signos de neumonía, estabilidad hemodinámica, ausencia de confusión mental, no presencia de comorbilidades inestables y ausencia de metástasis sépticas u otras infecciones activas[45-50].

Debido al curso natural de la respuesta terapéutica, el tratamiento antibiótico no debería cambiarse dentro de las primeras 72 horas a menos que haya un deterioro clínico importante o que los hallazgos bacteriológicos nos hagan modificar dicha terapia[50]. En la NAC severa, el deterioro radiológico acompañado de deterioro clínico, puede significar una infección tratada inadecuadamente y, por ello, es necesario cambiar el tratamiento antibiótico incluso antes de las 72 horas de evolución.

En general, en pacientes con mayor edad, múltiples comorbilidades y mayor severidad de la enfermedad, la resolución de los síntomas y los signos puede prolongarse[51,52]. Otros factores que pueden retrasar la evolución de la NAC son el alcoholismo, la afectación multilobar y la bacteriemia[51,53]. El deterioro clínico generalmente ocurre de forma temprana, dentro de los 3 primeros días y un patrón de mejoría y luego deterioro es inusual y a menudo es el resultado de complicaciones, o un proceso intercurrente. En individuos sanos, la fiebre puede durar de 2-4 días, con una defervescencia que ocurre más rápidamente en la infección neumocócica y de forma más lenta con otras etiologías[47,52].

El alta hospitalaria se podría dar a las 24 horas de conseguir la estabilidad clínica.

Duración del tratamiento antibiótico

En cuanto al tiempo del tratamiento antibiótico, se dispone de pocos datos para fijar la duración óptima. Con la aparición de nuevos antibióticos, con vida media más larga, la duración del tratamiento podría acortarse y en lugar de los 10 a 14 días, habituales hasta ahora, se pasaría a periodos más cortos, 5

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 91

TABLA 1. **Tratamiento antibiótico empírico en NAC**

Grupo 1 (Tratamiento ambulatorio)

Telitromicina : 7-10 días

Moxifloxacino o levofloxacino: 7-10 días

Otra posibilidad: amoxicilina más macrólido (amoxicilina 10 días; azitromicina 3-5 días o claritromicina 10 días)

(Todos por vía oral)

– Pacientes con enfermedades asociadas y/o factores de riesgo, etiología no habitual
  Moxifloxacino o levofloxacino: 7-10 días
  Otra posibilidad: amoxicilina-clavulánico (10 días) más macrólido
  (Todos por vía oral)

Grupo 2 (Tratamiento hospitalario)

– Sólo vía oral
  Moxifloxacino o levofloxacino 10-14 días
  Otra posibilidad: amoxicilina-clavulánico más macrólido 10-14 días

– Via i.v.
  Cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) o amoxicilina-clavulánico más macrólido (azitromicina o claritromicina) 10-14 días
  Otra posibilidad: levofloxacino 10-14 días

Grupo 3 (Tratamiento en UCI)

Cefalosporina no antipseudomónica (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) i.v. más levofloxacino i.v. o macrólido (azitromicina o claritromicina) i.v.

(Duración del tratamiento, 10 a 14 días)

– Sospecha de anaerobios
  Amoxicilina-clavulánico i.v. (dosis de 2 gramos de amoxicilina); 14 días
  Otras posibilidades: moxifloxacino o ertapenem o clindamicina más cefalosporina de tercera generación
  (En caso de cavitación hay que mantener el tratamiento, hasta la resolución radiográfica)

– Sospecha de *P. aeruginosa*
  Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (Imipenem o meropenem) i.v. más ciprofloxacino i.v o levofloxacino i.v.
  Otra posibilidad: los mismos betalactámicos más aminoglucósido (tobramicina o amikacina) i.v.
  (Duración del tratamiento, 14 días)

a 7 días, con lo que se conseguiría una mejor cumplimentación del tratamiento, con unos resultados clínico-bacteriológicos similares[54,55]. De momento hay pocos estudios, para confirmar esta reducción del tratamiento y, por tanto, la duración del tratamiento antibiótico en las NAC que no precisen hospitalización será de 7 a 10 días y las que requieran ingreso, de 10 a 14 días[56]. De cualquier modo, hay que tener en cuenta que la gravedad inicial, la comorbilidad, la presencia de bacteriemia, la evolución clínica y el agen-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 92

TABLA 2. **Dosis y vías de administración de los antibióticos en el tratamiento de la NAC**

Fármaco	*Vía*	*Dosis*
Amikacina	i.v.	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina/clav.	v.o.	875/125 mg/8 h
Amoxicilina/clav.	v.o.	2.000/125 mg/12 h
Amoxicilina/clav.	i.v.	1.000-2.000/200 mg/8 h
Azitromicina	v.o-i.v	500 mg/24 h
Cefditoren	v.o.	400 mg/12 h
Cefepima	i.v.	2 g/12 h
Cefotaxima	i.v.	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	i.v.	1-2 g/24 h
Cefuroxima axetilo	v.o.	500 mg/8 h
Ciprofloxacino	v.o.	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	i.v.	400 mg/8 ó 12 h
Claritromicina	v.o.	1.000 mg/24 h
Claritromicina	i.v.	500 mg/12 h
Clindamicina	v.o.	300 mg/8 h
Clindamicina	i.v.	600 mg/8 h
Imipenem	i.v.	1 g/8 h
Levofloxacino	v.o.	500 mg/24 h
Levofloxacino	i.v.	500 mg/12 ó 24 h
Meropenem	i.v.	1 g/8 h
Moxifloxacino	v.o.	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	i.v.	4-0,5 g/6-8 h
Telitromicina	v.o.	800 mg/24 h
Tobramicina	i.v.	6 mg/kg/24 h

te etiológico hallado, condicionarán la duración del tratamiento, siendo al menos de 14 días en las NAC por *L. pneumophila*, *S. aureus* o *P. aeruginosa*. En los casos de cavitación pulmonar, se puede llegar a las 4 semanas o hasta la resolución del cuadro[2].

Medidas generales y tratamiento de las complicaciones

Es de todos conocido que la parte fundamental del tratamiento de un paciente con NAC corresponde al tratamiento antibiótico.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 93

Pero, aparte del tratamiento antibiótico, hay también unas serie de medidas generales a aplicar en estos pacientes, que también tienen su importancia[57]. Entre estas medidas, tendríamos el indicar a los pacientes que no fumen, así como que hagan reposo y que beban abundantes líquidos para mantener una correcta hidratación. En caso de dolor pleurítico, se deben administrar analgésicos y también antitérmicos para disminuir la temperatura. Se debe realizar también un buen soporte nutricional.

En cuanto a las complicaciones, la más frecuente suele ser la insuficiencia respiratoria, para lo que se administrará oxígeno, con el objetivo de conseguir siempre una saturación arterial de oxígeno por encima del 90% (o una PaO_2 arterial por encima de 60 mmHg). En los casos en que con oxígeno a altas concentraciones no se consigue ese objetivo, habría que intubar al paciente y ventilarle artificialmente, junto con una reposición de líquidos y/o aminas presoras para mantener una tensión arterial adecuada. En los pacientes EPOC con una NAC grave se ha visto que el empleo de la ventilación mecánica no invasiva produce una mejoría de la insuficiencia respiratoria, así como un descenso de la tasa de intubación y una menor estancia en la UCI[58]. Por ello, en este tipo de pacientes que presentan una NAC grave, se debe intentar inicialmente el tratamiento con ventilación mecánica no invasiva y, si fracasa esta ventilación, para lo que habrá que valorar la respuesta clínica y gasométrica en las 2 primeras horas, habrá entonces que intubar al paciente[58,59].

Otra complicación que suele ocurrir en pacientes con diferentes comorbilidades que tienen una neumonía es la descompensación de alguna enfermedad basal y, en esos casos, se deberán tratar las posibles descompensaciones de dichas enfermedades basales, con un ajuste del tratamiento que reciben dichos pacientes. Por último, en los casos en que hay un derrame pleural evidente, lo cual suele ocurrir en el 10% de las NAC, se deberá realizar una punción pleural, para estudiar las características de ese líquido pleural y, en el caso de que sea un derrame pleural complicado, habrá que hacer un seguimiento de los diversos parámetros analíticos y, en función de ellos, en algunos casos, colocar un tubo para drenaje pleural.

NAC de mala evolución

Se estima que entre un 10 y 25% de los pacientes con NAC que ingresa en un hospital presenta una evolución no satisfactoria[60,61]. En el grupo de neumonías de mala evolución se incluyen tanto aquellas en que la mejoría de la sintomatología general no se produce o está retardada (neumonía de lenta resolución), como aquellas en que el deterioro prosigue a pesar del tratamiento antibiótico (neumonías progresivas). A partir de las 24-72 horas de iniciarse el tratamiento antibiótico empírico adecuado debería producirse una mejoría clínica y analítica, así como una negativización de los cultivos microbiológicos (en caso de positividad). La resolución radiológica es más lenta, pudiendo incluso progresar mientras se produce la mejoría clínica y requerir más de cuatro semanas hasta su normalización. Si el paciente tiene una neumonía leve o moderada o si muestra una buena respuesta clínica, esta progresión radiológica puede no tener significado. Sin embargo, el deterioro radiológico en la evolución de una neumonía severa adquirida en la comunidad supone un hallazgo de mal pronóstico y es factor predictivo de una mortalidad más elevada[40].

En base a la respuesta clínica al tratamiento, los pacientes pueden dividirse en 3 grupos:

1. Pacientes con respuesta clínica precoz e inician terapia secuencial.
2. Ausencia de respuesta clínica, definida al tercer día de hospitalización.
3. Pacientes con deterioro clínico, que puede ocurrir entre las 24-48 horas de tratamiento.

Las causas de falta de respuesta pueden deberse a:

1. Infección primaria (microorganismo no presente en los estudios iniciales).

2. Infección definitiva persistente (mismo microorganismo inicial en determinaciones repetidas).

3. Infección persistente probable (demostración inicial de un microorganismo, pero no en determinaciones posteriores).

4. Infección nosocomial.

5. Causa no infecciosa.

6. Ausencia de diagnóstico (sin diagnóstico microbiológico ni alternativo)[61].

La respuesta al tratamiento depende de diversos factores: idoneidad del antibiótico, agentes etiológicos y características del paciente (alteraciones inmunológicas, edad avanzada, comorbilidades o severidad de la enfermedad, muy especialmente cuando se desarrolla *shock* séptico).

El tratamiento puede ser el responsable de una mala evolución cuando las dosis son inadecuadas, si existen interacciones medicamentosas que alteran los niveles o malabsorción. El agente etiológico puede ser resistente al régimen empírico usado inicialmente; los patógenos pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento y, finalmente, también puede producirse sobreinfección por microorganismos de la flora hospitalaria, lo que sucede más frecuentemente en pacientes que han requerido ventilación mecánica[61].

Ante un paciente que no responde, se debe rehistoriar al paciente en busca de datos epidemiológicos, que permitan orientarnos hacia agentes etiológicos no cubiertos. Hay que hacer una reevaluación completa de todos los resultados microbiológicos iniciales. También se debe hacer una nueva evaluación microbiológica, con técnicas no invasivas e incluso invasivas, a través del broncofibroscopio y también se deben emplear otras técnicas complementarias como la TAC torácica.

En estos pacientes que no responden, y en los que se produce un importante deterioro clínico con insuficiencia respiratoria, que puede llegar a requerir ventilación artificial o presencia de *shock* séptico, aparte de las nuevas determinaciones microbiológicas, se debe efectuar un cambio de tratamiento, con la administración de nuevos antibióticos que cubran tanto a los microorganismos más habituales en la NAC, como a microorganismos intrahospitalarios como *S. aureus* meticilín resistente o *P. aeruginosa*. Una buena pauta sería la asociación de un carbapenem (imipenem ó meropenem) o piperacilina-tazobactam con vancomicina o una fluoroquinolona. Después del primer cambio antibiótico y si el paciente sigue sin responder, se añadirán otros antimicrobianos según los resultados obtenidos o bien de forma empírica. Si, a pesar de ello no hay respuesta, habría que contemplar la posibilidad de que el infiltrado no sea infeccioso e iniciar tratamiento corticoideo.

La mortalidad de la NAC que no responde al tratamiento empírico es tres a cinco veces superior a la mortalidad del resto de las neumonías adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización[60].

PREVENCIÓN

En la prevención de la NAC deberíamos considerar fundamentalmente el abandono del hábito tabáquico y el empleo de 2 vacunas como son la vacuna antineumocócica y la antigripal.

Abandono del hábito tabáquico

El tabaquismo incrementa el riesgo de padecer NAC[62], fundamentalmente la originada por *L. pneumophila*[63] y, además, en sujetos jóvenes, es uno de los principales factores de riesgo de neumonía neumocócica bacteriémica[64]. El abandono del hábito tabáquico disminuye a la mitad el riesgo de NAC en los siguientes 5 años.

Vacuna antineumocócica

La utilización de la vacuna antineumocócica es un tema que continúa siendo controvertido, habiendo diferentes opiniones entre los responsables sanitarios de los diferentes países y en nuestro país, de las diferentes autonomías. El problema es que la interpretación de los datos sobre la eficacia de esta vacuna es muy compleja.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 95

En la actualidad, existen 2 tipos de vacunas, la vacuna antineumocócica, que contiene los polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos que son los causantes del 85-96% de las infecciones neumocócicas en niños y en el adulto, y la vacuna conjugada. La vacuna polisacárida 23-valente es efectiva para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (bacteriemia, meningitis o infección de cualquier lugar estéril) provocado por los serotipos antes mencionados. En pacientes inmunocompetentes mayores de 65 años, su efectividad es del 75% pero, en pacientes inmunodeprimidos, es menos efectiva[65,66]. En un estudio reciente, realizado en sujetos de más de 65 años, se ha visto que esta vacuna polisacárida no previene las NAC en general, pero sí consigue una reducción del 44% en las neumonías neumocócias bacteriémicas[67].

La vacuna antineumocócica heptavalente-conjugada sólo contiene 7 serotipos. Protege contra la mayoría de serotipos que causan otitis media, neumonía y meningitis en niños. Es recomendada universalmente para niños sanos de más de 2 meses[68]. No ha sido testada adecuadamente en adultos aunque se recomienda también para niños mayores con alto riesgo de infección neumocócica invasora (asplenia, síndrome nefrótico, anemia de células falciformes). En la tabla 3 se muestran las indicaciones de ambos tipos de vacuna antineumocócica.

La vacuna antineumocócica produce una respuesta humoral que disminuye a partir de los 5-10 años. Después de su administración produce, en la mitad de los casos, efectos secundarios leves en el lugar de inyección como dolor, eritema e hinchazón que pueden prolongarse durante 48 horas. Los síntomas sistémicos de moderada intensidad, como la fiebre, son poco habituales. Hasta la actualidad no se conocen complicaciones neurológicas como consecuencia de la vacunación.

La revacunación no es aconsejada habitualmente y está contraindicada antes de los tres años debido a reacciones severas producidas por los altos niveles circulantes de anticuerpos. La vacuna antineumocócica no debería administrarse durante el episodio de la NAC, aunque se puede administrar tras 4 semanas del proceso y tampoco se recomienda durante el embarazo ni la lactancia[69]. En pacientes inmunodeprimidos es menos efectiva, aunque se recomienda su utilización en personas con infección HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodking, mieloma múltiple, neoplasia diseminada, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, y pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor incluyendo corticosteroi-

TABLA 3. **Indicaciones de la vacuna antineumocócica**

Vacuna polisacárida 23-valente:

1. Edad superior a 65 años

2. Personas entre 2-65 años
   - Enfermedad pulmonar o cardiaca crónica
   - Diabetes mellitus
   - Alcoholismo, enfermedad hepática crónica
   - Asplenia funcional o anatómica

3. Pacientes inmunodeprimidos con edad ≥ 2 años
   - Infección por VIH
   - Inmunodeficiencias congénitas
   - Síndrome nefrótico e insuficiencia renal
   - Terapia inmunosupresora (incluido los trasplantados)

Vacuna conjugada

1. Edad ≤ 23 meses

2. Personas entre 24-59 años
   - Enfermedad de células falciformes, asplenia congénita o adquirida, disfunción esplénica
   - Infección por VIH
   - Situaciones de inmunosupresión
   - Inmunodeficiencias congénitas
   - Síndrome nefrótico e insuficiencia renal
   - Terapia inmunosupresora (incluido los trasplantados)

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 96

TABLA 4. **Indicaciones de la vacuna antigripal**

Población con riesgo elevado de complicaciones

- Edad ≥ 65 años de edad
- Adultos y niños con enfermedades pulmonares o cardiovasculares incluido el asma
- Personas internadas en instituciones cerradas
- Adultos y niños sometidos a vigilancia médica u hospitalización durante el año anterior a causa de enfermedades crónicas metabólicas (incluida la diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o estados de inmunodeficiencias (incluido las causadas por fármacos o por VIH)
- Niños y adolescentes (6 meses – 18 años) tratados durante largo tiempo con ácido acetilsalicílico (para evitar aparición de síndrome de Reye)
- Mujeres embarazadas que se encuentren en el segundo o tercer trimestre del embarazo durante la época gripal
- Niños entre 6 y 23 meses de edad

Población con riesgo de transmisión de la gripe a personas de alto riesgo

- Personal sanitario en contacto con pacientes
- Trabajadores en residencias geriátricas o cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas
- Trabajadores en residencias y centros de acogida de personas con riesgo elevado
- Personal que presta asistencia domiciliaria a personas de riesgo elevado
- Convivientes domiciliarios (incluido niños) con personas de alto riesgo
- Convivientes de niños menores de 24 meses

Personas que realizan servicios especiales a la comunidad o están en contacto directo con la población

- Dependientes y cajeros en establecimientos públicos
- Guías turísticos
- Estudiantes

des de forma crónica. En estos supuestos se aconseja la revacunación a los 5 años[70].

También se aconseja administrar una segunda dosis de la vacuna a los pacientes de más de 65 años que recibieron la primera vacuna durante los 5 años previos y, además, en ese momento eran menores de 65 años. En los otros supuestos no se aconseja la revacunación, exceptuando en los casos de asplenia en mayores de 10 años. La vacuna antineumocócica puede administrarse simultáneamente con otras vacunas como la de la gripe, pero en un lugar distinto.

Vacuna antigripal

En la actualidad, dos tipos de virus de la influenza son responsables de la mayor parte de las infecciones sintomáticas: el virus de la influenza A y el de la influenza B. En nuestro país, la epidemia gripal ocurre en la época invernal afectando entre el 1-5% de la población y entre el 30-40% de la población mayor de 65 años. La vacuna antigripal se modifica anualmente y las vacunas actuales son trivalentes y contienen 3 secuencias de virus: influenza A secuencia (H3N2), influenza A secuencia (H1N1) y secuencia del virus de la influenza B.

La vacuna antigripal ha demostrado ser efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad vírica tanto en ancianos como en jóvenes, dependiendo su eficacia de la similitud entre la secuencia vírica circulante y la de la vacuna administrada[71-73]. Cuando esta correspon-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 97

dencia es buena la vacunación puede prevenir la enfermedad entre un 70-90% en personas sanas menores de 65 años[71]. En personas mayores con enfermedades crónicas debilitantes la eficacia es menor pero puede atenuar la enfermedad producida por el virus de la influenza, provocando menos infecciones respiratorias acompañantes y conseguir disminuir la morbi-mortalidad asociada a la infección gripal[74]. En un meta-análisis de estudios sobre la eficacia de la vacunación antigripal, se ha visto que esta vacuna consiguió disminuir la incidencia de neumonía en un 53%, la necesidad de hospitalización en un 50% y la mortalidad en un 68%[71]. En la tabla 4, se muestran los tipos de pacientes a los que se debería administrar esta vacuna antigripal[75].

Existen dos tipos de vacunas, la vacuna inactivada y la vacuna con virus vivo atenuado. Las dos contienen cepas de los virus de la gripe con similar capacidad antigénica, se administran anualmente y confieren una protección óptima frente a la infección gripal. Sin embargo, también existen algunas diferencias entre ellas. La vacuna inactivada contiene virus muertos, se administra por inyección intramuscular y puede usarse en toda la población mayor de 6 meses de edad incluida la población sana y la portadora de enfermedades crónicas. La vacuna atenuada contiene virus vivos capaces de replicarse, se administra por vía intranasal, es más cara y sólo ha sido aprobada para administrarse en la población sana de edades comprendidas entre 5 y 49 años, incluyendo aquellas en contacto directo con personas de alto riesgo. Sin embargo, no deberá indicarse en personas que cumplan alguna de las siguientes características: menores de 5 y mayores de 49 años de edad; asmáticos; portadores de enfermedad cardiovascular, pulmonar o metabólica crónica; situaciones que comporten un estado de inmunodeficiencia; antecedentes de síndrome de Guillain-Barré; niños o adolescentes que reciban tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico; embarazadas o con alergia a la proteína del huevo.

Debido a sus posibles efectos secundarios, se ha limitado su utilización en algunos pacientes pero la vacuna inactivada no contiene virus vivos y, por tanto, no puede provocar influenza. Las reacciones locales se reducen a un enrojecimiento en el punto de inyección, que generalmente es moderado y poco molesto y suele durar unas 24 horas. Los síntomas sistémicos como fiebre, malestar y mialgias, pueden aparecer a las 6-12 horas después de la vacunación y no son mayores que con el placebo[76]. Han ocurrido raras reacciones alérgicas inmediatas en pacientes con hipersensibilidad a los huevos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. Rev Esp Quimioter 2003; 16: 457-66.
2. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-57.
3. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405-33.
4. Battleman DS, Callahan M, Thaler HR. Rapid antibiotic delivery and appropiate 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: 682-8.
5. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164: 637-44.
6. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 1992; 15: 77-83.
7. Liñares J, Alonso T, Pérez JL, et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumo-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 98

cocci to twenty-four beta-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 279-88.

8. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1113 Streptococcus pneumoniae isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-9.
9. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: Clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 2004; 38: 787-98.
10. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1684 Streptococcus pneumoniae and 2039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: results of 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001; 405: 3334-40.
11. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987; 317: 18-22.
12. Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: a multicenter study. Clin Infect Dis 1997; 24: 1052-9.
13. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002; 346: 746-50.
14. Ho P, Tse W, Tsang K, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae associated with levofloxacin therapy. Clin Infect Dis 2001; 32: 701-7.
15. Marco F, García de Lomas J, García-Rey C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1730 haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3226-8.
16. Garau J. Performance in practice: bacteriological efficacy in patients with drug resistant S. pneumoniae. Clin Microbiol Infect 2004; 10(Suppl 2): 28-35.
17. Fogarty CM, Cyganowski M, Palo WA, et al. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin Ther 2002; 24: 1854-70.
18. Santos M, Gobernado M. Actividad antimicrobiana de los cetólidos. Arch Bronconeumol 2003; 39(Suppl 1): 2-8.
19. Talan DA. Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluorquinolones. Clin Infect Dis 2001; 32(Suppl 1): S64-S71.
20. Dorca J, Bello S, Blanquer J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 1997; 33: 240-6.
21. 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.
22. 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.
23. Álvarez FJ, del Castillo D, García A, et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución clínica radiológica. Med Clin (Barc) 2001; 116: 161-6.
24. Zalacain R, Talayero N, Achótegui V, Corral J, Barreña I, Sobradillo V. Neumonía adquirida en la comunidad. Fiabilidad de los criterios para decidir tratamiento ambulatorio. Arch Bronconeumol 1997; 33: 74-9.
25. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, et al. Non severe community pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. Arch Intern Med 2001; 161: 1866-72.
26. Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Mnaresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of community acquired pneumonia in patients hospitalised on the basis of conventional admission criteria. Clin Infect Dis 2001; 33: 158-65.
27. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 397-405.
28. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valence, Spain: a multicentre prospective study. Thorax 1991; 46: 508-11.
29. Molinos L, Fernández R, Gullón JA, et al. Neumonía adquirida en la comunidad con tratamiento hospitalario. Interés de la clínica y exámenes complementarios en la predicción de la etiología. Arch Bronconeumol 1997; 33: 230-5.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 99

30. Menéndez R, Córdoba J, de la Cuadra P, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1868-73.
31. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Spanish multicenter study. Eur Respir J 2003; 21: 294-302.
32. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1456-61.
33. Fogarty C, Siami G, Kohler R, et al. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl 1): 16-23.
34. Alvárez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al. Estudio observacional sobre el uso de levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 220-226.
35. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159: 2562-72.
36. Brown RB, Ianini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. Chest 2003; 123: 1503-11.
37. Martínez JA, Horcajada P, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam- based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36: 389-95.
38. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous i.v. and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1746-54.
39. Cunha BA. Empiric therapy of community-acquired pneumonia. Chest 2004; 125: 1913-9.
40. Torres A, Serra-Batllés J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 312-8.
41. Pachón J, Prado MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis and treatment. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 369-73.
42. Rello J, Quintana A, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community acquired pneumonia with emphasis in outcome. Chest 1993; 103: 232-5.
43. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow up epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 923-9.
44. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and Pseudomonas aeruginosa: incidence, risk and prognosis. Arch Intern Med 2002; 162: 1849-58.
45. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cadhin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. Chest 1996; 110: 965-71.
46. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes and cost analysis. Respir Med 1998; 92: 1029-32.
47. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. JAMA 1998; 279: 1452-57.
48. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment and the characteristics of patients. Clin Infect Dis 2004; 39: 1783-90.
49. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Arch Intern Med 2001; 161: 722-7.
50. Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159: 2449-54.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 100

51. Finkelstein MS, Petkun WN, Freedman ML, et al. Pneumococcal bacteremia in adults: age-dependent differences in presentation and in outcome. J Am Geriatr Soc 1983; 31: 19-27.
52. Ramírez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 848-50.
53. Mittl R, Scwab RJ, Duchin JS, et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 630-5.
54. Dumbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003; 37: 752-60.
55. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithomycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1796-1802.
56. Mandell LA, File TM. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 37: 761-3.
57. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56(Suppl IV): iv1-iv64.
58. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1585-91.
59. Ferrer M, Esquinas A, León M, González G, Alarcón A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hipoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1438-44.
60. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59: 960-5.
61. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, et al. Antimicrobial treatment failure in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 154-60.
62. Almirall J, González CA, Balanzo X, Bolivar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999; 116: 375-9.
63. Benito JR, Montejo JM, Cancelo L, et al. Neumonía comunitaria por *Legionella pneumophila* serogrupo 1. Estudio de 97 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 394-400.
64. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med 2000; 342: 681-9.
65. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. JAMA 1993; 270: 1826-31.
66. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med 1986; 315: 1318-27.
67. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N Engl J Med 2003; 348: 1747-55.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of adolescents: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. MMWR 1996; 45: (RR-13).
69. Hedlund JU, Kalin ME, Ortqvist AB, Henrichsen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. Arch Intern Med 1994; 154: 1961-5.
70. Fine MF, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 2666-77.
71. 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.
72. Fedson DS, Wajda A, Nicol P, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. JAMA 1993; 270: 1956-61.
73. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1994; 331: 778-84.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 101

74. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. Vaccine 2002; 15: 1831-6.

75. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2004; 53(RR06): 1-40.

76. Margolis KL, Nichol KI, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. JAMA 1990; 264: 1139-41.

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA: INTRODUCCIÓN, CONCEPTO, EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

José Javier Jareño Esteban, Francisco Villegas Fernández, Luis Callol Sánchez

RESUMEN

La neumonía nosocomial no es la infección intrahospitalaria más frecuente, pero sí la asociada con una mayor morbilidad y mortalidad hospitalaria. Su incidencia se sitúa en los 5-15 casos por 1.000 pacientes hospitalizados y se contrae tras una estancia mínima de 48 horas ingresado en el hospital.

Las diferentes sociedades médicas nacionales e internacionales han publicado diferentes normativas y guías al respecto (ATS-1996), (SEPAR-1997) sobre esta entidad. Recientemente la ATS y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) han publicado una nueva normativa (2005), que introduce novedades en el concepto de neumonía nosocomial. Nuevas entidades, como la neumonía que presentan los pacientes de los sistemas de salud, por precisar cuidados habituales o bien porque viven en instituciones, residencias, etc., se añaden al concepto de neumonía nosocomial. Asimismo, aspectos como la administración reciente de antibioterapia, hospitalizaciones previas, tratamientos con quimioterapia o hemodiálisis, son tenidos en cuenta para definir a los pacientes afectados de neumonía nosocomial.

En el aspecto etiológico se introduce el concepto de infección por gérmenes multirresistentes, haciendo hincapié en los factores de riesgo que favorecen su aparición, al presentar éstos un incremento muy apreciable de la morbilidad y mortalidad.

Aspectos como la patogénesis de la enfermedad se abordan en este capitulo, siendo los factores de riesgo modificables, el diagnóstico y tratamiento temas abordados en un siguiente capítulo de esta monografía.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las neumonías constituyen la causa más frecuente de mortalidad por causa infecciosa en el mundo. La neumonía nosocomial (NN) o adquirida en el hospital constituye una causa frecuente entre las infecciones intrahospitalarias, si bien no es la infección nosocomial más frecuente, lugar que ocupa la infección urinaria si es la que comporta una mayor morbilidad y mortalidad.

La definición de NN ha ido evolucionando y en los últimos años su concepto ha sido modificado englobando en la actualidad entidades como la neumonía asociada a ventilador (NAV) y más recientemente la neumonía en pacientes que viven en instituciones o residencias (NAR). La publicación reciente de guías por sociedades médicas nacionales (Grupo TIR) (SEPAR), e internacionales (ATS-IDSA), etc., para el manejo de estas entidades está contribuyendo a un mejor conocimiento de las mismas[1].

NIVELES DE EVIDENCIA

En este capítulo, a lo largo del mismo y con la finalidad de una mejor compresión del mismo se exponen los diferentes niveles de evidencia observados en los estudios y referencias bibliograficas revisados.

– *Nivel I (alta evidencia).* Evidencia obtenida de estudios bien dirigidos diseñados, randomizados y controlados.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 104

TABLA 1. **Conceptos sobre neumonía nosocomial, neumonía asociada a ventilador y neumonía en pacientes que viven en residencias y que precisan cuidados de salud**

– *Neumonía nosocomomial o adquirida en el hospital.* Neumonía que ocurre 48 horas o más después de un ingreso en el hospital. y que no ha sido incubado en los días previos al ingreso.

– *Neumonía nosocomial de comienzo precoz.* Neumonía que es diagnosticada dentro de los primeros cuatro días de estancia en el hospital.

– *Neumonía nosocomial de comienzo tardío.* Neumonía que es diagnosticada en los cinco días o más del ingreso hospitalario

– *Neumonía asociada a ventilador.* Neumonía que aparece pasadas las 48-72 horas de la intubación endotraqueal.

– *Neumonía en pacientes que viven en instituciones o residencias.*

Incluye algunos pacientes que fueron hospitalizados por dos o más días dentro de los 90 días previos de la infección.

Viven en residencias y precisan cuidados mínimos de salud.

Pacientes que han recibido de forma reciente tratamiento antibiótico iv en los 90 días precedentes, o quimioterapia y pacientes con neumonía que precisa cuidados de salud pasados 30 días de la infección actual.

Pacientes que han sido atendidos en una unidad de hemodiálisis.

– *Nivel II (evidencia moderada).* Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, controlados sin randomización, Se incluyen los resultados de grandes series con análisis sistematizado de enfermedades y con etiología microbiológica. Se incluyen los resultados de estudios de nuevas terapias obtenidas de ensayos no randomizados.

– *Nivel III (evidencia baja).* Evidencia obtenida de estudios de casos y de opiniones de expertos. Recomendaciones de tratamientos con antibióticos sin observación clínica.

CONCEPTOS (Tabla 1)

La neumonía nosocomial (NN), la neumonía asociada a ventilador (NAV) y la neumonía en pacientes de los sistemas de salud y que viven en instituciones o residencias (NAR) son causa importante de morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, las medidas preventivas y las diferentes terapias de soporte aplicadas a los pacientes[1].

A lo largo de estos dos capítulos nos referiremos a estas neumonías que afectan a sujetos inmunocompetentes; por consiguiente son excluidos los pacientes immunocomprometidos, infectados por VIH-SIDA, o con immunosupresión en el contexto de enfermedades hematológicas o por otras neoplasias.

La neumonía nosocomial (NN) es definida como una neumonía que ocurre a las 48 horas o más después de la admisión hospitalaria y que no ha estado incubándose en el tiempo de admisión[1,2]. La NN puede ser manejada dependiendo del grado de severidad en una planta de hospitalización convencional o en una unidad de cuidados intensivos (UCI). La neumonía asociada a ventilador (NAV), se define como aquella que aparece después de las 48-72 horas de la intubación endotraqueal [2,3].

La neumonía en pacientes de los sistemas de salud y que viven en instituciones o residencias (NAR) incluye a pacientes que fueron ingresados en un hospital de agudos duran-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 105

te dos o más días dentro de los 90 días de la infección, incluyéndose los que han recibido recientemente tratamiento antibiótico intravenoso, quimioterapia, etc. También son incluidos los pacientes con neumonía que precisa cuidados de salud pasados 30 días de la infección actual. Finalmente, se incluyen los pacientes que contraen neumonías y son atendidos en una unidad de hemodiálisis[2,4,5].

Los agentes responsables de la NN, NAV y la NAR presentan una gran variabilidad de unos hospitales a otros, por lo que es necesario siempre que sea posible contar con una confirmación microbiológica, mediante la realización de cultivos cuantitativos del tracto respiratorio inferior, todo ello nos permitirá seleccionar el tratamiento antibiótico más adecuado.

La NN, NAV y la neumonía NAR presentan una elevada mortalidad en aquellos pacientes que la contraen y la decisión de elección de una terapia antibiótica adecuada es muy importante, puesto que un fallo inicial o inapropiado en la selección de la antibioterapia comporta un factor pronóstico desfavorable y un incremento de la mortalidad de los pacientes (Fig. 1).

Finalmente, deben ser desarrolladas medidas de prevención que modifiquen los factores de riesgo en estas infecciones con la finalidad de disminuir la prevalencia e incidencia de las mismas.

FIGURA 1. Neumonía nosocomial en paciente anciano procedente de residencia y precisando cuidados de salud.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

La neumonía adquirida en el hospital es la segunda causa de infección nosocomial, después de la infección urinaria y es generalmente producida por infecciones bacterianas; su presencia incrementa la morbilidad y la mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria de los pacientes en aproximadamente 10 días, originando un incremento apreciable de los costes sanitarios por paciente[1,6].

Aun no existiendo datos precisos la NN se presenta en 5-10 casos / 1.000 ingresos hospitalarios, pudiendo alcanzar entre 6-20 casos en pacientes ingresados en UCI y en pacientes sometidos a ventilación mecánica[6-12].

El diagnóstico de la NN y, en mayor medida, la NAV, presentan en ocasiones dificultades en su determinación por lo que la obtención de cultivos semicuantitativos de las vías aéreas inferiores constituyen una necesidad imperiosa ante todo paciente con esta patología[13].

La NN representa una causa frecuente de infección en los pacientes hospitalizados y en las UCIS, alcanzando al 25% de los pacientes hospitalizados y constituye la principal indicación de antibioterapia en estas unidades. La necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con grave compromiso respiratorio incrementa la probabilidad de contraer una NAV entre un 9-27%, aumentando a medida que se prolonga esta terapia. La intubación contribuye enormemente a incrementar el riesgo de infección nosocomial en las vías aéreas inferiores y el 50% de neumonías ocurren en los primeros días de la intubación. El riesgo de contraer una NN disminuye en aquellos

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 106

pacientes que son sometidos a ventilación no invasiva[13-16].

Tiempo de instauración

El tiempo de comienzo o de inicio de la neumonía constituye un importante factor de riesgo para patógenos específicos en pacientes con NN, NAV y NAR. El inicio precoz, definido como el proceso que se inicia en los primeros cuatro días de la hospitalización, generalmente tiene buen pronóstico y son infecciones producidas por bacterias sensibles a los antibióticos. Sin embargo las que se producen con más de cinco días de hospitalización son producidas por gérmenes resistentes a los antibióticos y su aparición se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad. No obstante, aquellos pacientes que presentan NN de comienzo precoz pero con hospitalización previa en los últimos días y que requirieron tratamiento antibiótico podrían ser contemplados como pacientes con sospecha de presentar infección por gérmenes resistentes[17].

Mortalidad

La mortalidad cruda por NN es alta entre los pacientes que la contraen y se sitúa entre un 30-70%, sin embargo este elevado porcentaje de mortalidad puede estar influenciada por otros factores como son comorbilidad y las enfermedades subyacentes de los pacientes. Realmente la mortalidad por esta entidad podría estar situada entre un 30-50% de los pacientes. La mortalidad por NN, NAV y NAR se ha visto incrementada por gérmenes como *Acinetobacter*, *Pseudomona aeruginosa*, etc.[18,19].

Finalmente, en la tabla 2 exponemos los aspectos epidemiológicos de mayor interés en las neumonías nosocomiales.

Etiología (Tabla 3)

Los agentes responsables de la NN, NAV y NAR son muy variados; habitualmente son de origen polimicrobiano, siendo excepcional los patógenos como: hongos, virus u otros agentes responsables de neumonías en pacientes con compromiso de la immunidad. Los gérmenes que con mayor frecuencia se aíslan son: bacilos aerobios Gramnegativos (*Escherichia coli*, *P aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, etc.). Entre los agentes infecciosos Grampositivos se encuentran: *Stafilococcus aureus* (frecuente en pacientes con diabetes mellitus, politraumatismos, etc.), siendo las cepas meticilin resistentes, las que de forma más emergente han aparecido en los últimos años. Los agentes que habitualmente colonizan la vía aérea superior (*Streptococcus*, Neisseria, etc.) puede en ocasiones afectar a las vías aéreas dístales, originando neumonías en pacientes immunocompetentes[9,20-22].

Las neumonías por agentes polimicrobianos son muy frecuentes en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Las neumonías por aspiración son raras en pacientes intubados, pero son frecuentes en pacientes con alteraciones neurológicas y del nivel de conciencia.

En el anciano y en pacientes con NAR constituyen una población con características especiales. En estos pacientes se ha comprobado, como las bacterias: *Stafilococcus aureus*, bacilos Gramnegativos y *Streptococcus pneumoniae* por este orden son los agentes patógenos más frecuentes en originarlas[23]

Diversos estudios epidemiológicos que se han realizado en los últimos años (2000-2003) (EE.UU.) nos han revelado cómo existen escasas diferencias entre los patógenos causantes de la NN que no precisa ventilación y la NAV. Incluso han sido observadas mayores resistencias a antibióticos en pacientes con NN que no han precisado intubación[1].

También existen otros factores a contemplar en el origen microbiológico de la NN, nos estamos refiriendo a las particularidades de cada hospital, y a la posible existencia de cepas específicas y con resistencia específicas a los antimicrobianos.

Infecciones emergentes por bacterias multirresistentes

La NN producida por agentes microbianos resistentes a los antibióticos se ha incremen-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 107

TABLA 2. **Puntos epidemiológicos de relevancia en la neumonía nosocomial**

- La tasa de incidencia de NN se sitúa entre 5-15 casos/1.000 hospitalizaciones, siendo de 6-20 veces superior en pacientes ventilados, respecto a los no sometidos a ventilación (II).
- Algunos pacientes con NN, NAV, NAR presentan un riesgo elevado para la colonización e infección por patógenos multirresistentes (II).
- La NN, NAV, NAR son causa frecuente de infección nosocomial y se asocian con una mortalidad superior comparada con otras infecciones nosocomiales (II).
- Las NN, NAV de comienzo tardío se asocian con elevada frecuencia a infecciones por gérmenes multirresistentes (II).
- Los pacientes con NN de comienzo precoz pero que han recibido tratamiento antibiótico recientemente y aquellos pacientes que presentan frecuentes hospitalizaciones por cuidados de salud también presentan riesgo de colonización e infección por gérmenes multirresistentes (II).
- Las infecciones por gérmenes multirresistentes se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con NN y NAV (II).
- Las infecciones polimicrobianas son frecuentes en pacientes con NN, NAV y SDRA (I).
- Las NN, NAV y NAR son producidas por bacilos aerobios Gramnegativos, *P. aeruginosa, K pneumoniae, Acinetobcter*, cocos Grampositivos y *S. aureus* (MRSA); los anaerobios son causa infrecuente de NAV (II).
- La *L. pneumophila* como infección hospitalaria debe ser sospechada en el agua colonizada y en lugares con zonas en construcción (II).
- Las NN o NAV por virus y agentes fúngicos son infrecuentes en pacientes inmunocompetentes. El riesgo de infección por virus influenza ocurre de forma esporádica y puede ser reducido con vacunación y agentes antivirales (I).
- La prevalencia de agentes microbianos multirresistentes varia entre los diferentes hospitales (II).
- Los gérmenes multirresistentes son frecuentes en pacientes con enfermedades crónicas y que precisan cuidados de salud y factores de riesgo para desarrollar NN. Tambien son frecuentes en pacientes con NN de comienzo tardio (II).

tado de forma notable en pacientes que precisan hospitalización, ingreso en UCI, trasplante de órganos, etc. Los factores de riesgo asociados a la aparición de NN son múltiples e incluyen: uso de antibioterapia previa, tiempo de hospitalización, presencia de gérmenes resistentes en la comunidad y en el hospital, lugar de residencia, immunosupresión y tratamientos aplicados (diálisis, quimioterapia, etc.)[1] (Tabla 4).

Entre los agentes responsables se sitúan: *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Serratias, Acinetobacter, Stenotrofomonas maltofilia, Burkholderia cepacea, Stafilococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumofilla*, hongos y virus patógenos.

La *Pseudomonas aeruginosa* es la bacteria gram negativa más común entre los patógenos responsables de la NN, NAV. Asimismo son frecuentes las resistencias frente a diversos antimicrobianos a través de diferentes mecanismos: mutaciones, alteraciones de los canales de membrana, plásmidos con actividad metalo -B - lactamasa, alteraciones enzimáti-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 108

TABLA 3. **Agentes microbianos productores de neumonías nosocomiales**

Bacilos Gramnegativos aerobios

– *Pseudomonas aeruginosa, E coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter, Serratia marcescens, Enterobacter*
– *Stenotrofomonas maltophilia, Burkholderia cepacea, Legionella pneumophila*

Infecciones por Grampositivos

– *Stafilococcus aureus* meticilin resistente, *Sptreptococcus pneumoniae*
– *Haemophilus influenzae*

Infecciones por agentes comensales de la orofaringe

– *Streptococcus viridans,* Estafilococo coagulasa negativo, *Neisseria* y *Corynebacterium*, etc.

Hongos

– *Candida* y *Aspergillus fumigatus*

Virus patógenos

– Influenza A (más común), adenovirus, parainfluenza, sincitial respiratorio

TABLA 4. **Factores de riesgo para patógenos resistentes a antibióticos causantes de neumonía nosocomial, neumonía asociada a ventilador y neumonía asociada a pacientes que proceden de residencias**

– Hospitalización con una duración superior a cinco días
– Antecedentes de haber recibido tratamiento antibiótico en los 90 días previos
– Historia de presencia de gérmenes con resistencias a antibióticos en la comunidad o en unidades específicas del hospital (UCI, planta de hospitalización, etc.)
– Presencia de factores de riesgo para la neumonía nosocomial (NN)
– Hospitalización durante más de dos días (en los días precedentes)
– Paciente con domicilio en residencia y que precisa cuidados de salud
– Tratamiento domiciliario (antibiótico, etc.)
– Hemodiálisis en el intervalo de 30 días
– Pacientes que precisan cuidados en domicilio por heridas
– Antecedentes familiares con algún miembro con gérmenes resistentes a antibióticos
– Enfermedad immunosupresora y/o terapia favorecedora

Modificado de normativa ATS - IDSA sobre neumonía nosocomial. Am J Crit Care Med, 2005.

cas, etc. Todo ello puede condicionar la aparición de resistencias frente a piperacilinas, cefalosporinas, carbapenem, aminoglucósidos, etc.[24] (Fig. 2).

Agentes como la *Serratia, Klebsiella* y *Enterobacter* poseen resistencia intrínseca a la ampicilina y a otras aminopenicilinas e incluso pueden adquirir resistencia a las cefalosporinas y

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 109

FIGURA 2. Neumonía nosocomial asociada a ventilador.

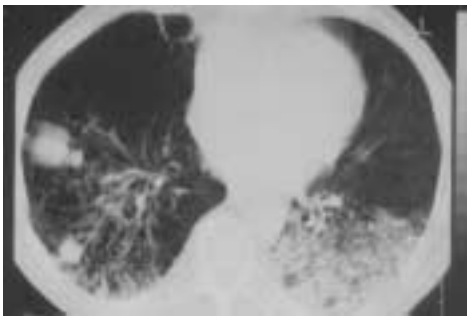

FIGURA 3. Neumonía nosocomial polimicrobiana por *stenotrofomona maltofila* y *aspergilus fumigatus.*

al aztreonam mediante la producción de B - lactamasas. También han sido descritas resistencias plasmídicas frente aminoglucósidos. La resistencia plasmídica constituye el mecanismo más común de resistencia a B - lactamasas en las infecciones nosocomiales siendo frecuente en gérmenes como *E. coli, Enterobacter* y *K. pneumoniae*[25].

Otros agentes especiales, como *Stenotrofomonas maltofilias, Burkholderia cepacea* posee en una menor virulencia que la *Pseudomona aeuruginosa* y *Enterobacter*. Frecuentemente colonizan las vías aéreas inferiores y la resistencia a antibióticos sé esta incrementando entre ellos en los últimos años.

El *Stafilococcus aureus* meticilin resistente (SAMR) es uno de los agentes emergentes como causa de infección nosocomial más frecuente. En EE.UU. más del 50% de la infecciones en UCI son producidas por estos agentes. La resistencia de estas cepas es producida por alteración genética del gen mecA que reduce la afinidad para antibióticos beta-lactamicos. Antibióticos como la vancomicina y el linezolid son efectivos aunque han sido observadas en los últimos años cepas resistentes a los mismos[26].

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemofilus influenza* son causa frecuente de NN de comienzo precoz y, más raramente de inicio tardío. Su principal interés lo constituyen las cepas resistentes a antibióticos (penicilinas y cefalosporinas)[27].

La neumonía por *Legionella pneumofilla* es frecuente en hospitales donde se realizan obras de construcción, siendo frecuente en pacientes con immunosupresión, trasplante de órganos, infección por VIH y pacientes con diabetes melitus. Su diagnóstico se puede realizar de forma rápida mediante análisis de la antigenemia en orina y, de forma más tardía, por cultivo de las muestras respiratorias (esputo y de vías aéreas inferiores) y mediante serología[28].

Las infecciones por hongos *(Aspergillus, Candida)*, son frecuentes en pacientes con inmunosupresión o trasplante de órganos pero infrecuentes en pacientes inmunocompetentes. La realización de obras en el hospital y contaminación de los conductos aéreos de aire acondicionado son factores favorecederos de estas infecciones (Fig. 3).

Las infecciones por virus son causa infrecuente de infecciones nosocomiales en población adulta, siendo la población infantil más susceptible de contraerla. Infecciones por adenovirus, influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, etc., son los más frecuentemente responsables, siendo su diagnóstico rápido mediante la realización de cultivos y mediante técnicas serológicas. El virus influenza es quizá el agente viral más frecuentemente relacionado con infecciones nosocomiales (NN, NAV,NAR); la transmisión se realiza por vía aérea. La vacunación y el tratamiento con fármacos antivirales (amantadina, rimantadina, inhibidores de neuroaminidasas, etc.) reduce

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 110

TABLA 5. **Mecanismos patogénicos involucrados en la neumonía nosocomial**

Colonización y aspiración de la orofaringe
Colonización gástrica
Colonización e infección del biofilm del tubo endotraqueal
Colonización de senos paranasales
Infección por vía hematógena
Translocación bacteriana a través de la luz intestinal
Inoculación mediante aerosoles

de forma drástica la infección y la facilidad para transmitirse en el medio hospitalario[1].

PATOGENIA

La NN se produce por una alteración en el balance entre las defensas del huésped y la predisposición de los agentes microbianos para alcanzar e invadir el tracto respiratorio inferior. Las causas de infección para la NN puede producirse a través de diferentes medios (aire, agua, contaminación de equipos, etc.) y puede producirse por transferencia de microorganismos entre el personal sanitario y los pacientes. Otra serie de factores están relacionados íntimamente con el paciente: tipo de cirugía, tratamiento previo con antibióticos etc, todos ellos puede jugar un importante papel en la patogenia de la NN y NAV.

Para que se origine la NN se tiene que producir la llegada de agentes microbianos a las vías aéreas inferiores, produciéndose inicialmente una colonización y, consecuentemente, alterando los mecanismos de defensa del huésped (epitelio ciliar, moco, alteraciones humorales y celulares, etc.), favoreciendo la infección.

Seguidamente exponemos los mecanismos más importantes en la patogenia de la NN y NAV (Tabla 5).

TABLA 6. **Puntos de especial interés en la patogenia de la neumonía nosocomial**

La aspiración de patógenos de la orofaringe y de las bacterias contenidas en las secreciones respiratorias alrededor del tubo endotraqueal son la principal ruta de entrada de bacterias en el tracto respiratorio inferior (II)
La infección del biofilm del tubo endotraqueal, con la consecuente embolización de las vías aéreas distales, puede jugar un importante papel en la patogénesis de la NAV (III)
Las características del paciente y de la severidad de su enfermedades de base, los tratamientos aplicados (antibióticos, etc.), riesgo quirúrgico, etc., así como las exploraciones y maniobras invasivas que se realicen influyen en los mecanismos patogénicos involucrados en la NN y NAV (II)
Los gérmenes involucrados en la patogenia de la NN y NAV pueden proceder de diferentes medios (agua, aire, equipamiento, etc.). También es posible la trasferencia de gérmenes entre el personal médico y de enfermería y los pacientes (II)
Mecanismos como la inhalación, inoculación de patógenos en las vías aéreas inferiores, infección de catéteres y transmisión por vía hematógena y la translocación de flora bacteriana a través de la luz intestinal son mecanismos infrecuentes de producción de NN y NAV (II).
La cavidad gástrica y los senos paranasales pueden ser potenciales reservorios para gérmenes patógenos que contribuyen a colonizar con bacterias la orofaringe, pero su contribución es controvertida pudiendo influir el tipo de población de riesgo afectada por la NN (II)

La aspiración de gérmenes patógenos de la orofaringe a través del tubo endotraqueal es el principal camino de entrada de gérmenes en la tráquea y en la vía aérea inferior. La colonización de gérmenes de la cavidad gástrica y

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 111

de los senos paranasales es un potencial reservorio para la colonización de la orofaringe y entrada de gérmenes en la tráquea[29]. Algunos investigadores han sugerido que la colonización del biofilm del tubo endotraqueal por bacterias encajadas en el mismo puede constituir un mecanismo de llegada de gérmenes a los alvéolos a través de embolizaciones en el momento de aspiración con broncoscopia[30,31].

Otros mecanismos incluyen la inhalación de patógenos a través de aerosoles y otros sistemas de inhalación y, finalmente, se incluye la vía hematógena a través de la infección de catéteres endovasculares y a través de mecanismos de traslocación bacteriana a través de la luz intestinal[29,32-34,36].

Seguidamente exponemos en esta tabla 6 los puntos más importantes y destacados en la patogenia de la NN y NAV con los grados de evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the management of adults with hospital – acquired, ventilador-associated, and healthcare-associated pneumonia. The Official Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America approved by the ATS board directors (Dec 2004) and the IDSA Guideline Commitee (October 2004). Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
2. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Brigges C, Hajjeh R. Helthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Health - Care Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recommn Rep 2004; 53(RR-3): 1-36.
3. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtemberg DA, Make BJ, McKabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 792-6.
4. Hutt E, Kramer AM, Evidence - based guidelines for management of nursing home adquired pneumonia. J Fam Pract 2002; 51: 709-16.
5. Mylotte JM. Nurse home adquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002; 35: 1205-11.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
7. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993; 93: 281-8.
8. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Monserrat V, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiological and outcomes of ventilator - associated pneumonia in a large US database. Chest 2002; 122: 2121.
9. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez Roisin R, Agustí Vidal A. Nosocomial pneumoniae: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93: 318-24.
10. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer G, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 523-8.
11. Richards MJ, Edwards JM, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical ICUs in USA:National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27: 887-92.
12. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator -pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998; 129: 440.
13. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, Van der Geest S, De Leeuw PW, Van Tiel FH, et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1820-4.
14. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333: 817-22.
15. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Buffi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 1998; 339: 429-35.
16. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Non inva-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 112

sive ventilation in immunosuppresed patients with pulmonary infiltrates fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 344: 817-22.

17. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 531-9.
18. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104: 1230-5.
19. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. Canadian Critical Trials Group. The attributable morbility and mortality of ventilator - associated pneumonia in the critically ill patient. 1999; 159: 1249-56.
20. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodríguez Roisin J, Jiménez de Anta MT, et al. Diagnosis value of cuantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 306-10.
21. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardy C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111: 676-85.
22. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. ARDS study Group. Multicenter prospective study of ventilator-asociated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis, and risk factors. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1942-8.
23. El Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1038-43.
24. Van Eldere J. Multicentre surveillance of Pseudomonas aeruginosas susceptibility patters in nosocomial infections. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 347-52.
25. Bradford PA. Extended - spectrum B lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
26. Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, Jhonson DL, Dowzicky Mj, Wu DH, et al. Determining incidence of extended spectrum B-lactamase producing Enterobacteriaceae. van comycin resistant Enterococus faecium and methicilin-resistant Sthaphilicocus aureus in 38 centres from 17 countries: The PEALRS Study 2001-2002. In Antimicrobiab Agents 2004; 24: 119-24.
27. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain R, Fenoll A, et al. and behalf of the Pneumococcal Pneumonia in Spain Group. Drug Resistant Pneumococcal Pneumonia: Clinical relevance and related factors. Clinical Infectious Diseases 2004; 38(6): 787-98.
28. Roig J, Carreres A, Domingo C. Tratment of Legionaires disease: current recommendations. Drugs 1993; 46: 63-79.
29. Torres A, Celis MR, Blanquer J, Dorca J, Molinos L, Verano A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía nosocomial. Arch de Bronconeumol 1997; 33: 346-50.
30. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. J Clin Microbiol 1989; 27: 2014-8.
31. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsnith CE, Moore JE, et al. Implications of endotraqueal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 1999; 25: 1072-6.
32. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator -asociated pneumonia. Am J Crit Care Med 2002; 166: 1320-5.
33. Álvarez-Lerma F, Torres A, Rodríguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 479-87.
34. Jorda R, Torres A. Ariza FJ, Álvarez F, Barcenilla F, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias SEMICYUC. (7-9 Junio) (Tarragona) 2004.
35. Kostadina E, Kaditis AG, Alexopoulos EJ, Zakynthinos E, Sfyras D. Early gastrotomy reduces the rate of ventilator – associated pneumonia in stroke on head injury patients. Eur Respir J 2005; 26: 106-11.

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA: TRATAMIENTO. PREVENCIÓN

Nieves Carbonell Monleón, José Ferreres Franco, José Blanquer Olivas

RESUMEN

La neumonía intrahospitalaria es la que adquiere el paciente tras haber estado un mínimo de 48 horas ingresado en el hospital, aunque recientemente se ha ampliado este concepto, incluyendo también las "neumonías propias de los sistemas de salud". Se distinguen dos tipos de neumonías intrahospitalarias: las de instauración precoz, provocadas por la aspiración de flora endógena comunitaria, y las de instauración tardía, relacionada con microorganismos nosocomiales. La elección del método a utilizar para alcanzar el diagnóstico etiológico, sea aspirado traqueal, técnicas broncoscópicas con telescopaje u otras invasivas ciegas, dependerá de la situación del paciente, experiencia del equipo médico e instrumental de que se disponga, pero el cultivo debe ser siempre cuantitativo. La terapéutica antimicrobiana en la NAVM se basa, previa extracción de una muestra microbiológica, en un tratamiento empírico de amplio espectro, adecuado y precoz, que debe tener en cuenta la epidemiología del lugar donde está ingresado el paciente y la posible presencia de factores de riesgo para microorganismos multirresistentes. En caso de buena respuesta clínica se debe realizar un desescalamiento antibiótico según los resultados de los cultivos. En los casos de mala evolución se recomienda realizar nuevas técnicas de imagen, como la tomografía axial computarizada, tomar nuevas muestras microbiológicas mediante técnicas broncoscópicas, sobre todo lavado broncoalveolar, descartar focos de infección extrapulmonares, y modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial.

EPIDEMIOLOGÍA

Definiciones

Se denomina neumonía hospitalaria o nosocomial (NN) a la que afecta a un paciente ingresado un mínimo de 48 horas en el hospital, mientras que se habla de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) cuando el diagnóstico se realiza transcurridas 48 horas de la intubación endotraqueal (IET)[1]. Algunos pacientes requieren IET tras desarrollar una NN y, aunque no se considera NAVM, el manejo de la misma sería similar. Recientemente se distingue una tercera entidad, conocida como "neumonía propia de los sistemas de salud" (NSS), que incluye a los individuos procedentes de centros de diálisis, hospital de día o residencias, ingresados al menos 48 horas durante los 90 días previos a la infección, o bien a aquellos pacientes que han recibido antibioterapia intravenosa, quimioterapia o cura de heridas en su domicilio en los 30 días previos a la infección[1,2]. Esta entidad engloba a un grupo de enfermos que, a diferencia de la población "sana de la comunidad", son portadores de flora endógena patógena similar a la de los pacientes con factores de riesgo para infecciones por patógenos multirresistentes (PMR).

En la literatura previa, la mayoría de datos microbiológicos proceden de enfermos con NAVM, siendo mucho menos exactos y disponibles los obtenidos de pacientes con NN por lo que, en las guías publicadas más recientemente[3], y en concordancia con el presente capítulo, se tienden a unificar las recomendaciones sobre ambas entidades.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 114

Incidencia. Morbilidad. Mortalidad

La verdadera incidencia de la NN es difícil de establecer y se mueve en amplios márgenes (5- > 50%), dada la falta de consenso sobre los criterios diagnósticos empleados en la definición de caso, así como la población a estudio evaluada[4]. Sin embargo, es conocido que la NN es la segunda causa más frecuente de infección hospitalaria después de la urinaria, afectando aproximadamente al 27% de todos los pacientes críticos[5], y que se encuentra ligada a una elevada morbi-mortalidad. Así, puede alargar la estancia hospitalaria una media de 7-9 días/paciente, e incrementar el coste en más de 40,000 €/paciente, aunque la gran variedad de factores que pueden influir en la determinación del mismo hace que existan pocos datos disponibles que, además, son discrepantes[6,7].

Por otra parte, la tasa cruda de mortalidad de la neumonía nosocomial se ha situado entre un 20 y un 76%[8,9], mientras que su mortalidad atribuible se ha situado entre un 33% y un 50%[10,11]. La NAVM parece estar asociada a un 20-30% de mayor riesgo de muerte que el debido exclusivamente a la enfermedad de base, lo que pone de manifiesto la importancia de mejorar el manejo de los pacientes con VM[6].

TABLA 1. **Factores de riesgo específico de microorganismos causales de neumonía nosocomial**

Anaerobios	Cirugía abdominal reciente Broncoaspiración
S. aureus	Coma o traumatismo craneoencefálico Diabetes mellitus Fracaso renal
Legionella spp	Glucocorticoides a altas dosis
P. aeruginosa	Glucocorticoides a altas dosis o antibioterapia previa
	Estancia en UCI prolongada
	Enfermedad pulmonar estructural (EPOC con $FEV_1 < 35\%$)
H. influenzae	EPOC
Aspergillus spp. y microorganismos multirresistentes	Antibioterapia previa (15 días)

UCI: unidad de cuidados intensivos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV_1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

Etiología

Siguiendo un criterio temporal de adquisición de la neumonía, se distinguen dos tipos de NAVM[12] que, desde un punto de vista terapéutico, van a tener diferentes implicaciones: a) la neumonía de instauración precoz, [≤ 4 días de ventilación mecánica (VM)], producida por la aspiración de flora endógena primaria adquirida en la comunidad, como *S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus* sensible a meticilina, y bacilos Gramnegativos entéricos (BGNE) tipo *E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter* spp., *Proteus* spp. o *Serratia marcescens*; y b) la neumonía de instauración tardía (> 4 días de VM), relacionada con patógenos nosocomiales potencialmente multirresistentes a antibióticos, que *per se* está ligada a una mayor morbi-mortalidad: *P. aeruginosa, S. Maltophilia, Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp. y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)[4,13-15].

En general, los microorganismos causales de la neumonía hospitalaria varían según unidades o servicios, hospitales, países y diferentes estaciones del año[4]. Por otra parte, e incidiendo también en la terapéutica empírica inicial, se conocen una serie de factores de riesgo específicos para determinados microorganismos relacionados, sobre todo, con la comorbilidad del paciente, que quedan definidos en la tabla 1[15].

Patogenia

Aunque es motivo de desarrollo en otro capítulo, cabe recordar los principales meca-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 115

nismos patogénicos de la NAVM, dada la referencia que se hace posteriormente a los mismos desde el punto de vista de su prevención.

Se ha descrito un acceso de gérmenes a la vía aérea inferior y parénquima pulmonar por inhalación de aerosoles contaminados, inoculación directa, diseminación hematógena y translocación bacteriana desde el tracto digestivo[16], que, sin embargo, son los mecanismos menos frecuentes. La principal vía de entrada utilizada es la aspiración de secreciones contaminadas por bacterias patógenas, tras su adherencia al epitelio de la vía aérea o formar un biofilm sobre el tubo endotraqueal (TET), esto es, tras la colonización orofaríngea o traqueobronquial por las mismas. También existe otro factor relevante: el papel importante que desarrollan los senos paranasales y el estómago como reservorio de patógenos nosocomiales[17,18].

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar una NN/NAVM está determinado, tanto por la exposición a una serie de factores ambientales sanitarios, modificables con las llamadas "medidas de prevención higiénico-dietéticas", como por la presencia de una serie de factores predisponentes relacionados con el "huésped" y/o con las "medidas de intervención terapéuticas" que quedan reflejados en la tabla 2. Estos factores de riesgo predisponen a la aparición de neumonía hospitalaria actuando a través de los principales mecanismos patogénicos de la misma: la "colonización" con flora patógena del tracto aéreo-digestivo y la "aspiración" de estas secreciones contaminadas. Así pues, se distinguen dos tipos fundamentales de estrategias de prevención: a) las "farmacológicas", que suelen ir dirigidas a la colonización; y b) las "no-farmacológicas", más utilizadas frente al mecanismo aspirativo[5]. En cualquier caso, se ha recomendado la formación de "equipos de intervención multidisciplinar" de cuidados críticos, que permitan una aproximación más racional en la prevención de la NN/NAVM[19].

(En las estrategias de prevención que se detallan a continuación, sólo se indica su nivel de evidencia cuando se basan en un Nivel I: recomendaciones respaldadas por estudios controlados aleatorizados, con poder estadístico suficiente).

Modulación de la aspiración: Estrategias de prevención no farmacológicas

1. *Evitar la IET innecesaria*, ya que aumenta el riesgo de NAVM entre 6 y 21 veces. (Nivel I). Diversos autores han demostrado el beneficio de la ventilación no invasiva con presión positiva en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edema pulmonar con fracaso respiratorio hipoxémico, y pacientes inmunodeprimidos[20-22] (Nivel I). Esta estrategia, sin embargo, no se debe utilizar para evitar la reintubación en pacientes previamente extubados[23].

2. *Reducir en lo posible la duración de la VM*, limitando por ejemplo la administración de sedación intravenosa continua y utilizando protocolos de desventilación "acelerados"[24]. Del mismo modo, se recomienda evitar la reintubación ya que aumenta el riesgo de NAVM[25] (Nivel I).

3. *Limitar el uso de relajantes musculares en perfusión continua*, ya que deprimen mecanismos defensivos del huésped y favorecen la polineuropatía.

4. *Entrenar y formar al personal sanitario sobre las medidas de prevención de NAVM*, puede reducir la duración de la VM y la estancia en la UCI.

5. *Utilizar la vía oral en lugar de la nasal, para realizar la IET y colocar sondas de alimentación*. Se ha observado una reducción de la sinusitis nosocomial y posiblemente de la NAVM con esta estrategia, aunque no está claramente demostrada la relación causal entre estas dos entidades[26].

6. *Mantener una presión de hinchado del balón del TET superior a 20 cm H_2O* para pre-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 116

TABLA 2. **Factores de riesgo independientes (análisis de regresión logística) para el desarrollo de neumonía hospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica**

Factores del huésped	*Factores relacionados con la intervención médica*	*Otros factores*
Edad ≥ 60 años	VM > 2 días / IET	Estación del año: otoño/invierno
SDRA	Reintubación. Traqueostomía	
EPOC; patología pulmonar	Cambios frecuentes de circuito del ventilador	
Coma y/o disminución nivel conciencia	PEEP	
TCE; gran quemado	Posición corporal en "supino"	
Albúmina sérica < 2,2 g/dl	Sonda nasogástrica. Nutrición enteral	
Residuo gástrico elevado	Antibioterapia previa	
Colonización gástrica (pH alcalino)	Fármacos anti-H_2 ± antiácidos	
Colonización vía aérea superior	Sedación y/o relajante muscular iv continuo	
Sinusitis	Transfusión de > 4 unidades hemoderivados	
Gravedad de enfermedad de base	Monitorización presión intracraneal	
SDMO	Transporte del paciente fuera de UCI para procedimientos diagnóstico-terapéuticos	

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TCE: traumatismo craneoencefálico; SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; VM: ventilación mecánica; IET: intubación endotraqueal; PEEP: presión positiva al final de la espiración; iv: intravenoso; UCI: unidad de cuidados intensivos.

venir el "deslizamiento" de patógenos de vía aérea superior, bordeando el balón, hacia el tracto respiratorio inferior[27].

7. *Usar TET con doble luz para la aspiración subglótica continua* de secreciones situadas sobre la superficie del balón del TET. Se ha visto que esta estrategia reduce la incidencia de NAVM de instauración precoz (Nivel I), no así la estancia en UCI o la mortalidad de estos enfermos[28,29].

8. *Evitar los cambios frecuentes de los circuitos del ventilador*, limitando esta manipulación a los casos en que se visualiza contaminado el líquido que se produce por la condensación de los gases en el circuito (secreciones purulentas y sangre o vómito del enfermo, que pueden pasar a la línea inspiratoria y retornar al paciente con los cambios posturales del mismo)[1,27].

9. *El uso de humidificadores pasivos y filtros ha permitido reducir la colonización de los circuitos del ventilador, no así la incidencia de NAVM*, por lo que no se pueden recomendar como estrategia de prevención de la misma[30] (Nivel I).

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 117

10. *Los pacientes sometidos a VM, sobre todo cuando reciben nutrición enteral, deben mantenerse en posición semiincorporada (30-45º) en lugar de en decúbito supino, para prevenir la aspiración de secreciones* (Nivel I). Con esta medida de bajo coste se ha demostrado una reducción de hasta tres veces la incidencia de la NAVM[31].

11. *El uso de camas oscilantes en pacientes críticos para prevenir la NAVM secundaria a sobreinfección de atelectasias o dificultad en el manejo de secreciones* ha demostrado ser una medida eficaz en pacientes quirúrgicos o con problemas neurológicos, pero no en patología médica[32] (Nivel I).

12. *Utilizar preferentemente la nutrición enteral frente a la parenteral* para prevenir la atrofia de las vellosidades intestinales y el riesgo subsiguiente de translocación bacteriana como causa de la NN (Nivel I)[1,33,34]. Algunas estrategias, dirigidas a reducir el volumen de llenado gástrico y, por tanto, el riesgo de NAVM por broncoaspiración, son: reducir el uso de opiáceos y agentes anticolinérgicos, monitorizar el residuo gástrico, utilizar procinéticos junto a la nutrición enteral, así como sondas de alimentación postpilóricas en lugar de gástricas y, si es posible, sondas con pequeños orificios distales[34].

13. *El uso de TET con revestimientos especiales (sulfadiacina, plata), antibióticos nebulizados, y otras medidas para evitar la formación de "biofilm" o revestimiento bacteriano de la superficie del TET,* es motivo de investigación en el ámbito de la prevención de la NAVM por aspiración de secreciones contaminadas, sin que existan claras recomendaciones.

Modulación de la colonización: estrategias de prevención farmacológicas

1. *Actualmente se recomienda, sobre todo en pacientes críticos, utilizar anti-H_2 o sucralfato en la profilaxis del sangrado por úlcera de estrés, ya que su presencia produce una mortalidad cinco veces superior en estos enfermos. Sin embargo, del mismo modo, debe valorarse el riesgo-beneficio de cada uno de estos regímenes terapéuticos (Nivel I).* Por una parte, los anti-H_2 y los antiácidos son factores de riesgo de NN/NAVM, ya que alcalinizan el pH gástrico favoreciendo la colonización por bacilos Gram-negativos (BGN) procedentes normalmente de duodeno, y además, con su administración puede aumentar el volumen intragástrico condicionando su aspiración. Con el sucralfato, que actúa por otro mecanismo formando una película protectora de la mucosa gástrica, se ha demostrado una menor incidencia significativa de la NAVM de instauración tardía que con los anteriores, sugiriendo incluso una actividad intrínseca antibacteriana del mismo[35]. Sin embargo, también se ha visto un mayor riesgo de sangrado digestivo con el sucralfato comparativamente con la ranitidina, en un estudio realizado con 1.200 pacientes ventilados[36]. Una aproximación razonable consistiría en utilizar el sucralfato en los enfermos con bajo o moderado riesgo de hemorragia digestiva, es decir, sin coagulopatía o requerimientos de VM prolongada[37]. En tercer lugar, los inhibidores de la bomba de protones por vía oral parecen ser una buena alternativa coste-beneficio, pendiente de futuras líneas de investigación.

2. *La colonización orofaríngea, presente en el momento del ingreso hospitalario o adquirida durante la estancia en UCI, representa un factor de riesgo de NAVM por BGN y P. aeruginosa*[18]. Su modulación con antisépticos por vía oral para prevenir la NAVM no se recomienda de forma rutinaria, si bien sí se ha demostrado el beneficio de la clorhexidina por vía oral en pacientes que van a someterse a cirugía de revascularización coronaria[38] (Nivel I).

La descontaminación selectiva del tracto digestivo, esto es, el uso tópico de antibióticos por vía oral para la prevención de la neumonía hospitalaria, con o sin antibióticos por vía sistémica, se ha demostrado beneficiosa en la reducción de la incidencia de la NAVM como coadyuvante en el control de brotes por PMR, disminuyendo la mortalidad en UCI en caso de asociar la vía sistémica (Nivel I). Sin embar-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 118

go, no se recomienda su uso habitual, ya que podría aumentar el índice de resistencias a los antibióticos, sobre todo en unidades de hospitalización donde existe una alta prevalencia de flora multirresistente[39,40].

3. *No se recomienda el uso rutinario de antibioterapia profiláctica por vía parenteral* para evitar NN/NAVM tras traumatismo (incluido craneoencefálico), coma o cirugía de alto riesgo. Tan sólo se ha demostrado que el uso de dos dosis de cefuroxima iv en el momento de la IET de pacientes con coma estructural ayuda a prevenir la NAVM de instauración precoz[41] (Nivel I).

4. *Vacunación de niños o adultos de riesgo, frente a patógenos específicos como H. influenzae, S. pneumoniae* y virus Influenza, que puede reducir el riesgo de NSS[5].

5. *Seguir una política más restrictiva en la transfusión de hemoderivados*, para intentar reducir el riesgo de infecciones nosocomiales, incluida la neumonía (Nivel I). Se ha sugerido transfundir sólo con cifras de hemoglobina ≤ 7 g/dl, siempre que no exista sangrado activo ni cardiopatía de base[42]. Se piensa que el mayor riesgo de infección podría relacionarse con un efecto inmunosupresor de los concentrados de hematíes no deplecionados de leucocitos.

6. *Se recomienda ser estricto en el control de la hiperglucemia en los pacientes críticos*, ya que se ha visto, al mantener con insulinoterapia intensiva cifras de glucemia entre 80-110 mg/dl en enfermos quirúrgicos, una reducción de la tasa de infección nosocomial, duración de la VM, estancia en UCI y mortalidad (Nivel I)[42].

Otras medidas higiénico-dietéticas

1. *Reducir el riesgo de contaminación cruzada con PMR, sobre todo en las unidades de críticos*, mediante el lavado-desinfección de manos, educación del personal sanitario, y aislamiento de enfermos infectados por estos microorganismos (Nivel I)[1,29,34].

2. *Realizar estudios de vigilancia* que permitan identificar y cuantificar PMR endémicos y recientes, que pueden optimizar el manejo de la NN/NAVM.

ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

El abordaje diagnóstico de la NN/NAVM se plantea desde una doble perspectiva: a) sindrómica, que intenta corroborar la existencia de una neumonía como complicación evolutiva del proceso que motiva el ingreso del paciente en una sala o en UCI, y b) etiológica, que pretende determinar el agente responsable del proceso. Ambas perspectivas suscitan gran controversia por la heterogeneidad de las técnicas empleadas para obtener muestras respiratorias que se consideren válidas, la gran variabilidad metodológica empleada en cada técnica, y por carecer de un "patrón oro" con el que comparar los resultados obtenidos[15]. Todos estos problemas favorecen dicha controversia y dificultan el posible consenso respecto al abordaje diagnóstico ideal.

Los objetivos del diagnóstico en pacientes con sospecha de NN/NAVM son: a) reconocer los pacientes con infección pulmonar; b) asegurar la recogida de muestras apropiadas para cultivo; c) efectuar una antibioterapia precoz y efectiva; y d) identificar los enfermos con infección extrapulmonar[3].

Para alcanzar dichos objetivos se deben plantear dos estrategias diferentes, la clínica y la microbiológica, que se desarrollan a continuación.

Aproximación clínica

El diagnóstico sindrómico de sospecha se basa en hallazgos clínicos de reciente aparición (fiebre mayor de 38º, esputo purulento y leucocitosis o leucopenia): la presencia de dos de estos tres signos clínicos acompañados de la aparición de un nuevo infiltrado radiológico o la progresión de otro previo, alcanza una sensibilidad de 20-25% y una especificidad de 80-95%, que no confirma el diagnóstico de NAVM. Por el contrario, la ausencia de purulencia en las secreciones de vías bajas permite excluir de manera razonable la presencia de NAVM[15]. Normalmente, el diagnóstico

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 119

de las NN en pacientes no intubados es difícil y descansa sobre todo en criterios clínicos, ya que rara vez se usan técnicas de recogida de muestras de vías aéreas inferiores, por lo que la información bacteriológica es incierta y la especificad de su diagnóstico indefinida[44]. En los pacientes con distrés respiratorio agudo (SDRA) se requiere sólo uno de los tres criterios clínicos para sentar el diagnóstico de sospecha de NAVM e iniciar la recogida de muestras microbiológicas[45].

No es infrecuente encontrar pacientes con signos clínicos de neumonía que no se acompañan de infiltrados radiológicos; estos casos pueden deberse a una bronquiolitis purulenta (que a menudo precede al infiltrado radiológico)[46], o a la baja calidad de las imágenes obtenidas con los aparatos radiológicos portátiles en la UCI (se ha visto que no se apreciaban en las radiografías realizadas con los citados portátiles hasta el 26% de los patrones alveolares observados en los campos inferiores pulmonares por TAC)[47]. Al valorar las imágenes radiológicas, es preciso tener en cuenta la variabilidad interobservador de sus informes. Al comparar los signos radiológicos con los hallazgos necrópsicos en la NAVM, se aprecia que el broncograma aéreo alcanza una sensibilidad de 58-83%, mientras que la aparición o extensión de un infiltrado previo entre 50 y 78%[48,49].

El mayor problema que conlleva el uso de una estrategia clínica no acompañada de recogida de muestras del tracto respiratorio es la mayor utilización de antibióticos, tanto cuantitativa (antibioterapia de mayor espectro del necesario), como cualitativamente (empleo en procesos no infecciosos semejantes en ocasiones a la NAVM: insuficiencia cardíaca congestiva, atelectasia, embolismo pulmonar, hemorragia pulmonar, SDRA, reacciones pulmonares a fármacos), por ser una estrategia sensible, pero poco específica[50]. Para aumentar dicha especificidad, se han utilizado escalas clínicas de infección pulmonar como el CPIS, (basado en datos clínicos, radiológicos, pO_2/ F_IO_2 y también microbiológicos), sugestivo de NAVM si es mayor de seis. Al añadir al CPIS la tinción de Gram en muestras respiratorias, técnica donde la ausencia de bacterias o células inflamatorias tiene un alto valor predictivo negativo, mejora su sensibilidad y especificidad[51]. Singh et al, utilizando un CPIS modificado (sin usar criterios microbiológicos), han comunicado que tras una valoración inicial menor de seis, su mantenimiento al reevaluarlo pasadas 72 horas permite retirar de un modo seguro el tratamiento antibiótico dada la baja probabilidad de presentar una NAVM, a pesar de que requiere una validación en los pacientes con presentaciones más graves. (Nivel I)[52].

Aproximación microbiológica

Se basa en los cultivos cuantitativos de secreciones respiratorias bajas: si el recuento es superior al punto de corte contrastado previamente se admite el diagnóstico de NAVM, mientras que, si es inferior, se considera colonización de la vía aérea. Con su uso, potencialmente se consigue tratar a menos pacientes y con menor espectro antibiótico[50], aunque no evita el problema que representan los resultados falsos negativos, sobre todo ante un inicio o cambio en la antibioterapia en las últimas 24-72 horas, por lo que se aconseja realizar los cambios antibióticos tras realizar la recogida de muestras[53].

Los estudios *post-mortem*, considerados el "patrón oro" de las técnicas microbiológicas, han demostrado que la NAVM es un proceso multifocal y bilateral, que afecta con mayor frecuencia los segmentos posteriores e inferiores, y donde se suelen encontrar focos en distintas fases de evolución[46]. Esta naturaleza multifocal de la NAVM sugiere, por una parte, que el aspirado traqueal (AT) y el lavado broncoalveolar (LBA) pueden ser más útiles que el cepillado bronquial (CB), al recoger muestras más difusas del árbol traquoebronquial y, por otro lado, que las técnicas "ciegas" pueden ser, en muchos casos, tan efectivas como las broncoscópicas. Al no tener resultados de los cultivos cuantitativos hasta pasadas

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 120

48 horas, se han valorado positivamente las técnicas que dan una información rápida, como la investigación de organismos intracelulares (OIC) mediante la tinción de Giemsa: en diversos trabajos se acepta que la detección de un mínimo de 2-5% de OIC es diagnóstica de NAVM, con una sensibilidad media de 69 ± 20% y una especificidad de 75 ± 28%, siendo la razón de probabilidad de un resultado positivo de 35[54]. En un estudio prospectivo reciente utilizando una técnica rápida de inmunoensayo en LBA, se encontró que los niveles elevados del receptor soluble expresado en células mieloides (sTREM-1) eran el factor predictivo independiente más importante de neumonía, con una razón de probabilidad de 41,5[55]

Cultivo cuantitativo de aspirado traqueal

Es la técnica más sencilla para recoger muestras diagnósticas en la NAVM: sólo requiere un colector de esputo para la recolección de las secreciones, no precisa personal especializado y presenta como posible complicación la desaturación arterial de oxígeno, que aparece ocasionalmente durante la aspiración de secreciones. Aunque los cultivos cualitativos tienen una sensibilidad alta, su valor predictivo positivo es moderado, por lo que no se consideran aceptables para el diagnóstico de NAVM. Al utilizar el cultivo cuantitativo de AT con un punto de corte de 10^6 ufc/ml, la sensibilidad oscila entre 38 y 82%, con una media de 76 ± 9%, y la especificidad entre 72 y 85%, con media de 75 ± 28%[56].

Métodos invasores con técnicas broncoscópicas

Se basan en la utilización de catéteres telescopados, para evitar la contaminación de las muestras por microorganismos saprófitos o colonizadores al pasar por las vías aéreas superiores, que se expresa por más de 1% de células escamosas epiteliales recuperadas en dicha muestra, y poder aspirar a través del canal hueco del fibrobroncoscopio (FB). Distinguimos dos métodos diferentes utilizando el FB: a) cepillado bronquial mediante catéter telescopado (CBCT) y b) lavado broncoalveolar (LBA).

Cepillado bronquial mediante catéter telescopado (CBCT)

Es un procedimiento sencillo, seguro y rápido, aunque es imprescindible su correcta ejecución para que el test sea reproducible; se han descrito hemorragias bronquiales complicativas, sobre todo en pacientes con alteraciones de la coagulación. Utilizando un punto de corte de CBCT de 10^3 ufc/ml en 929 enfermos con sospecha de NAVM descritos en 18 artículos, se han comunicado cifras de sensibilidad entre 33 y 100% con media de 67 ± 20%, y una especificidad de 14-100% con media de 90 ± 14%, cifrándose en 6,7 la razón de probabilidad media de un resultado positivo. Parece una técnica sobre todo específica, cuya positividad aumenta mucho la probabilidad del diagnóstico de neumonía[54].

Lavado broncoalveolar (LBA)

La instilación y aspiración secuencial de varias alícuotas de suero salino estéril a través del FB enclavado en un segmento pulmonar afecto permite recuperar material alveolar; el procedimiento no está completamente estandarizado, aunque se piensa que la cantidad de líquido debe ser superior a 60 ml para poder analizar las secreciones pulmonares periféricas. Habitualmente se desecha el análisis bacteriológico del escaso volumen aspirado tras la instilación de la primera alícuota, que suele contener abundantes células escamosas y ciliadas. Se utilizó el LBA con un punto de corte de 10^4 ufc/ml en 23 estudios prospectivos que, analizando 957 pacientes con sospecha de NAVM, mostraban una sensibilidad entre 42 y 93% con una media de 73 ± 18%, y una especificidad de 45-100% con media de 82 ± 19%, valorándose en 4 la razón de probabilidad media de un resultado positivo[54]. A pesar de que puede provocar hipoxemias de varias horas de duración, suele ser una técnica bien tolerada.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 121

Métodos invasores con técnicas ciegas

Son menos invasores que las técnicas broncoscópicas, siendo útiles cuando no se dispone de FB durante las 24 horas de todos los días de la semana. Son técnicas sencillas que no requieren personal entrenado, por lo que son más baratas y pueden emplearse incluso en pacientes intubados con tubos de pequeño calibre. Su principal inconveniente deriva de la imposibilidad de seleccionar el segmento pulmonar afecto, importante en caso de afectación en lóbulos superiores o en pulmón izquierdo. Se han descrito tres técnicas diferentes.

Aspirado bronquial ciego (ABC)

Se enclava el catéter en un bronquio distal, y se aspiran directamente 1-2 ml. de secreciones bronquiales. Al analizar 251 episodios descritos en cinco estudios utilizando un punto de corte de 10^4 ufc/ml para ABC, la sensibilidad oscila entre 74 y 97% con una media de 84,6 ± 8,8%, y la especificidad entre 74 y 100% con una media de 90,8 ± 12,7%. La razón de probabilidad de un resultado positivo es de 9[57].

Minilavado broncoalveolar (mini-LBA)

Tras enclavar el catéter telescopado protegido, se instilan 3-4 alícuotas de 20 ml, desechando el volumen aspirado tras la primera de ellas. Utilizando un punto de corte de 10^3 ufc/ml, se han descrito en siete estudios con un total de 280 episodios cifras de sensibilidad entre 63 y 100% con una media de 79,7 ± 12,4% , así como una especificidad de 66-96% con una media de 82 ± 12,7%. Se ha valorado la razón de probabilidad de un resultado positivo en 4,4[58].

Cepillado bronquial no broncoscópico (CBNB)

Al analizar CBNB empleando un punto de corte de 10^4 ufc/ml en 147 pacientes con sospecha de NAVM descritos en cinco estudios, se ha obtenido una sensibilidad que oscila entre 58 y 86% con una media de 72,8 ± 10%, y una especificidad entre 71 y 100% con una media de 86,6 ± 10,5%, encontrando una razón de probabilidad media cuando el resultado era positivo de 5,4[59].

En resumen, las técnicas ciegas han mostrado resultados bastante concordantes con las técnicas broncoscópicas, sobre todo en procesos neumónicos bilaterales difusos, y si se afectan primordialmente los lóbulos inferiores. La elección del método diagnóstico a utilizar, partiendo de la base de que ha de ser siempre cuantitativo, sea AT, broncoscópico o ciego, dependerá de la situación del paciente, preferencias y experiencia del equipo médico, así como de las posibilidades de que se disponga. Asimismo, se debe tener en cuenta que en caso de infiltrados localizados se aconseja utilizar catéter telescopado, mientras que ante infiltrados difusos y/o sospecha de patógenos oportunistas se suele realizar LBA.

En la figura 1 se muestra un algoritmo del manejo diagnóstico-terapéutico empírico de la NAVM.

TRATAMIENTO

Generalidades

Al evaluar la gravedad de las NN se han descrito una serie de signos o situaciones que condicionan el ingreso de estos enfermos en UCI[20]: frecuencia respiratoria ≥ 30, saturación arterial de oxígeno ≤ 90% con fracción inspiratoria de oxígeno > 35%, extensión radiológica en 48 horas o afectación multilobar, necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no) y presencia de sepsis grave, *shock* séptico o disfunción orgánica distinta de la pulmonar (Nivel I de evidencia).

Las recomendaciones sobre la terapéutica antimicrobiana de la NAVM tienden a preconizar:

1. Un *tratamiento empírico de amplio espectro, adecuado y precoz, previa extracción* de muestra microbiológica, que tenga en cuenta los factores de riesgo de PMR y la epidemiología del lugar en el que se realiza.

2. Un *desescalamiento* del mismo, en caso de buena respuesta clínica y en base a los resul-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 122

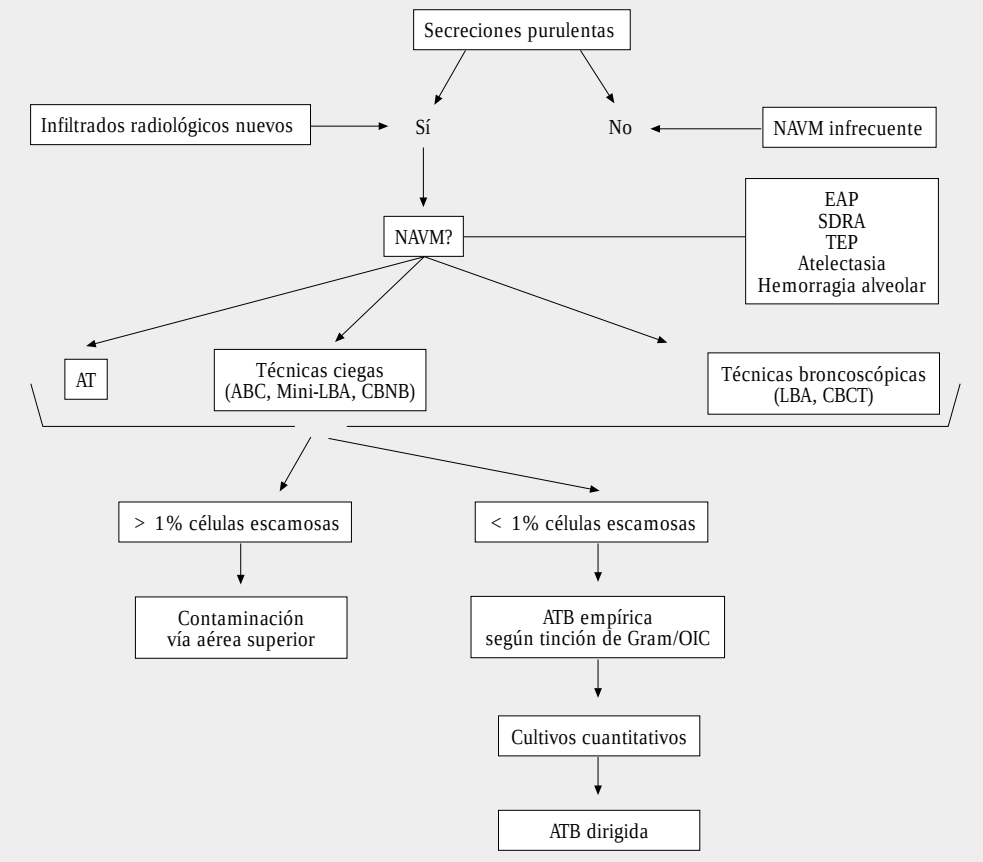

FIGURA 1. Algoritmo de manejo diagnóstico terapéutico empírico de la NAVM. NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; EAP: edema agudo de pulmón; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar; AT: aspirado traqueal; ABC: aspirado bronquial ciego; Mini-LBA: minilavado broncoalveolar; CBNB: cepillado bronquial no broncoscópico; LBA: lavado broncoalveolar; CBCT: cepillado bronquial mediante catéter telescopado; ATB: antibioterapia; OIC: organismos intracelulares.

tados microbiológicos de muestras de vía aérea inferior.

3. Si la evolución es favorable y no hay evidencia de infección por BGN, *reducir la duración* del tratamiento a 7-8 días[5].

Antibioterapia empírica inicial

Actualmente se recomienda una terapéutica empírica inicial "adecuada", en el sentido de cobertura del microorganismo potencialmente responsable de la NN evitando las resistencias, y "precoz" previa extracción de muestra microbiológica, sin que ello suponga un retraso en la instauración de la misma. Ambas consideraciones son importantes, al estar su incumplimiento claramente relacionado con un incremento en la mortalidad de la NAVM[60,61], que no se reduce aunque se ajusten los antibióticos al disponer del antibiograma de las muestras microbiológicas obtenidas. Por otra parte, se considera necesaria una terapéutica de amplio espectro, mediante el uso de familias antibióticas no empleadas durante las dos semanas previas, para así reducir al máximo la probabilidad de tratamiento inadecuado comentado previamente.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 123

TABLA 3. **Factores de riesgo de etiología por patógenos multirresistentes**

Neumonía de instauración tardía (> 4 días de VM)
Neumonía de instauración precoz (≤ 4 días de VM) que presenta: – Criterios de NSS – Antibioterapia en los 90 días previos a la infección actual – Paciente inmunodeprimido por enfermedad y/o tratamiento
Elevada incidencia/prevalencia de resistencias al tratamiento antibiótico en la sala hospitalaria o población que padece la neumonía

NSS: neumonía propia de los sistemas de salud; VM: ventilación mecánica.

Al elegir el tratamiento empírico inicial (TEI), es conveniente valorar la presencia de factores de riesgo para PMR (Tabla 3), y que el TEI se ajuste en la medida de lo posible a los modelos locales de etiología y sensibilidades, considerando la cobertura obligatoria de SARM y BGN multirresistentes ante un caso de NAVM en hospitales con endemia por dichos microorganismos.

Selección del antibiótico y dosis adecuadas

Para conseguir una mayor eficacia del TEI de la NN/NAVM, se requiere el uso de dosis y vías de administración adecuadas que aseguren su penetración en el lugar de la infección. En las tablas 4 y 5 se muestran dosis preconizadas en diversas guías de los antibióticos habitualmente utilizados para el tratamiento de la NN. El tratamiento inicial debe administrarse de forma intravenosa a todos los pacientes, con la posibilidad de pasarlo a vía oral en caso de evolución clínica favorable, cambio facilitado por fármacos con alta biodisponibilidad como las quinolonas o linezolid.

Otro aspecto a tener en cuenta es el diferente mecanismo de acción de los diversos antibióticos[62]. Las quinolonas y los aminoglucósidos tienen acción bactericida dosis-dependiente, por lo que matan bacterias más rápidamente a elevadas concentraciones plasmáticas, mientras que los β-lactámicos y los glicopéptidos, actúan como bactericidas por un mecanismo tiempo-dependiente que guarda relación con el tiempo en que la concentración plasmática del fármaco se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo. El efecto postantibiótico se basa en la capacidad de seguir inhibiendo el crecimiento de microorganismos incluso al caer el nivel del fármaco por debajo de la CIM; es prolongado con aminoglucósidos, quinolonas y carbapenem para BGN, mientras que no lo presentan, o es limitado, con otros β-lactámicos. Por todo ello, se recomienda el uso de dosis frecuentes, incluso en perfusión continua, para los β-lactámicos y glicopéptidos, frente a las dosis espaciadas de quinolonas, o incluso diarias de aminoglucósidos, para maximizar su eficacia y minimizar su toxicidad.

Por último, y aunque su relevancia práctica aún está por determinar, hay que tener presente la penetración tisular de algunos antibióticos a la hora de elegir el tratamiento adecuado. Así, mientras la mayoría de β-lactámicos y de forma similar los aminoglucósidos alcanzan concentraciones pulmonares inferiores al 50% de su concentración plasmática, las fluoroquinolonas o el linezolid la igualan o incluso superan[8,19].

Antibiótico tópico o en aerosol

No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de antibióticos en aerosol en el tratamiento de la NAVM: sólo hay un estudio que valoró el uso de tobramicina inhalada como coadyuvante del tratamiento intravenoso de la NAVM y, a pesar de que el nivel de

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 124

TABLA 4. **Tratamiento empírico inicial de la NN/NAVM "precoz", sin factores de riesgo para patógenos multirresistentes**

Antibiótico recomendado		*Dosis iv recomendada*[a]
– Amoxicilina-ácido clavulánico		1.000-2.000/200 mg / 8 h
ó		
– Cefalosporina de 3ª generación no antipseudomonas:		
	Cefotaxima .	1-2 g / 8 h
	Ceftriaxona	1-2 g / 24 h
o		
– Fluoroquinolona:	Levofloxacino	500 mg / 24 h
	Moxifloxacino	400 mg / 24 h[b]

NN: neumonía nosocomial; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica. [a]Las dosis recomendadas son para adultos, asumiendo una función renal y hepática normales; [b]Administración vía oral.

erradicación de microorganismos fue mayor que al utilizar el placebo, no se observó mejoría significativa en la evolución clínica, quizás por ser probablemente insuficiente el tamaño muestral[63]. El resto de estudios empleando esta vía de administración inhalatoria con colistina, aminoglucósidos y ceftazidima, se realizaron fundamentalmente en pacientes diagnosticados de fibrosis quística.

Por todo ello, en la actualidad tan sólo deben considerarse como tratamiento coadyuvante, en aquellos casos de NAVM producida por PMR que no responden al tratamiento sistémico.

Monoterapia *vs* antibioterapia combinada

El tratamiento combinado, habitualmente biterapia, no se ha demostrado superior a la monoterapia, aunque asegura la cobertura de un amplio espectro de microorganismos, premisa importante ya que, hasta un 55% de las NAVM, son polimicrobianas (Nivel I)[15,64]. Sin embargo, existe la referencia de un trabajo clásico sobre el uso de biterapia en el tratamiento de bacteriemias por *P. aeruginosa* que consiguió reducir la mortalidad[65], y ha favorecido su recomendación en los casos de infección sospechada o confirmada por PMR. También se justifica la biterapia por el sinergismo, demostrado *in vitro*, en pacientes neutropénicos y en los casos de NAVM bacteriémica por *P. aeruginosa*[14,65]. En tercer lugar, con la terapia combinada se pretende prevenir la aparición de resistencias durante el tratamiento de la neumonía; sin embargo, un reciente metaanálisis de ensayos que comparan β-lactámico con aminoglucósido *vs* monoterapia con β-lactámico, no sólo rechaza esta hipótesis sino que, además, pone de manifiesto un claro aumento de efectos secundarios como la nefrotoxicidad[64].

A pesar de estas consideraciones, la reducción de mortalidad demostrada con un tratamiento de amplio espectro adecuado inicial, hace que en las recomendaciones actuales se contemple la terapia combinada, incluyendo antibióticos de diferentes clases como se muestran en la tabla 5. La pauta más recomendada es la asociación de un betalactámico con acción antipseudomonal y un aminoglucósido o quinolona, explicada posteriormente en el apartado de tratamiento de la *P. aeruginosa*.

Por otra parte, la monoterapia se limitaría a los casos de NN sin factores de riesgo para PMR (Tabla 4), una vez descartada su presencia en los resultados de las muestras microbiológicas, y en las neumonías producidas por cocos Grampositivos incluido SARM.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 125

TABLA 5. **Tratamiento empírico inicial de la NN/NAVM "tardía", o con factores de riesgo para patógenos multirresistentes**

Antibiótico recomendado	*Dosis iv recomendada*[a]	
Cefalosporina antipseudomona:	Ceftazidima	2 g / 8 h
	Cefepime	1-2 g / 8-12 h
o		
Carbapenem antipseudomona:	Imipenem..	500 mg / 6 h ó 1 g / 8 h
	Meropenem	1 g / 8 h
o		
β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas:	piperacilina-tazobactam	4,5 g / 6 h
---------- + ----------		
Fluoroquinolona antipseudomonas:	Ciprofloxacino	400 mg / 8 h
	Levofloxacino	750 mg / 24 h
o		
Aminoglucósido:	Amikacina	15 mg /kg / 24 h
	Gentamicina	7 mg /kg / 24 h
	Tobramicina	7 mg /kg / 24 h
---------- + ----------		
Vancomicina*	15 mg /kg / 12 h	
o		
Linezolid*	600 mg / 12 h	

NN: neumonía nosocomial; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; IV: intravenosa. [a]Las dosis recomendadas son para adultos, asumiendo una función renal y hepática normales. *En caso de existir elevada incidencia de *S. aureus* resistente a la meticilina o factores de riesgo para el mismo.

Duración del tratamiento

En diversos estudios previos se ha podido observar, utilizando la escala clínica de infección pulmonar CPIS[52], que la mayoría de pacientes con NAVM que reciben un tratamiento inicial adecuado evolucionan clínicamente bien durante los primeros 6 días, dato que sugiere que la prolongación del tratamiento antibiótico llevaría a la colonización y posterior sobreinfección por PMR[66]. Basándose en los resultados de un reciente estudio multicéntrico, se recomienda reducir el tratamiento antibiótico desde 14-21 días a siete en los casos de NAVM ocasionadas por flora endógena primaria que evolucionan satisfactoriamente, (mejoría clínica y apirexia tras un mínimo de 48 horas), siempre y cuando no se objetive NAVM por BGN multirresistente, donde la reducción del tiempo de tratamiento por debajo de catorce días aumenta el riesgo de recidiva posterior[67]) (Nivel I).

Regímenes especiales de antibióticos. Patógenos multirresistentes: *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Staphilococcus aureus* meticilin-resistente

Pseudomonas aeruginosa

Como se ha indicado anteriormente, actualmente se recomienda la biterapia en el tratamiento de la neumonía por *Pseudomonas*, sobre todo para evitar una terapéutica

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 126

inicial inadecuada y su consiguiente aumento de la mortalidad, aunque también por la posible reducción de la aparición de resistencias o por la consecución de un sinergismo provechoso.

Paralelamente, es motivo de controversia el tipo de antibiótico que se debe utilizar en este tratamiento combinado. Aunque en la mayoría de los estudios previos se han combinado un betalactámico con acción antipseudomonal y un aminoglucósido, actualmente se piensa que el empleo de quinolonas parece presentar una serie de ventajas frente al aminoglucósido, como la mayor penetración pulmonar y su menor riesgo de nefrotoxicidad. Además, lo único que demuestra el estudio clásico sobre la biterapia con aminoglucósido para *P. aeruginosa*[65] es una *tendencia* a reducir la mortalidad respecto al uso de monoterapia, y el origen de las bacteriemias era en pocos casos una NAVM. Del mismo modo, el metaanálisis reciente que analiza la biterapia con aminoglucósido en pacientes sépticos[64], no observa beneficio de la asociación con este fármaco respecto a la monoterapia.

Por todo ello, y aunque se requieren estudios prospectivos que comparen una biterapia basada en fluoroquinolonas *vs* la monoterapia con β-lactámicos, consideramos más aconsejable el uso de quinolonas teniendo en cuenta, además, la situación de fracaso multiorgánico (incluido el renal) que muchas veces se asocia a la NAVM en los pacientes de UCI. En caso de usar terapia combinada con aminoglucósido, se recomienda hacerlo con dosis única diaria (Tabla 5) y finalizar el tratamiento del mismo a los 5-7 días si se observa mejoría clínica[68]. Por otra parte, entre los β-lactámicos se recomienda el uso preferente de ceftazidima, cefepime o piperacilina-tazobactam durante 15 días, reservando los carbapenémicos a situaciones de alta resistencia, teniendo presente, además, que existe alguna referencia a una posible resistencia cruzada entre el imipenem y el ciprofloxacino[69]. La combinación de dos betalactámicos actualmente no es recomendable, por la potenciación de la inducción de betalactamasas y de efectos secundarios.

Acinetobacter baumanii

Las posibilidades terapéuticas en la NAVM por *Acinetobacter* son bastante limitadas, debido a las resistencias, tanto nativas como adquiridas, que presenta frente a gran cantidad de antibióticos. A pesar de las consideraciones planteadas en la literatura previa, resulta de gran trascendencia en la práctica clínica basarse en el patrón habitual del antibiograma, que puede ser muy variable según el hospital o servicio considerado y también con el paso del tiempo.

Los antibióticos considerados más activos frente a las especies de *Acinetobacter* son: los carbapenémicos, la ampicilina-sulbactam y la colistina, sin haberse demostrado claro beneficio del tratamiento combinado. La tendencia actual es empezar por la valoración de la resistencia a los betalactámicos[15]: en caso de cepas sensibles podría considerarse como primera opción la monoterapia con ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefepime o imipenem. Si existe sensibilidad disminuida o intermedia a los betalactámicos se recomienda asociarlos a aminoglucósidos, pudiendo utilizar adicionalmente aerosoles de colistina. Por último, si la neumonía está ocasionada por cepas con alta resistencia, se debe considerar la indicación de colistina administrada por vía sistémica y en aerosol, asociada a rifampicina, tetraciclinas u otros antibióticos, en función de la sensibilidad del antibiograma. El uso de colistina es bastante controvertido, dada su menor eficacia con respecto a los betalactámicos y su considerable toxicidad renal y neurológica cuando se utiliza por vía sistémica, junto con la carencia de estudios que demuestren su eficacia en la NAVM por *Acinetobacter* spp. cuando se emplea por vía inhalatoria. Sin embargo, un estudio reciente ha documentado su eficacia y seguridad al administrarlo por vía intravenosa[70], por lo que parece razonable considerar su uso en situaciones problemáticas de

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 127

multirresistencia según los resultados *in vitro* del antibiograma.

Staphilococcus aureus *resistente a meticilina*

Los glicopéptidos (teicoplanina y, sobre todo, vancomicina), son el tratamiento habitual de la NAVM por SARM dado su patrón de resistencia a todos los betalactámicos. Sin embargo, con cierta frecuencia se producen fracasos terapéuticos con las dosis utilizadas de vancomicina, 1 gramo (15 mg/kg) cada 12 horas. Los glicopéptidos son, desde un punto de vista farmacocinético, fármacos con un mecanismo de acción tiempo-dependiente, reducida penetración pulmonar y toxicidad renal manifiesta; intentando evitar estos inconvenientes se ha estudiado su administración en perfusión continua, sin que se hayan encontrado ventajas claras con respecto a la ya comentada, a pesar de resultar más fácil la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco[71].

La situación descrita, junto a la gravedad de la NAVM por SARM y la sensibilidad cambiante de las sus cepas, ha motivado el empleo de otros fármacos como la rifampicina [a la que son sensibles los SARM en 80% de los casos en nuestro país[15], y el desarrollo de nuevos antibióticos activos frente al mismo. Entre las nuevas moléculas actualmente disponibles se encuentran, a) la quinupristina-dalfopristina que, en un estudio prospectivo no ofrece grandes ventajas respecto a la vancomicina[72], y del que la *Food and Drug Administration* únicamente ha aprobado su utilización para la bacteriemia por *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina; y b) el linezolid, de la familia de las oxazolidinonas, que sí parece mostrar una serie de ventajas en determinadas situaciones: se ha comunicado recientemente una reducción de mortalidad en el tratamiento de la neumonía por SARM al compararla con la vancomicina, atribuida parcialmente a la mayor penetración pulmonar del linezolid[73]. Este análisis es el resultado de la fusión de dos estudios que no presentaron esta eficacia por separado, y en los que al parecer, no se alcanzaron en todos los enfermos las dosis óptimas de vancomicina, por lo que se requerirían nuevos análisis prospectivos que confirmen estos resultados. La dificultad de optimizar los niveles plasmáticos de vancomicina en casos de fracaso renal agudo, así como la frecuente asociación con otros fármacos nefrotóxicos en pacientes ingresados en UCI, convierte al linezolid en una alternativa válida para el tratamiento de enfermos con insuficiencia renal que precisen de esta cobertura antibiótica.

NAVM con mala evolución

En ocasiones, a pesar de un tratamiento empírico "adecuado", la NAVM no evoluciona favorablemente según parámetros clínicos o radiológicos una vez alcanzadas las 72 horas de antibioterapia inicial[66], lo que se conoce como pacientes "no-respondedores". Entre ellos se diferencian tres tipos de mala respuesta al tratamiento: la NAVM progresiva, con deterioro rápido en las primeras 72 horas; la NAVM persistente, sin mejoría clínica a pesar de más de 72 horas de tratamiento; y la NAVM de lenta resolución, con mejoría clínica pero con resolución radiológica menor del 50% en una semana.

Se ha citado diversas causas de NAVM progresiva: desde la presencia de microorganismos con resistencia primaria al tratamiento empírico inicial o con gran virulencia y repercusión sistémica, hasta la existencia de un foco infeccioso extrapulmonar, o incluso que se trate de una patología pulmonar no infecciosa con clínica similar a la de la NN. En cuanto a las causas de la NAVM persistente y NAVM de lenta evolución, es más probable que se trate de un microorganismo inicial resistente, no cubierto por el tratamiento empírico, o que ha condicionado una complicación local como un empiema, que requiere un tratamiento más invasor para su resolución, o bien que se haya producido una sobreinfección por otro microorganismo distinto al inicial[74].

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 128

Ante cualquiera de estas situaciones, y a la espera de los resultados del estudio de sensibilidad que ofrece el antibiograma, se recomienda adoptar una serie de medidas que incluyen: técnicas de imagen diferentes a la radiografía de tórax, sobre todo tomografía axial computarizada, batería microbiológica de muestras extrapulmonares y toma de muestras pulmonares mediante técnicas broncoscópicas, sobre todo LBA, en búsqueda de patógenos no habituales como *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus* y *Nocardia*. Paralelamente y dependiendo de la gravedad clínica, se recomienda también modificar el tratamiento inicial o aumentar la cobertura antibiótica[15].

BIBLIOGRAFÍA

1. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Health-care Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR-3): 1-36.
2. Hutt E, Kramer A. Evidence-based guidelines for management of nursing home-acquired pneumonia. J Fam Pract 2002; 51: 709-16.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
4. Torres A, Carlet J. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2001; 17: 1034-45.
5. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2004; 32: 1396-405.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 867-903.
7. Rello J, Ollendorf D, Oster G, Montserrat V, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002; 122: 2115-21.
8. George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. Clin Chest Med 1995; 16: 29-44.
9. Celis R, Torres A, Gatell J, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analisis of risk and prognosis. Chest 1988; 93: 318-24.
10. Fagon JY, Chastre J, Hance A, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993; 94: 281-8.
11. Heyland D, Cook D, Griffith L, Keenan S, Brun-Buisson C. The attribuitable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1249-56.
12. Drakulovic M, Bauer T, Torres A, González J, Rodríguez M, Angrill J. Initial bacterial colonization in patients admitted to a respiratory intensive care unit: bacteriological pattern and risk factors. Respiration 2001; 68: 58-66.
13. Trouillet J, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 531-8.
14. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1711-25.
15. Jordà R, Torres A, Ariza F, Álvarez F, Barcenilla F, y Comisión de Expertos de GTEI-SEMICYUC, TIR-SEPAR, GEIH-SEIMC. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. Arch Bronconeumol 2004; 40(11): 518-33.
16. Niederman M. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. Semin Respir Infect 1990; 5: 173-84.
17. Prince A. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. N Engl J Med 2002; 347: 1100-1.
18. Bonten M, Bergmans D, Ambergen A, de Leeuw P, van der Geest S, Stobberingh E, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1339-46.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 129

19. Kaye J, Ashline V, Erickson D, Zeiler K, Gavigan D, Gannon L, et al. Critical care bug team: a multidisciplinary team approach to reducing ventilator-associated pneumonia. Am J Infect Control 2000; 28: 197-201.
20. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333: 817-22.
21. Antonelli M, Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. Crit Care 2000; 4: 15-22.
22. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbations of COPD and pulmonary edema. JAMA 2003; 290: 2985-91.
23. Esteban A, Frutos-Vivar F, Fergusson N, Arabi Y, Apezteguia C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 2004; 350: 2452-60.
24. Ely E, Meade M, Haponik E. Mechanical ventilator weaning protocols driven by nonphysician health-care professionals: Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2001; 120: 454S-63S.
25. Torres A, Gatell J, Aznar E, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 137-41.
26. Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomised study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator –associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 695-701.
27. Cook D, De Longhe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomised trials. JAMA 1998; 279: 781-7.
28. Vallés J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 1995; 122: 179-86.
29. Kollef M, Skubas N, Sundt T. A randomised clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. Chest 1999; 116: 1339-46.
30. Hess D. Prolonged use of heat and moisture exchangers: why do we keep changing things?. Crit Care Med 2000; 28: 1667-8.
31. Drakulovic M, Torres A, Bauer T, Nicolas J, Nogué S, Ferrer M, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. Lancet 1999; 354: 1851-8.
32. Collard H, Saint S, Matthay M. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. Ann Intern Med 2003; 138: 494-501.
33. Ibrahim E, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, et al. Early versus late Enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. J Parenter Enteral Nutr 2002; 26: 174-81.
34. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 1999; 340: 627-34.
35. Prod´hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolero R, Schaller MD, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: a randomised controlled trial. Ann Intern Med 1994; 120: 653-62.
36. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. Canadian Critical Care Trials Group. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. N Engl J Med 1998; 338: 791-7.
37. Saint S, Matthay MA. Risk reduction in the intensive care unit. Am J Med 1998; 105: 515-23.
38. De Riso A, Ladowski J, Dillon T, Justice J, Peterson A. Clorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing Heart surgery. Chest 1996; 109: 1556-61.
39. Krueger W, Lenhart F, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner H, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomised, double-blind, placebo-controlled

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 130

clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1029-37.

40. de Jonge E, Schultz M, Spanjaard L, Bossuyt P, Vroom M, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1011-6.
41. Sirvent J, Torres A, El-EbiaryM, 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.
42. Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagliarelo G, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomised, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999; 340: 409-17.
43. Van den Berghe G, Woters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345: 1359-67.
44. Schleupner C, Cobb D. A study of the etiology and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 515-25.
45. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1092-8.
46. Rouby J, de Lassale E, Poete P, Nicolas M, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: Histologic and bacteriologic aspects. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1059-66.
47. Beydon L, Saada M, Liu N, Becquemin J, Harf A, Bonnet F, et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery?: a comparison with computed tomography scan. Chest 1992; 102: 1698-703.
48. Wunderink R, Woldenberg L, Zeiss J, Day C, Ciemins J, Lacher D. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. Chest 1992; 101: 458-63.
49. Fábregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, Puig de la Bellacasa J, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative evaluation using immediate postmortem biopsies. Thorax 1999; 54: 867-73.
50. Fagon J, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. Ann Intern Med 2000; 132: 621-30.
51. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar J, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation : the clinical pulmonary infection revisited. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 173-9.
52. Singh N, Rogers P, Atwood C, Wagener M, Yu V. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 505-11.
53. Baker A, Bowton D, Haponik E. Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. Chest 1995; 107: 85-95.
54. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117: 198S-200S.
55. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M, Faure G, Bollaert P. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. N Engl J Med 2004; 350: 451-8.
56. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117: 195S-197S.
57. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1982-91.
58. Kollef M, Bock K, Richards R, Hearns M. The safety and diagnostic accuracy of minibronchioalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 1995; 122: 743-8.
59. Jordá R, Parras F, Ibáñez J, Reina J, Bregada J, Raurich J. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping cateter. Intensive Care Med 1993; 19: 377-82.
60. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalised patients. Clin Infect Dis 2000; 31: S131-8.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 131

61. Garnacho J, García JL, Barrero A, Jiménez F, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leiba C. Impact of the outcome of adequate empirical antibiotherapy in patients admitted to the ICU for sepsis. Crit Care Med 2003; 31: 2742-51.
62. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimycrobial therapy of respiratory tract infections. Clin Lab Med 2004; 24: 477-502.
63. Brown R, Kruse J, Counts G, Russell J, Christou N, Sands M. Endotracheal Tobramycin Study Group. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 269-72.
64. Paul M, Benuri I, Soares K, Liebovici L. β-Lactam monotherapy versus β-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and metaanalysis of randomized trials. BMJ, doi:10.1136/bmj.520995.63 (published March 2, 2004). Available at URL http://bmj. bmjjournals.com/cgi/reprint/bmj.38028.520995.63v1.pdf?ck = nck (accessed December 2004).
65. Hilf M, Yu V, Sharp J, Zuravleff J, Korvick J, Muder R. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a propective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87: 540-6.
66. Luna C, Blanzaco D, Niederman M, Matarucco W, Baredes N, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med 2003; 31: 676-82.
67. Chastre J, Wolff M, Fagon J, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomised trial. JAMA 2003; 290: 2588-98.
68. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 837-43.
69. Radberg G, Nilsson LE, Svensson S. Development of quinolone-imipenem cross resistance in Pseudomonas aeruginosa during exposure to ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2142-7.
70. Garnacho J, Ortiz-Leyba C, Jiménez F, Barrero A, García-Garmendía J, Bernabeu M, et al. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumanii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-8.
71. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaud Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 352-4.
72. Fagon J, Patrick H, Haas D, Torres A, Gibert C, Cheadle W, et al. Nosocomial Pneumonia Group. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 753-62.
73. Wunderink R, Rello J, Cammarata S, Croos-Dabrera R, Kollef M. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003; 124: 1789-97.
74. Kuru T, Lunch J 3rd. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20: 623-51.

ABSCESO PULMONAR Y NEUMONÍA NECROTIZANTE

Beatriz Jara Chinarro, Araceli Abad Fernández, José Luis García Satué

RESUMEN

El absceso pulmonar y la neumonía necrotizante son infecciones pulmonares cada vez menos frecuentes. Se manifiestan como lesiones cavitarias parenquimatosas únicas o múltiples. Su mecanismo patogénico fundamental, aunque no el único, es la aspiración de material contaminado procedente de la orofaringe. Por este motivo, los gérmenes causantes aislados con mayor frecuencia son los anaerobios, sin olvidar una alta prevalencia de infecciones polimicrobianas. En los causados por otros mecanismos, como diseminación vía hematógena, linfática o infección por contigüidad, son más frecuentes los gérmenes Gramnegativos aerobios y el *Staphylococcus aureus*. El curso clínico suele ser subagudo con tos y expectoración fétida, fiebre de bajo grado y disnea. Es frecuente encontrar factores que favorecen la aspiración como problemas buco-dentales o bajo nivel de conciencia. En el estudio diagnóstico deben descartarse la posibilidad de tuberculosis, por la alta prevalencia en nuestro medio, y la neoplasia pulmonar. El tratamiento inicial debe ser la antibioterapia empírica que cubra los gérmenes propios de la flora orofaríngea. Si fracasa esta terapia, tras un mínimo de seis semanas, se puede recurrir al drenaje percutáneo guiado radiológicamente. Sólo en determinadas circunstancias será precisa la cirugía.

INTRODUCCIÓN

El *absceso pulmonar* es una lesión necrótica del parénquima pulmonar causada por una infección microbiana, que se manifiesta como una lesión cavitaria única que contiene pus. Cuando la afectación es en forma de múltiples cavidades se denomina neumonía *necrotizante*[1]. La distinción entre ambos carece de importancia desde el punto de vista clínico, pues representan distintas expresiones del mismo proceso.

Esta enfermedad se consideraba, clásicamente, la consecuencia de la aspiración de secreciones orofaríngeas infectadas. La entrada a las vías respiratorias de material procedente de la orofaringe es el denominador común de distintas entidades:

1. La aspiración de un cuerpo extraño con la consiguiente obstrucción de la vía aérea[2].

2. La neumonitis química producida por la aspiración del contenido ácido gástrico o síndrome de Mendelson.

3. Las infecciones pleuropulmonares producidas por la aspiración de inóculos orofaríngeos, que es el tema que vamos a desarrollar[3].

La incidencia de estos procesos ha disminuido en los últimos años con una consecuente reducción de la literatura publicada al respecto. Esto se debe a distintos factores: a) el tratamiento precoz de las neumonías que impide su progresión; b) la prevención del riesgo de aspiración en los pacientes críticos; c) la mejoría en la salud buco- dental de la población general .

Algunos autores clásicos propusieron una clasificación del absceso pulmonar según:

1. La duración de los síntomas: *agudo* si la clínica tiene un tiempo de evolución menor a un mes, *crónico* si la duración es mayor.

2. El mecanismo fisiopatológico: *primario* si se presenta en pacientes previamente sanos o por neumonía aspirativa, *secundario* si se produce sobre una lesión ya existente en

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 134

TABLA 1. **Circunstancias que favorecen la aspiración**[6]

Disminución del nivel de conciencia	Alcoholismo
	Abuso de drogas
	Traumatismo craneoencefálico
	Ictus
	Crisis comiciales
	Anestesia general
Disfagia por defectos neurológicos	
Enfermedades tracto gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico
Interrupción mecánica del cierre glótico	Traqueostomía
	Intubación orotraqueal
	Fibrobroncoscopia
	Endoscopia digestiva alta
	Alimentación por sonda nasogástrica
	Anestesia faríngea
Enfermedad periodontal y gingivitis	

el pulmón (en el parénquima distal a una estenosis bronquial, carcinoma broncogénico, infarto pulmonar, conglomerados silicóticos, etc.), o en pacientes con una enfermedad inmunológica que cursa con un déficit inmunitario (SIDA, trasplantes de órganos, etc.). Esta última de mayor importancia en la actualidad por el desarrollo de los trasplantes y el uso extendido de la medicación inmunosupresora para distintas enfermedades.

3. El microorganismo responsable: por anaerobios, hongos, *Aspergillus*, *Pseudomonas*, etc.

De estas clasificaciones la más generalizada es la que diferencia el absceso pulmonar en primario y secundario ya que aporta, además de la información patogénica, una sospecha microbiológica determinada y un pronóstico asociado[4,5].

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo que con mayor frecuencia da lugar a la aparición de un absceso pulmonar es la aspiración de contenido orofaríngeo contaminado. Esto exige dos condiciones:

– Un deterioro de los mecanismos de protección de la vía respiratoria inferior: cierre glótico, reflejo tusígeno y aclaramiento mucociliar;

– Un inóculo de microorganismos de la flora de la mucosa bucal de cuantía suficiente, con efecto tóxico directo e inicio de un proceso inflamatorio.

Las circunstancias que predisponen a la aspiración se enumeran en la tabla 1[6].

1. En los casos de aspiración de jugo gástrico ácido y estéril, se produce una neumonitis química que da lugar a una intensa reacción inflamatoria del árbol bronquial y del parénquima pulmonar. El grado de acidez del jugo gástrico, la presencia de restos alimenticios y un mayor volumen aspirado producen un mayor daño. La infección no juega un papel importante en las fases iniciales de la enfermedad, por lo que no se recomienda el uso de antibióticos de forma profiláctica. En modelos anima-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 135

les se ha observado que inóculos, de al menos 25 ml, producen en 3 minutos atelectasias, hemorragia peribronquial, edema y degeneración de las células epiteliales bronquiales; en 4 horas los espacios alveolares se rellenan de polimorfonucleares y fibrina y en 48 horas aparecen membranas hialinas[7,8]. El mecanismo supuesto es la liberación de citoquinas proinflamatorias, sobre todo TNFα e IL8[9].

2. La aspiración de pequeñas cantidades de secreciones orofaríngeas puede suponer una cantidad elevada de inóculo bacteriano para el pulmón. Un 0,1 ml contiene hasta 10^7 unidades formadoras de colonias (UFC) de anaerobios y 10^6 UFC de aerobios. En contraste, la inhalación de aire durante 1 hora que contiene 15 microorganismos/ m^3 introduce sólo 10 bacterias dentro del pulmón[10]. La colonización habitual de gérmenes de la flora orofaríngea aumenta en determinadas circunstancias como la mala higiene buco-dental lo que, unido a un deterioro de los mecanismos de defensa (tos, actividad ciliar bronquial, macrófagos alveolares), favorece la enfermedad. Las neumonías causadas por una infección bacteriana de estos gérmenes, habitualmente poco patógenos, siguen un curso subagudo y generalmente se presentan ya con las complicaciones: el absceso pulmonar y la neumonía necrotizante, o lo que se conocía clásicamente como "gangrena pulmonar". Se producen fragmentos de tejido necrótico dentro de una cavidad por acción directa de las toxinas bacterianas, por isquemia secundaria a la trombosis de la arteria pulmonar adyacente al foco o por ambos mecanismos. El absceso puede asociar un empiema por extensión directa de la infección a la pleura o por complicación del mismo mediante una fístula broncopleural[11].

3. Otro mecanismo es el que se desencadena en adictos a drogas por vía parenteral por vía hematógena, a partir de émbolos sépticos al pulmón, tras una endocarditis de la válvula tricuspídea por *Staphylococcus aureus*.

Asimismo, a partir de un absceso tonsilar o peritonsilar producido por *Fusobacterium necrophorum* en el *Síndrome de Lemierre* se afecta por contigüidad el espacio parafaríngeo del cuello y se produce una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna, con bacteriemia secundaria y émbolos sépticos que comprometen en un 97% el pulmón y, posteriormente se cavitan[12-15].

4. En raras ocasiones el absceso se debe a diseminación vía linfática, o incluso aparece a partir de colecciones abdominales que se complican con una infección pleuropulmonar.

5. Algunas neumonías bacterianas, no producidas por los mecanismos descritos, pueden evolucionar de forma tórpida dando lugar a necrosis del tejido pulmonar y constituyendo auténticos abscesos pulmonares.

ETIOLOGÍA

Los abscesos pulmonares, debido a la diversidad de los mecanismos fisiopatológicos que los producen pueden deberse a una gran variedad de gérmenes (Tabla 2)[10].

En estudios clásicos ya se identificaba a las bacterias anaerobias como los principales gérmenes causantes (46%), aunque con un 43% de etiologías mixtas, en las que el componente aerobio lo componen sobre todo bacilos Gramnegativos. Esta prevalencia refleja la flora predominante en la mucosa gingival (Tabla 3)[21,22]. Con mucha frecuencia la infección es polimicrobiana, con una media de más de tres tipos de bacterias aisladas.

En un estudio posterior[23], realizado con muestras obtenidas mediante punción transparietal a través de fibrobroncoscopia, y en pacientes sin tratamiento o con antibioterapia de menos de 48 h de instauración, los gérmenes aislados con mayor frecuencia también son los anaerobios, de forma aislada (44%), o en infecciones mixtas (22%). En segundo lugar, las bacterias Grampositivas, con escaso aislamiento de gérmenes Gramnegativos aerobios. En 7 pacientes (21%) se identificó *Mycobacterium tuberculosis*, que refleja la alta prevalencia de tuberculosis en el país donde se realizó el estudio (Sudáfrica). Un trabajo reciente realizado en ancianos con neumonía y factores de

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 136

TABLA 2. **Microbiología general del absceso**[10]

Bacterias	Anaerobios *(Peptoestreptococcus, Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium)*
	Streptococcus microaerofílicos de los grupos C y G[16]
	Staphylococcus aureus
	Klebsiella pneumoniae y otros bacilos Gramnegativos
	Streptococcus pyogenes
	Burkholderia pseudomallei[17]
	Haemophillus influenzae tipo B
	Legionella[18,19]
	Nocardia
	Actynomices[20]
Parásitos	*Paragonimus westermani*
	Entamoeba histolytica
Hongos	*Aspergillus*
	Cryptococcus neoformans
	Histoplasma capsulatum
	Blastomyces dermatitidis
	Coccidioides immitis
Micobacterias	*Mycobacterium tuberculosis*
	M. kansasii

TABLA 3. **Absceso pulmonar por infección bacteriana**[21]

Microorganismo	*Nº casos (%)*
Total:	
Sólo bacterias anaerobias	43 (46%)
Sólo bacterias aerobias	10 (11%)
Mixta	40 (43%)
Microorganismos aislados:	
– Aerobios	
Staphylococcus aureus	13 (7%)
Escherichia coli	9 (4,6%)
Klebsiella pneumoniae	7 (3,6%)
Pseudomonas aeruginosa	7 (3,6%)
Streptococcus pneumoniae	6 (3%)
– Anaerobios	
Peptostreptococcus	40 (21%)
Fusobacterium nucleatum	34 (17,6%)
Prevotella	32 (16,5%)

riesgo para aspiración muestra un mayor aislamiento de bacilos Gramnegativos (49%), de éstos un 14% también tenían anaerobios, en un 16% sólo se aislaban anaerobios y en un 12% *S. aureus*[24]. Cuando el absceso se asocia a una neoplasia se observa una mayor participación de bacterias aerobias[25].

Cabe esperar que existan diferencias en las características y flora microbiana aislada entre los pacientes inmunocomprometidos y aquellos que no lo están (Tabla 4)[26]. En un estudio retrospectivo que recoge los datos de 34 pacientes se confirmaron las diferencias en cuanto al espectro microbiano: los anaerobios fueron más frecuentes en los inmunocompetentes mientras que los gérmenes aerobios se aislaron en un mayor número de pacientes inmunodeprimidos. En trabajos realizados en pacientes con SIDA los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron: bacterias en 65% (*Pseudomonas*, neumococo, *Klebsiella, S. aureus*), *Pneumocystis carinii* en 6%, hongos en un 3% y flora mixta en un 16%. Esto supone cambios en la estrategia empírica terapéutica inicial y plantea la necesidad de identificar el microorganismo causante del absceso pulmonar en enfermos con déficit inmunitarios[27,28].

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas son distintas según la causa del absceso pulmonar.

1. En los casos de neumonitis química por aspiración de jugo gástrico el curso clínico suele ser agudo y relacionado con el momento en el que se produce la misma. Aparece disnea

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 137

TABLA 4. **Microbiología del absceso pulmonar en pacientes con déficit celular inmunitario**[26]

Frecuentes	*Poco frecuentes*
– Bacterias	
Pseudomonas aeruginosa	*Rhodococcus equi*
Enterobacterias	*Legionella*
Nocardia	
Bacterias anaerobias	
Staphylococcus aureus	
– Micobacterias	
M. tuberculosis	*M. avium complex*
M. kansasii	
– Hongos	
Cryptococcus neoformans	*Blastomyces dermatitidis*
Aspergillus	*Pneumocystis carinii*
Histoplasma capsulatum	

brusca y puede acompañarse de fiebre de bajo grado. En la exploración física encontramos crepitantes de predominio en los campos posteriores de ambas bases pulmonares. Un 12% tienen un curso fatal con aparición de distrés respiratorio del adulto (SDRA), un 62% se resuelven completamente y el resto pueden evolucionar hacia una fibrosis pulmonar[29].

2. Sin embargo, el curso de la infección bacteriana procedente de la aspiración de material orofaríngeo es indolente, subagudo. Aparece con frecuencia el antecedente de una enfermedad periodontal o boca séptica, así como alguna de las circunstancias citadas que favorecen la aspiración. Los pacientes presentan tos productiva con expectoración purulenta y maloliente, fiebre de bajo grado y disnea. La fetidez del esputo se considera el signo que con mayor frecuencia se asocia con la presencia de anaerobios. Algunos pacientes tienen síntomas constitucionales: anorexia, astenia y pérdida ponderal. En la analítica sanguínea se puede encontrar anemia de trastornos crónicos por la lenta evolución del proceso[30].

3. En los casos con etiología microbiana no anaeróbica las manifestaciones clínicas son las mismas que las de la neumonía aguda bacteriana.

DIAGNÓSTICO

El absceso pulmonar y la neumonía necrotizante plantean un diagnóstico diferencial con el resto de las patologías que se manifiestan como lesiones cavitarias parenquimatosas (Tabla 5).

Radiológico

La presentación más frecuente es en forma de masas únicas o múltiples cavitadas, aisladas o en el seno de una consolidación parenquimatosa (Figs. 1 y 2). Los hallazgos indicativos son[31]:

– Bordes internos: lisos en el 88%, irregulares en el 12%.

– Presencia de nivel hidroaéreo en el 72%.

– Consolidación del parénquima adyacente en el 48%.

– Espesor máximo de la pared de 5 a 15 mm en el 82%.

Las lesiones aparecen en el pulmón derecho con mayor frecuencia, debido a la anatomía bronquial. Las áreas más afectadas, en los

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 138

TABLA 5. **Diagnóstico diferencial de las lesiones cavitarias pulmonares**

Infecciones necrotizantes	*Enfermedades no infecciosas*
Bacterias anaerobias	Embolismo e infarto pulmonar
Otras bacterias (*S aureus*, Enterobacterias, *Pseudomonas, Legionella,* etc.)	Vasculitis (granulomatosis de Wegener) Neoplasia
Mycobacterias	Secuestro pulmonar
Hongos (*Aspergillus*, Coccidioides, etc.)	Bullas o quistes con niveles hidroaéreos
	Bronquiectasias
	Empiema con nivel hidroaéreo
	Sarcoidosis
	Histiocitosis X
	Conglomerados silicóticos

casos de aspiración, son las zonas declives: los lóbulos inferiores si la aspiración se produce de pie, y los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores si se da en decúbito supino. El pulmón no viable "gangrenado" se separa en la evolución del pulmón normal creando una línea radiolucente: el signo del "aire creciente", que deja una masa o fragmentos necróticos dentro de la cavidad que se movilizan en la exploración[32].

Como la radiografía simple no permite siempre diferenciar las lesiones intraparenquimatosas de las colecciones pleurales, en ocasiones será necesario recurrir para el diagnóstico a la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y/ o a la ecografía torácica[33,34] (Figs. 3 y 4). Los signos que permiten diferenciar un pioneumotórax de un absceso pulmonar mediante ecografía son: la presencia de un nivel hidroaéreo, la nitidez del margen de la lesión y su forma, el grosor de la pared, el movimiento del nivel, sincronizado con los movimientos respiratorios y el signo de la microburbuja suspendida (por aire atrapado en el pus). Las lesiones con grosor de la pared irregular, forma redonda, con márgenes poco diferenciados del resto del parénquima y ángulo agudo con la pared torácica son más sugestivas de absceso pulmonar, frente a las lesiones lenticulares, de márgenes nítidos y con ángulos obtusos características del pioneumotórax[35,36].

Microbiológico

El estudio microbiológico puede ser necesario para ajustar el tratamiento antibiótico de la forma más precisa posible. Es difícil, sin embargo, obtener muestras adecuadas y en el caso de los gérmenes anaerobios el cultivo es difícil.

– El esputo y el broncoaspirado (BAS) son muestras contaminadas por la flora orofaríngea. El aislamiento de anaerobios en estas muestras no asegura su procedencia pulmonar. Sin embargo, sí permiten identificar otros posible patógenos. Se deben recoger siempre que se plantee el diagnóstico diferencial con la tuberculosis.

– Los hemocultivos tienen muy bajo rendimiento.

– La punción con aguja fina transtorácica/ percutánea (Fig. 5) se ha utilizado con poca frecuencia. Sin embargo, en las series que revisan esta técnica se ha encontrado una adecuada

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 139

FIGURA 1. Absceso primario.

FIGURA 2. Neumonía necrotizante.

seguridad diagnóstica con escasas complicaciones (14% de neumotórax)[25,37]. En los casos secundarios a neoplasia se recomienda enviar muestras para citología ya que, a pesar de la amplia necrosis, el rendimiento es alto[38].

– El lavado broncoalveolar (BAL)[39] y el cepillado telescopado[40] se han usado con buenos resultados para el estudio etiológico de las neumonías en pacientes inmunodeprimidos. También han demostrado su eficacia en el estudio de los abscesos pulmonares aunque en series con escaso número de casos.

En todos los pacientes con una imagen radiológica sugerente de absceso pulmonar en los que no se produzca la resolución en un plazo razonable, debe realizarse una broncoscopia, aunque no se persiga el diagnóstico microbiológico, para descartar la existencia de lesiones subyacentes, como un carcinoma broncogénico, un cuerpo extraño, etc.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

Se han realizado múltiples ensayos clínicos evaluando la eficacia de distintos antibióticos en el tratamiento de las neumonías aspirativas y las infecciones pulmonares por gérmenes anaerobios. En el momento de decidir el tratamiento antibiótico empírico hay que tener en cuenta que en gran número de casos la infección es polimicrobiana. No se ha establecido la pauta antibiótica idónea por la baja incidencia de esta patología y la dificultad para establecer un diagnóstico etiológico exacto en muchos casos (Tabla 6).

La pauta antibiótica estándar clásica, por la mayor frecuencia de la infección por anaerobios, es clindamicina. Se basa en dos estudios en los que este antibiótico demostró superioridad sobre las penicilinas en términos de tiempo de defervescencia y tasas de respuesta, debido a la producción de beta- lactamasas por los gérmenes que inactivan a las penicilinas[41-43].

– Estudios posteriores han demostrado la seguridad del uso de amoxicilina clavulánico a dosis elevadas[23,44,45].

– El metronidazol es una droga muy activa frente a los anaerobios *in vitro*, sin embargo tiene una alta tasa de fracasos terapéuticos en estos pacientes, de hasta un 50%. Esto probablemente se deba a la concurrencia de gérmenes aeróbicos y estreptococos microaero-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 140

FIGURA 3. Absceso pulmonar secundario a metástasis de carcinoma de mama.

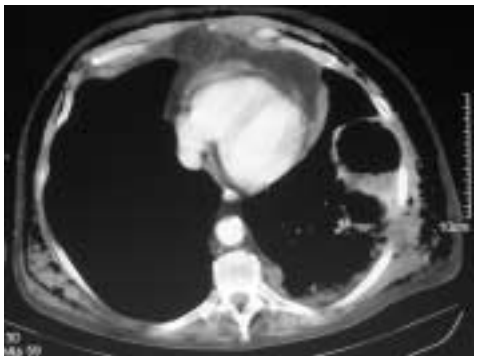

FIGURA 4. Absceso pulmonar. Enfisema subcutáneo.

fílicos. Por este motivo, si se usa, debe combinarse con una penicilina[46-48].

Otros antibióticos que han demostrado su eficacia *in vitro* frente a anaerobios pero menos usados son: ampicilina- sulbactam, que se ha mostrado igual de eficaz que clindamicina[49], carbapenems (imipenem o meropenem), cefoxitina[50], cloranfenicol (que no se usa por el riesgo de anemia aplásica)[51].

El uso potencial de otros antibióticos debe basarse en el cultivo y antibiograma del germen. Las nuevas fluorquinolonas son activas *in vitro* frente a anaerobios. La última guía de tratamiento de la IDSA recomienda su uso en asociación con una combinación de β-lactámico/ β-lactamasa (ampicilina- sulbactam o piperacilina/ tazobactam), metronidazol o clindamicina[52,53]. Los ketólidos (telitromicina 800 mg/ 24 h vo) se han mostrado activos frente a estreptococos y estafilococos resistentes a macrólidos y a algunos anaerobios[54]. Las oxazolidinonas (Linezolid 600 mg/ 12 h iv/ vo) son efectivas *in vitro* frente a *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, bacteroides y peptoestreptococos[55].

La duración del tratamiento es un tema controvertido. Se prefiere una duración estándar de cuatro a ocho semanas, con un período inicial parenteral de 10 a 15 días. En ocasiones, hay que prolongar durante varios meses el tratamiento, hasta que se consigue la resolución completa radiológica[56].

Drenaje percutáneo

La fisioterapia respiratoria con drenaje postural puede contribuir a favorecer la resolución del absceso, aunque existe la posibilidad de contaminación de otras zonas pulmonares. Aunque en un 80-90% de los casos el tratamiento antibiótico es suficiente para conseguir la resolución completa del absceso pulmonar, en el porcentaje restante se plantea la necesidad de un abordaje quirúrgico. Una alternativa menos agresiva es la colocación de un tubo de drenaje intracavitario percutáneo mediante control guiado por tomografía computarizada (TC), ultrasonografía o fluoroscopia (Fig. 5). El método de imagen seleccionado para guiar el catéter depende de cada caso. En la mayoría se usan catéteres de 7-14 F tipo *pig-tail* y guiados por TC[57]. Está indicado cuando persisten los síntomas después de dos semanas de tratamiento antibiótico correcto, o como alternativa al tratamiento quirúrgico cuando esté contraindicado. Con esta técnica se evita la cirugía en un 84% de los casos refractarios al tratamiento médico[58]. Las complicaciones secundarias al proceso ocurren en un 9,7% de los casos: obstrucción del catéter de drenaje, dolor torácico, neumotórax y hemotórax por punción del pulmón sano. Para evitar estas últimas el abordaje preferido, de menor riesgo, es a través de una adherencia de la pared del absceso con la pleura (sínfisis pleural) o el más cercano a

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 141

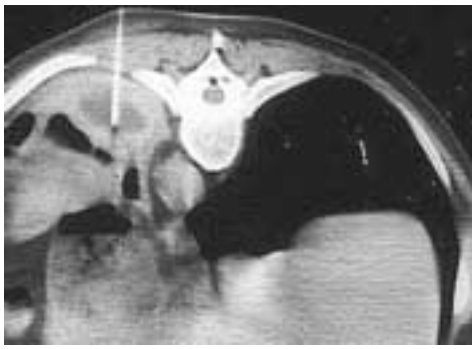

FIGURA 5. Punción-aspiración mediante TAC de absceso pulmonar.

TABLA 6. **Tratamiento antibiótico empírico del absceso pulmonar**

1. Clindamicina, 600 mg/8 h iv seguidos de 300 mg/ 6 h vo.
2. Amoxicilina clavulánico 2 g/200 mg cada 8 h iv seguido de 1 g/ 125 mg/8 h vo.
3. Metronidazol 500 mg vo/iv bid/tid + amoxicilina 500 mg tid o penicilina G iv 1-2 x 10^6 U/4-6 horas

la pared del tórax. El tiempo medio de permanencia del drenaje hasta la resolución clínica y radiológica es de 15 días (7 a 18 días)[59]. Se ha utilizado también con éxito en pacientes inmunodeprimidos aunque con menor tasa de respuestas (53%) que en los inmunocompetentes (73%) por la gravedad del proceso de base. Se producen recurrencias en un 2% de los pacientes, todas ellas en los tres primeros meses[60].

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es necesario si:

– Fracasan el tratamiento antibiótico y el drenaje percutáneo.

– No se ha podido excluir la existencia de una neoplasia subyacente.

– Hemorragia espontánea recurrente significativa o hemorragia severa tras punción guiada con tubo de drenaje.

– Fístula broncopleural.

La técnica quirúrgica más empleada es la lobectomía y, en menos ocasiones, la neumonectomía.

Posibilidades futuras terapeúticas

Se ha investigado el tratamiento inmunoestimulador con interleucina 1 beta (IL 1β) aplicada directamente sobre la lesión inflamatoria. Esta citoquina estimula la acción de los neutrófilos aumentando la adhesión, quimiotaxis, producción de radicales de oxígeno y fagocitosis en el foco de inflamación, así como un aumento de la secreción de IL 8 y TNFα (citoquinas proinflamatorias) tras su inyección [61].

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Con un tratamiento antibiótico empírico adecuado se espera la defervescencia y mejoría clínica en 7 a 10 días. Si no es así es necesario realizar pruebas diagnósticas invasivas y, además, considerar:

– La existencia de otra patología asociada (p. ej., neoplasia).

– Un diagnóstico microbiológico inadecuado.

– El tamaño de la cavidad: si es > a 6 cm implica un peor pronóstico y evolución tórpida.

– La aparición de empiema asociado que requiera drenaje (importante diferenciar las colecciones intraparenquimatosas de la las pleurales en el diagnóstico inicial).

– Otra causa de lesión cavitaria pulmonar (p. ej., vasculitis).

– Otras causas de fiebre persistente (secundaria a fármacos, colitis por *Clostridium*, flebitis, etc.).

El factor que más influye en la evolución es la existencia de enfermedad asociada en el huésped. Así, los abscesos pulmonares primarios responden al tratamiento antibiótico en un 90-95% de los casos. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos la mortalidad asciende hasta un 75% en algunas series. El aislamiento de gérmenes aeróbicos resisten-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 142

tes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* también empeora el pronóstico[62]. Otros factores que intervienen son:

– La persistencia de los factores predisponentes (alcoholismo, disminución del nivel de conciencia...).

– Absceso asociado con lesión obstructiva endobronquial.

– Anemia en el momento del ingreso.

– Tamaño de la lesión (el diámetro se correlaciona con el tiempo de hospitalización).

La mortalidad general es de un 2,4% en pacientes con infección adquirida en la comunidad y de un 66,7% en las nosocomiales[63].

BIBLIOGRAFÍA

1. Goetz MB, Finegold SM. Pyogenic bacterial pneumonia, lung abscess and empyema. En: Murray, Nadal, Mason, Boushey, eds. Textbook of respiratory medicine. 3ª edition. Philadelphia: WB Saunders, 1994. p. 1030-2.
2. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, Biettlot MP, Rodenstein DO. Tracheobronchial foreign bodies : presentation and management in children and adults. Chest 1999; 115: 1357-62.
3. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med 2001; 344: 665-71.
4. De Paso WJ. Aspiration Pneumonia. Clin Chest Med 1991; 12: 269-81.
5. Levison ME. Anaerobic pleuropulmonary infection. Current Opinion in Infectious Diseases 2001; 14: 187-91.
6. Bacterias distintas de las micobacterias. En: Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Fraser- Paré, Eds. 4ª edición. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 769-75.
7. Bartlett JG, Gorbach SL. The triple threat of aspiration pneumonia. Chest 1975; 68: 560-6.
8. Cameron JL, Caldini P, Toung JK, Zuidema GD. Aspiration pneumonia: physiologic data following experimental aspiration. Surgery 1973; 72: 238-45.
9. Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, Broaddus VC. Acid aspiration- induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin 8- dependent mechanisms. J Clin Invest 1995; 96: 107-16.
10. Finegold SM. Aspiration pneumonia, lung abscess, and empyema. En: Pennington E, eds. Respiratory Infections: Diagnosis and management. 3ª edition. New York: Raven Press Ltd., 1994. p. 311-22.
11. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 19-23.
12. Gowan RT, Mehran RJ, Cardinal P, Jones G. Thoracic complications of Lemierre syndrome. Canadian Respiratory Journal 2000; 7: 481-5.
13. Sinave CP, Hardy GJ, Fardy PW. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal yugular vein secondary to oropharyngeal infection. Medicine 1989; 68: 85-94.
14. Golpe R, Marín B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). Postgrad Med J 1999; 75: 141-4.
15. Chirinos JA, Lichtstein DM, García J, Tanariz LJ. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature. Medicine 2002; 81: 458-65.
16. Porta G, Rodríguez- Carballeira M, Gómez L, Salavert M, Freixas N, Xercavius M, et al. Thoracic infection caused by Streptococcus milleri. Eur Respir J 1998; 12: 357-62.
17. Peetermans WE, Van Wijngaerden E, Van Eldere J, Verhaegen J. Melioidosis brain and lung abscess after travel to Sri- Lanka. Clin Infect Diseases 1999; 28: 921-2.
18. Miyara T, Tokashiki K, Shimoji T, Tamaki K, Koide M, Saito A. Rapidly expanding lung abscess caused by Legionella pneumophila in inmunocompromised patients: a report of two cases. Internal Medicine 2002; 41: 133-7.
19. Lascola B, Michel G, Raoult D. Isolation of Legionella pneumophila by centrifugation of shell vial cell cultures from multiple liver and lung abscesses. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37: 705-7.
20. Engelmann MG, Nikol S, Vogelmeier C. Pulmonary abscess with bacteriemia in a young man. CMAJ 2004; 171: 233.
21. Bartlett JG. Anaerobial bacterial infections of the lung. Chest 1987; 91: 901-9.
22. Lorber B, Swenson RM. Bacteriology of aspiration pneumonia. A prospective study of community and hospital acquired cases. Ann Intern Med 1974; 81: 329-31.
23. Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D, Scott H, Roditi D. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community- acquired lung abscess. Chest 1995; 108: 937-41.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 143

24. El- Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1650-4.
25. Vargas Puerto A, Peña Griñán N, Muñoz Lucena T, Hernández Borge J, Campos Rodríguez F, Vargas Romero J. Utilidad e indicaciones de la punción aspirativa transtorácica en el absceso pulmonar. Neumosur 1995; 7: 169-75.
26. Williams DM, Krick JA, Remington JS. Pulmonary infections in the compromised host. Am Rev Respir Dis 1976; 14: 359-94.
27. Mansharamani N, Balachandran D, Delaney D, Zibrak JD, Silvestri RC, Koziel P. Lung abscess in adults: clinical comparison of inmunocompromised and non- inmunocompromised patients. Respir Med 2002; 96: 178-85.
28. Furman AC, Jacobs J, Sepkowitz KA. Lung abscess in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22: 81-5.
29. Sladen A, Zanca P, Hadnott WH. Aspiration pneumonitis: the sequelae. Chest 1971; 59: 448-50.
30. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis 1993; 16 (Suppl 4): S248- S255.
31. Groskin SA, Panicek DM, Ewing DK, Rivera F, Math K, Teixeira J, et al. Bacterial lung abscess: a review of the radiographic and clinical features of 50 cases. J Thorac Imaging 1991; 6: 62-7.
32. Yella LK, Krishnan P, Gillego V. The air crescent sign: a clue to the etiology of chronic necrotizing pneumonia. Chest 2005; 127: 395-7.
33. Baber CE, Hedlund LW, Oddson TA, Putman CE. Differentiating empyemas and peripheral pulmonary abscesses: the value of computed tomography. Radiology 1980; 135: 755-8.
34. Wihiford ME, Godwin JD. Computed tomography of lung abscess and empyema. Radiol Clin North Am 1983; 21: 575-83.
35. Lin FC, Chou CW, Chang SC. Differentiating pyoneumothorax and peripheral lung abscess: chest ultrasonography. American Journal of the Medical Sciences 2004; 327: 330-5.
36. Targhetta R, Bougeois JM, Chavagneux R, Marty-Double C, Balmes P. Ultrasonographic approach to diagnosing hydropneumothrax. Chest 1992; 101: 931-4.
37. Peña Griñán N, Muñoz Lucena F, Vargas Romero J, Alfageme Michavilla I, Umbría Domínguez S, Flores Alía MC. Yield of percutaneous needle lung aspiration in lung abscess. Chest 1990; 97: 69-74.
38. Muñoz Lucena F, Peña Griñán N, Vargas Puerto A, Ayarra Jarné J. Neumonía necrotizante y absceso pulmonar. En: Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Caminero Luna, Fernández Fau, eds. Madrid: Editors Médicos SA, 1998. p. 1379-87.
39. Henríquez AH, Mendoza J, González PC. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage from patients with anaerobic lung abscess. J Infect Dis 1991; 164: 414-7.
40. Wimberley NW, Bass JB, Boyd BW, Kirkpatrick MB, Serio RA, Pollock HM. Use of a bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. Chest 1982; 81: 556-62.
41. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med 1983; 98: 466-71.
42. Finegold SM, Bartlett JG, Chow AW, Flora DJ, Gorback SL, Harder EJ, Tally FP. Management of anaerobic infections. Ann Intern Med 1975; 83: 375-89.
43. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rates of penicillin failures associated with penicillin- resistant Bacteroides melaninogenicus. Arch Intern Med 1990; 150: 2525-9.
44. Fernández-Sabe N, Carratala J, Dorca J, Roson B, Tubau F, Manresa F, et al. Efficacy and safety of sequential amoxicilin- clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 185-7.
45. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, Guerin JC, Bernard Y, Boutin C, et al. Monotherapy using amoxicillin/ clavulanic acid as treatment of first choice on community- adquired lung abscess. A propos of 57 cases. Rev Pneumol Clin 1993; 49: 137-41.
46. Eykyn SJ. The therapeutic use of metronidazole in anaerobic infection: six years experience in a London hospital. Surgery 1983; 93: 209-14.
47. Perlino CA. Metronidazole vs clindamycin treatment of anaerobic pulmonary infection. Failure of metronidazole therapy. Arch Intern Med 1981; 141: 1424-7.
48. Sanders CV, Hanna BJ, Lewis AC. Metronidazole in the treatment of anaerobic infections. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 337-43.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 144

49. Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL, Mauch H, Lode H, Study Group on Aspiration Pneumonia. Ampicilin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 163-70.
50. Appelbaum PC, Spangler SK, Jacobs MR. Beta-lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin- clavulanate, ticarcillin, ticarcillin- clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non- Bacteroides fragilis bacteroides isolates and 129 fusobacteria from 28 U.S. centers. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1546-50.
51. Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole and chloramphenicol. Mayo Clin Proc 1999; 74: 825-33.
52. Ackermann G, Schaumann R, Pless B, Claros MC, Goldstein EJ, Rodloff AC. Comparative activity of moxifloxacin in vitro against obligately anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 228-32.
53. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community- acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.
54. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Activities of telithromycin compared to those of erythromicin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2801-5.
55. Goldstein EJ, Citron DM, Meriam CV. Linezolid activity compared to those of other selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissues bite infections in humans. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1469- 74.
56. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pleuropulmonary infections. Semin Respir Med 1992; 13: 159-67.
57. Wali SO, Shugaeri A, Samman YS, Abdelaziz M. Percutaneous drainage of pyogenic lung abscess. Scand J Infect Dis 2002; 34: 673-9.
58. Van Sonnenberg E, D'Agostino HB, Casola G, Wittich GR, Varney RR, Harker C. Lung abscess: CT- guided drainage. Radiology 1991; 178: 347-51.
59. Ha HK, Kang MW, Park JM, Yang WJ, Shinn KS, Bahk YW. Lung abscess. Percutaneous catheter therapy. Acta Radiol 1993; 34: 362-5.
60. Lambiase RE, Deyoe L, Cronan JJ, Dorfman GS. Percutaneous drainage of 335 consecutive abscesses: results of primary drainage with 1- year- follow- up. Radiology 1992; 184: 167-79.
61. Simbirtsev A, Variouchina E, Konusova V, Kotov A, Ketlinsky S, Salamatov A, et al. Local administration of interleukin-1 beta for the treatment on lung abscesses induces neutrophil activation and changes proinflammation cytokine production. European Cytokine Network 2001;12: 420-9.
62. Hirshberg B, Sklair- Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivoruk V, Kramer MR. Factors predicting mortality of patients with lung abscess. Chest 1999; 115: 746-50.
63. Mori T, Ebe T, Takahashi M, Isonuma H, Ikemoto H, Oguri T. Lung abscess: analysis of 66 cases from 1979 to 1991. Intern Med 1993; 32: 278-84.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL ANCIANO

José Gallardo Carrasco, Jorge Castelao Naval, Rosa Malo de Molina

RESUMEN

Desde las últimas décadas del siglo pasado y en los primeros años del presente se está produciendo, en nuestro país, un progresivo envejecimiento de la población general. Un fiel reflejo de este envejecimiento poblacional se encuentra en los servicios sanitarios (urgencias y consultas externas) de nuestro país, donde acuden un elevado número de personas de este grupo de edad (mayores de 65 años).

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las afecciones respiratorias más frecuente en nuestro medio y es sabido que los ancianos se muestran especialmente susceptibles a esta infección, entre otras razones por que este grupo etario presenta una comorbilidad asociada muy elevada, hecho relevante para la predicción de mortalidad. La presentación clínica de la NAC del anciano puede diferir de la del adulto, siendo frecuente la ausencia de fiebre, la confusión mental y los síntomas digestivos. La incidencia estimada es mucho más elevada (25-40 casos/1.000 hab/año) que en otros grupos de edad, siendo más alta cuanto mayor es la edad del paciente. En general, la NAC continúa siendo la primera causa de mortalidad infecciosa en el anciano. Una de las razones más importantes del mal pronóstico y gravedad de la NAC, es la coexistencia con enfermedades llamadas debilitantes, que se descompensan con la aparición de una infección grave. El neumococo sigue siendo el patógeno causal que más frecuentemente se aísla en la NAC del anciano, seguido de *H. influenzae, M. catarrhalis, BGN, S. aureus* y anaerobios (20%). Los virus son considerados patógenos emergentes en esta patología. La clínica suele ser poco expresiva, lo que en ocasiones hace difícil el diagnóstico. Aunque la presentación típica de la NAC del adulto es frecuente en el anciano, los síntomas pueden ser más larvados, con ausencia de fiebre y tos; las alteraciones del estado mental con un cuadro confusional y deterioro del estado general puede ser una forma habitual de presentación. En cuanto al tratamiento, la mayoría de los casos se trata en el hospital y no difiere prácticamente del tratamiento de la NAC del adulto. La vacunación antigripal y antineumocócica son aconsejables en estos pacientes ancianos.

INTRODUCCIÓN

Es evidente que, en nuestro país, desde hace muchos años se está produciendo un envejecimiento importante y progresivo de la población del que es fiel reflejo los pacientes que acuden a las urgencias y a las consultas externas, en todas las especialidades médicas, de los hospitales españoles. Los cambios anatomo-fisiológicos consecutivos al envejecimiento predisponen al paciente anciano a adquirir infecciones con más frecuencia. El deterioro de las funciones del aparato respiratorio (provoca una disminución del reflejo tusígeno), la menor capacidad de la función mucociliar para aclarar secreciones y microorganismos respiratorios y el debilitamiento de la movilidad torácica, van a determinar que las infecciones del tracto respiratorio inferior, en el anciano, presenten algunas características diferenciales en cuanto a su etiología, su patogenia, la clínica y el tratamiento, con respecto a las del adulto. Además sabemos que entre el 60 y el 80% de los casos el paciente de edad avanzada es portador de una o más

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 146

enfermedades debilitantes crónicas (EPOC, Insuf. cardiaca, diabetes mellitus, Insuficiencia renal crónica, enfermedad cerebrovascular o neoplásica, etc.) que, asociadas a la neumonía, agrava su pronóstico y, muchas veces, dificulta su tratamiento. Ya decía un autor clásico, *Sir William Osler*, a finales del siglo XIX que la neumonía era "un especial enemigo de los ancianos" y, años más tarde, la llamó, sin embargo, "amiga de los ancianos". Estas dos afirmaciones, inicialmente contradictorias, reflejaban, a juicio del autor, su elevada mortalidad y su alta frecuencia.

Por tanto, la NAC en el anciano es una patología prevalente en nuestro medio, tanto por las razones expuestas anteriormente como por la, cada vez más agotada capacidad inmunitaria de este grupo etario, que predispone a la infección y, sobre todo, por la comorbilidad asociada que aumenta su mortalidad. De esta forma se explica que la edad media de las NAC tratadas en el hospital sea significativamente superior a las tratadas en el medio extrahospitalario[1]. Además, conocemos que esta infección presenta en las personas mayores, comparándola frente a los adultos jóvenes, complicaciones y hospitalizaciones más frecuentes y estancias más prolongadas en el hospital.

CONCEPTO

Como en el resto de pacientes adultos, el término neumonía se refiere a la inflamación del parénquima pulmonar, junto con bronquíolos terminales y los espacios alveolares, causada por un agente infeccioso.

En el anciano puede ser un suceso devastador que clínicamente produce síntomas incapacitantes, con características diferenciales de lo que es habitual en el adulto, siempre requiere hospitalización y con frecuencia finaliza con la muerte del paciente. Estas características diferenciales y especiales hacen que el diagnóstico sea habitualmente mucho más difícil y las complicaciones aparecen con mayor frecuencia, produciendo por tanto mayor letalidad. Por todo ello el tratamiento, intrahospitalario la mayor parte de las veces, debe ser estrechamente vigilado.

Es importante señalar que la neumonía en el anciano puede presentarse con pocos síntomas respiratorios y, en cambio, manifestaciones como el delirio, el empeoramiento de la confusión crónica o las caídas pueden ser los síntomas iniciales de una neumonía[2,3].

Las complicaciones de la NAC en los ancianos son frecuentes y especialmente graves, debido a la tardanza en establecer un diagnóstico correcto junto con la comorbilidad habitualmente existente. Además, la neumonía en el anciano suele recaer sobre situaciones de depauperación previa y debilidad general importante.

En el presente capítulo solamente haremos mención de los aspectos diferenciales que concurren en este tipo de infección, en el paciente geriátrico, obviando aquellos aspectos comunes con los pacientes adultos.

INCIDENCIA

La NAC se ha convertido en un importante problema de salud en todo el mundo convirtiéndose en una de las afecciones respiratorias más frecuentes en nuestro medio[4-8], siendo difícil conocer su incidencia exacta ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria y, en muchos casos, son diagnosticados y tratados de forma ambulatoria. En el anciano representa la cuarta causa de muerte y la primera causa de mortalidad de origen infeccioso. Además, genera una morbilidad importante, con periodos de convalecencia prolongados e ingresos hospitalarios con largas estancias.

Se estima que su incidencia puede alcanzar entre los 25-40 casos por 1.000 habitantes y año[8] cifra seis veces superior a la de la población general[9], siendo más frecuentes en las personas residentes en instituciones geriátricas de larga estancia (50-150 por cada 1.000 residentes/año), y más en varones que en mujeres.

Las tasas de hospitalización anual por neumonía varían del 12 por 1.000 en los adultos

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 147

de 75 años de edad al 32 por 1.000 en los que viven en residencias geriátricas. La NAC representa el tercer diagnóstico de ingreso hospitalario entre los individuos de más de 65 años.

Asimismo, la mortalidad por esta patología infecciosa se dobla a medida que avanza la edad[10]. Este dato ha dado lugar a que algunos autores utilicen la edad como un parámetro a tener en cuenta como predictor de mortalidad en los pacientes con NAC[11]. En España las cifras de mortalidad varían desde el 11 al 42%[12-14]. Además, se ha observado que un 16% fallecía durante la hospitalización y un 32% más durante el año siguiente a su alta[15]. No obstante, la edad por sí sola no es un factor determinante en relación con el pronóstico[16,17], siendo el factor predictor independiente más fuerte en la neumonía en ancianos la presencia de comorbilidad asociada con un riesgo relativo de 4,1[18,19]. Al final del capítulo se comenta brevemente la identificación de factores predictores de mal pronóstico y de mortalidad.

PATOGENIA

En el paciente anciano, la mayor predisposición para adquirir una infección se debe a factores propios del envejecimiento. Del mismo modo, el sistema inmune sufre modificaciones con la edad (es conocida la falta de respuesta a los tests cutáneos que exploran la inmunidad celular a partir de los 70 años). Además, con el envejecimiento aparecen una serie de alteraciones y modificaciones en la estructura y anatomía de la caja torácica y de las vías aéreas que, junto a las alteraciones inmunitarias, influyen y son responsables de la mayor susceptibilidad de los ancianos a las infecciones respiratorias.

Dos factores importantes para el desarrollo de neumonía en el anciano son la colonización orofaríngea y la aspiración silente. La colonización de la orofaringe por bacilos Gram-negativos es especialmente frecuente entre los ancianos con enfermedades debilitantes, siendo factores predisponentes la mala higiene bucal, la deglución anormal, la debilidad causada por enfermedades crónicas, la escasa deambulación de estos pacientes y la frecuencia de tratamientos antibióticos de estos pacientes. La aspiración silente de las secreciones orofaríngeas guarda relación frecuente con el alcoholismo, la administración de sedantes y narcóticos, la enfermedad cerebrovascular, los trastornos esofágicos y la intubación nasogástrica.

Los gérmenes llegan al árbol traqueobronquial por cuatro rutas: inhalación, aspiración, inoculación directa desde lugares próximos y por diseminación hematógena. Las dos primeras son las más habituales.

Los patógenos más frecuentes que se inhalan, en forma de aerosol, comprenden *M. tuberculosis*, *Legionella*, y los virus influenza, que se aerosolizan a través de secreciones producidas por la tos. En raras ocasiones (sobre todo durante las epidemias), el neumococo es inhalado.

En la NAC por aspiración, los patógenos habituales son bacterias anaerobias que suelen residir en las grietas gingivales de los ancianos (peptostreptococos, fusobacterias, etc.). La mayoría de casos de neumonía por neumococos y BGN se deben a microaspiración de inóculos muy pequeños desde la faringe hasta los pulmones. La aspiración de inóculos con mayor volumen de bacterias orofaríngeas es más frecuente en pacientes con trastornos de la conciencia o con patologías que causen disfagia[20-22].

Por último, en el paciente anciano cada vez son más frecuentes las actuaciones yatrogénicas, como sondajes nasogástricos, intubaciones, traqueostomías u otras técnicas invasivas, empleadas tanto como métodos de diagnóstico o como terapéutica habitual; dichas actuaciones rompen las barreras defensivas naturales del individuo, posibilitando de esta forma la aparición de neumonías.

Como conclusión, en la patogenia de la NAC en el anciano se destacan dos mecanismos fundamentales:

1. Resaltar el papel preponderante de la aspiración de la flora orofaríngea como el prin-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 148

TABLA 1. **Enfermedades que empeoran el pronóstico en la NAC del anciano**

Enfermedades crónicas cardiológicas
Enfermedades pulmonares crónicas
Enfermedad hepática crónica
Neoplasias
Diabetes mellitus
Enfermedades neurológicas
Tabaquismo
Alcoholismo

TABLA 2. **Factores de riesgo para la NAC en el anciano***

Alcoholismo
Asma bronquial
Inmunodepresión
Sospecha de aspiración
Bajos niveles de albúmina sérica
Trastornos de la deglución
Mala calidad de vida

*Modificada de Marrie TJ[2]

cipal causante de este proceso en el paciente geriátrico. El 71% de los pacientes con NAC presentan aspiraciones silentes frente al 10% de un grupo control de edad similar pero sin neumonía.

2. En los pacientes geriátricos con mayor número de factores de riesgo (enfermedades concomitantes, encamamiento, incontinencia urinaria, toma previa de antibióticos, etc.), se suele producir una colonización orofaríngea por bacteria más virulentas, preferentemente Gramnegativas y anaerobios.

FACTORES DE RIESGO

El mal pronóstico en la neumonía en el anciano se ha ligado a la coexistencia de enfermedades consideradas clásicamente debilitantes, de las cuales las más evidentes se enumeran en la tabla 1. De ellas, la demencia, los ataques convulsivos, el fallo cardiaco, la enfermedad cerebrovascular y la EPOC, constituyen factores de riesgo, más específicos para la neumonía neumocócica[23]. En las tablas 2 y 3 se enumeran los factores de riesgo para la NAC del anciano[24] y para la adquirida en una residencia geriátrica. Otros factores de mal pronóstico incluyen la edad mayor de 85 años, la debilidad (disminución de la función motora), creatinina sérica > de 1,5 mg/dl, y la presencia de hipotermia (T < 36,1ª C), hipotensión (< 90 mmHg sistólica) o taquicardia (> 110 lat/min), en el momento del ingreso.

Por último, el grado de riesgo para desarrollar NAC en los ancianos, además de los cambios en el sistema inmunitario y de la comorbilidad asociada, está también en relación con los cambios nutricionales. Se han encontrado déficit nutricionales en el 35-40% de la población anciana, pudiendo llegar al 80% en los pacientes ancianos con NAC. Esta malnutrición sería la causante de la anergia relativa que aparece a estas edades, del aumento en la susceptibilidad a la infección, de la disminución de la funcionalidad de los linfocitos y, en definitiva, del aumento de la mortalidad.

ETIOLOGÍA

La etiología de la NAC en la población geriátrica no está bien establecida, sobre todo teniendo en cuenta que muchos estudios se basan en resultados del cultivo de esputo. En el 30-50% de los casos no se detectan patógenos específicos.

El *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el agente infeccioso más frecuentemente aislado, hasta en el 58% de los casos en los que se alcanza el diagnóstico etiológico; la neumonía por este agente tiende a ocurrir con

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 149

TABLA 3. **Factores de riesgo para la neumonía adquirida en residencias geriátricas**[25]

Invalidez profunda
Inmovilidad o postración en cama
Incontinencia urinaria
Edad muy avanzada
Sexo masculino
Alteración de la deglución
Dificultad para la toma de medicación oral

*Modificada de Marrie TJ[2].

TABLA 4. **Gérmenes aislados con más frecuencia en la NAC del anciano**

Str. pneumoniae
Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus
Clamydia pneumoniae
Legionella pneumophila
BGN entéricos
Virus influenza A y B
Virus respiratorio sincitial

mayor frecuencia en pacientes en los que coexisten enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática o alcoholismo.

Hay que destacar la infección causada por virus (Influenza A o B, parainfluenza y virus syncitial), que causan entre el 2-32% de estas neumonías, sobre todo en pacientes muy ancianos[3,12]; las neumonías por estos virus reflejan la alteración de la inmunidad presente en los ancianos. Suelen ocurrir en el transcurso de epidemias y tienden a sufrir variaciones antigénicas.

Entre el 8 y el 20% de NAC bacterianas son debidas a *H. influenzae* que se suele aislar en la NAC severa y en exacerbaciones de la EPOC[25]. *Moraxella catarrhalis*, un patógeno prevalente en esta patología, junto con bacilos Gramnegativos (en pacientes de edad muy avanzada) y *S. aureus* (7%) son otros de los patógenos aislados en la NAC del anciano[2].

Los anaerobios son especialmente frecuentes (> 15%) en la NAC en el anciano de edad muy avanzada, dado que en ellos son habituales las aspiraciones y microaspiraciones, bien por enfermedades debilitantes y con dificultad neurológica para la deglución como con reflujo gástrico o hipotonía del esfínter esofágico superior o ser portadores de sonda nasogástrica. La presencia de *Pseudomona aeruginosa* es sugestiva de bronquiectasias.

Los gérmenes atípicos son más raramente identificados en la NAC del anciano. La neumonía por *Legionella pneumophila* puede ocurrir de forma esporádica o en brote epidémico. En cualquier caso, suele aislarse en los pacientes de edad más avanzada y en un escaso porcentaje[50]. En la tabla 4 se enumeran los gérmenes más frecuentemente aislados en distintas series de NAC en el anciano.

Estudios comparativos recientes entre los pacientes procedentes de residencias de ancianos y aquellos que adquirieron la neumonía en la comunidad han encontrado que los patógenos implicados en esta infección eran similares, siendo el *S. pneumoniae* el más común y los gérmenes atípicos, bacilos Gramnegativos y *S. aureus*, poco frecuentes[26,27]. Sin embargo, la comparación entre la neumonía del anciano adquirida en la comunidad y la adquirida en las residencias depende en gran medida del tipo de paciente (según patología asociada) que la padece. Nos remitimos a los capítulos que tratan de la neumonía intrahospitalaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso clínico de la neumonía en el anciano es indolente y con una clínica más larvada

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 150

y escasa, con ausencia de los síntomas habituales de neumonía como fiebre, disnea y tos, lo que a veces lleva a un diagnóstico más tardío, al reconocerse con más dificultad. Este hecho puede ser un factor añadido que empeore el pronóstico. El típico escalofrío inicial no suele presentarse y la fiebre es o muy moderada o inexistente. Las alteraciones del estado mental, sin embargo, ocurren en 50-70% de estos pacientes, en los que en muchas ocasiones la forma de presentación es un cuadro confusional, malestar inespecífico o deterioro del estado general. Los signos clínicos son cambiantes y poco definidos; el pulso es rápido y el cuadro confusional puede ser el primer y a veces el único síntoma o el predominante[28]. La fiebre está ausente en el 35% de los casos. Debido a esta ausencia de síntomas específicos con frecuencia la neumonía es infradiagnosticada, pudiendo asociarse una mayor morbimortalidad[29]. Cuando existe comorbilidad asociada, la NAC puede presentarse bajo la forma de una descompensación de ella[30,31]. Sin embargo, estudios recientes sobre esta patología, han observado que entre el 77 y el 86% de los pacientes de mayor edad tuvieron una presentación clínica "habitual"[3,32,33].

En pacientes con enfermedades del sistema nervioso central acompañadas de deterioro cognitivo o ancianos con cierto grado de deterioro funcional, la neumonía puede presentarse como un cambio en la situación funcional del paciente con un mayor deterioro e incapacidad para las actividades básicas de la vida diaria. En otras ocasiones aparecen caídas de repetición. Algunos estudios señalan que la taquicardia, la taquipnea y la alteración del estado mental fueron más frecuentes entre los pacientes que posteriormente fallecieron.

La actitud recomendada es tener un alto índice de sospecha ante la presencia de signos o síntomas inespecíficos y vigilar la imagen radiológica en pacientes con fiebre sin focalidad aparente en el momento de la presentación.

La evolución clínica de los pacientes ancianos con NAC es más lenta y con más complicaciones que la de los pacientes con menos de 65 años, lo que conlleva una mayor estancia hospitalaria.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

El cuadro clínico y la exploración física son orientativos. Los métodos empleados, tanto para el diagnóstico clínico como para el etiológico, son los siguientes:

Radiología

La radiografía de tórax es preceptiva para la confirmación de la sospecha clínica de neumonía, aunque a menudo es difícil de realizar en condiciones óptimas por las propias condiciones basales del paciente anciano. La placa de tórax informa de la localización del infiltrado, de su extensión y detecta potenciales complicaciones como una cavitación o la presencia de derrame pleural. Del mismo modo nos puede dar información sobre desordenes pulmonares preexistentes como EPOC, secuelas de tuberculosis, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias o posible carcinoma pulmonar.

No obstante, al realizar la placa de tórax hay que tener en cuenta que, en el anciano, una importante depleción de volumen o deshidratación (estado nada infrecuente en estos pacientes), puede hacer que, inicialmente la placa de tórax sea normal y aparecer los infiltrados después de una correcta rehidratación. La desaparición de los infiltrados después de un tratamiento adecuado puede tardar varias semanas o incluso meses.

Datos de laboratorio

La aparición de leucocitosis con desviación izquierda se observa con menos frecuencia en el paciente anciano que en el adulto joven, siendo así menos sensible a la detección de la infección neumónica[12,18]. Los incrementos en el recuento de leucocitos con altos porcentajes de cayados y linfopenia, han sido descritos como factores pronósticos adversos. Otras alteraciones analíticas no son significativas.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 151

En un estudio reciente se ha determinado que la proteína C reactiva (PCR), aunque no específica para la infección bacteriana, es sumamente sensible para detectar una neumonía: un valor de PCR normal prácticamente excluye la neumonía, aun en los mismos ancianos[34]. Una elevación persistente de la concentración de PCR con tratamiento antibiótico es un factor pronóstico adverso y sugiere una inadecuada cobertura antibiótica, la presencia de derrame pleural o de empiema[35,36].

Entre los hallazgos en la bioquímica sanguínea se pueden encontrar con frecuencia, hiponatremia, elevación de las transaminasas (ALT y AST), no siendo específicos ni traducen factores pronósticos adversos. Por el contrario la disminución de la albúmina sérica y el fallo renal, han sido asociados con un incremento de la mortalidad.

Diagnóstico microbiológico

La tinción y cultivo de esputo constituye la técnica más interesante en la evaluación inicial de la NAC especialmente en aquellos pacientes sin comorbilidad ni invalidez previa. Si la tinción de Gram de un esputo válido muestra una única flora o una flora predominante, puede orientar inicialmente el tratamiento antibiótico empírico.

Otros métodos de diagnóstico microbiológicos (hemocultivos, fibrobroncoscopia con sus diferentes técnicas y estudios serológicos) son similares a los descritos para los pacientes adultos de menos de 65 años.

TRATAMIENTO

Debe instaurarse lo más precozmente posible, de esta forma disminuye sensiblemente el elevado porcentaje de mortalidad de estos pacientes. El tratamiento requerirá, casi siempre, ingreso hospitalario al ser considerados pacientes de alto riesgo. Sin embargo, en algunas circunstancias (ausencia de comorbilidad, buena situación general, soporte familiar, etc.) sería posible un tratamiento ambulatorio.

En la elección del antibiótico a emplear debe considerarse la farmacocinética de éste, ya que se debe evitar la frecuente aparición de efectos secundarios y complicaciones en la población anciana con NAC. Especial cuidado en la elección antibiótica, merecen los fármacos nefrotóxicos que requieren monitorizar los niveles séricos y los parámetros de función renal.

Los regímenes antibióticos de estos pacientes son similares a los dirigidos a otros grupos de edad. En ambos el enfoque terapéutico inicial deberá hacerse siempre sobre bases empíricas[37], incluyendo uno o más antimicrobianos activos frente a los gérmenes habitualmente implicados en la NAC grave. La etiología más probable y la prevalencia de los microorganismos más frecuentes en el área son otros de los parámetros a tener en cuenta.

Además del tratamiento específico, deben corregirse los trastornos metabólicos, la malnutrición, el dolor, etc. Es necesario actuar con precaución cuando se administran líquidos y electrólitos i.v. (aumentan la carga osmótica) y tener en cuenta el riesgo de diarrea relacionada con los antibióticos en los ancianos; las interacciones con otros fármacos empleados con frecuencia en los ancianos (warfarina) también hay que contemplarlas así como evitar los sedantes, que deprimen la respiración y la tos. La fisioterapia respiratoria y la movilización del enfermo son medidas muy importantes. Los antitusígenos deben evitarse. Una vez instaurado el tratamiento antimicrobiano hay que hacer una reevaluación clínica a las 24-48 horas.

Criterios de ingreso hospitalario y valoración de la gravedad: escalas pronósticas en la NAC

Aunque la edad es, por sí sola (en la mayoría de las guías de manejo de la NAC), el primer criterio de ingreso hospitalario, la valoración inicial de la gravedad mediante factores pronósticos se realiza para tomar la decisión de dónde se atiende al paciente (ambulatorio, hospital, UCI, etc.) así como para la decisión del tratamiento antibiótico empírico [50].

Estudios realizados en los últimos años han establecido escalas pronósticas que permiten

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 152

estimar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC. Con ello se persigue alcanzar 2 aspectos fundamentales en el manejo de esta patología; por un lado, se identifican los pacientes con bajo riesgo de muerte, que pueden tratarse ambulatoriamente y, por otro lado se reconocen aquellos pacientes con elevado riesgo de muerte, que son los que deben ingresar en el hospital. Dichas escalas se han demostrado más sensibles en los casos de NAC en el anciano.

De estas escalas, últimamente ha ganado popularidad la denominada escala de riesgo de Fine[41,42], que permite su aplicación en el momento del diagnóstico de la neumonía y que también ha sido desarrollada con mayor amplitud en esta monografía. Esta escala clasifica de forma muy precisa la probabilidad de muerte, sobre todo en personas mayores de 65 años, aunque su valor predictivo de ingreso hospitalario es menor. Desafortunadamente, su utilización en el servicio de urgencias es complicada y poco práctica, pues requiere de la cuantificación de 20 variables analíticas. El valor predictivo positivo de esta escala (PSI) para valorar la hospitalización inadecuada, es bajo ya que no detecta bien la gravedad de las enfermedades asociadas o de las circunstancias sociales en la NAC no grave.

Más recientemente, la sociedad británica del tórax (BTS) ha obtenido, y posteriormente se ha validado, una escala pronóstica más sencilla y que utiliza solamente 5 variables: confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad mayor de 65 años (CURB 65), con la cual es posible identificar la probabilidad de mortalidad de forma más fácil y segura, con la ventaja de que de no disponer del valor de la urea, la fórmula también funciona[43,44].

No obstante todo lo dicho, en la decisión de ingreso hospitalario debe prevalecer el juicio clínico y la individualización ante cada paciente[50]. La clase III y IV en la escala de Fine, la descompensación de la comorbilidad acompañante y cualquiera de los criterios expuestos en la guías habituales, bastan para la decisión de ingreso en un paciente anciano con NAC. Del mismo modo, valorar las circunstancias sociales, el abuso de alcohol o los trastornos psiquiátricos (frecuentes en esta población) que dificulten la adherencia al tratamiento. En último término, ha de tenerse también en cuenta las recomendaciones habituales de ingreso en UCI, de estos pacientes.

En cualquier caso, la antibioterapia ha de iniciarse precozmente (< 4 horas), lo que reduce tanto la mortalidad como la estancia hospitalaria[38-40]. Es probable que la información que permita reducir la mortalidad del paciente (además del inicio precoz) sea la calidad de la atención recibida y la aplicación de las normativas de manejo de la NAC publicadas por las sociedades científicas; todos estos parámetros se han correlacionado con una menor probabilidad de muerte[45,46].

Tratamiento antibiótico de la NAC del anciano

Últimamente este tratamiento ha cambiado ante la emergencia que supone la aparición de resistencias antibióticas por parte de algunos patógenos habituales, particularmente el *S. pneumoniae*, que es el germen al que debe dirigirse el tratamiento antibiótico, tanto en los pacientes tratados ambulatoriamente como a los ingresados en el hospital, por ser el más frecuente. En nuestro país la resistencia más importante de este germen es a la penicilina y otros betalactámicos, que se mantienen entre el 35 y 50%, siendo la resistencia a los macrólidos también importante entre el 25 y 40%[47-49], teniendo en cuenta que estos antibióticos son la alternativa a los betalactámicos en el tratamiento de la NAC. Este fenómeno, con diferencias regionales, afecta a toda España aunque, afortunadamente, la gran mayoría de las cepas de este germen, presentan resistencias de grado intermedio, con una CMI de 1-2 mg/L, con lo que es posible tratar con seguridad estos neumococos simplemente incrementando la dosis de antibiótico. Finalmente, el porcentaje de *Haemophilus influenzae* productores de beta-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 153

lactamasas es ya grande, por lo que se desaconseja el empleo de la ampicilina o la amoxicilina cuando se sospeche la presencia de este germen.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) en su última normativa[50], elaborada el pasado año ha establecido las siguientes pautas de tratamiento empírico inicial, de la NAC, asignando a los pacientes a cada uno de los tres grupos de gravedad, expuestos en otro capítulo, y según niveles de evidencia (Tabla 5).

En los pacientes sin criterios de gravedad y por tanto con tratamiento domiciliario (casi ningún paciente anciano con NAC se encuentra en este grupo) el tratamiento debe dirigirse sobre todo hacia el neumococo y dadas las resistencias referidas se recomienda la telitromicina v.o. (800 mg/día) o alguna de las nuevas fluorquinolonas, levofloxacino (500 mg/día v.o.) o moxifloxacino (400 mg/día). Otra alternativa es la amoxicilina, 1 g/8 h v.o. junto a un macrólido, azitromicina, v.o. 500 mg/día o claritromicina oral, 500 mg/12 h.

Los pacientes con factores de riesgo para etiología no habitual, el tratamiento se hace en sala de hospitalización convencional. El *S. Pneumoniae* sigue siendo el patógeno causal más frecuente con alta probabilidad de neumococos resistentes o BGN entéricos. Los patógenos atípicos, incluida *Legionella* sp, pueden estar implicados en aproximadamente el 20% de las neumonías con etiología definida. El tratamiento empírico al ingreso puede incluir una cefalosporina de 3ª generación i.v. (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxixilina-clavulánico i.v. asociados a un macrólido i.v. Como alternativa a este tratamiento combinado puede ser una quinolona antineumocócica, inicialmente i.v. (levofloxacino) cada 12 o 24 horas, al menos las primeras 24 horas[51-53]. Su uso es un factor predictivo de menor fallo terapéutico (nivel de evidencia II).

Por último, en los pacientes muy graves (Fine 4 y 5) se deben cubrir, además del neumococo, *L. pneumophila*, BGN, gérmenes atípicos y, en situaciones específicas, *P. aeruginosa* y anaerobios. Alguno de estos pacientes puede tener criterios para su ingreso en UCI. Se iniciará tratamiento con una cefalosporina de 3ª generación a dosis altas, siempre asociada a un macrólido o a una nueva quinolona antineumocócica (levofloxacino).

Existen dos situaciones en que es necesario modificar las pautas recomendadas. Una de ellas es cuando hay sospecha de infección por anaerobios o una aspiración. En este caso se iniciaría el tratamiento con amoxicilina-clavulánico a dosis elevadas en monoterapia durante 14 días o, si hay cavitación, hasta la resolución radiológica.

La otra situación que precisa modificación de la terapéutica antibiótica es cuando existe sospecha de padecer una infección por *Pseudomona aeruginosa* (presencia de bronquiectasias, terapia corticoidea prolongada, tratamiento antibiótico previo, malnutrición, etc.). Se debe emplear terapia combinada antipseudomónica y, además, cobertura frente a neumococo resistente y *L. pneumophila*. Para ello emplearemos una cefalosporina de 4ª generación, cefepima i.v. (1-2 g/12 h), piperacilina-tazobactam i.v. (4.000/500 mg/8 h), imipenem o meropenem intravenoso (0,5-1 g/6-8 horas) asociado a una fluoroquinolona intravenosa: ciprofloxacino, 400 mg cada 8 horas, o bien levofloxacino, 500 mg cada 12 horas. Otra alternativa podría ser la combinación de un betalactámico más un aminoglucósido (preferiblemente, tobramicina o amikacina).

Otras medidas terapéuticas

Los ancianos pueden llegar a la deshidratación con facilidad, debido a su poca movilidad, menor reflejo de la sed, presencia de fiebre, etc. La hidratación es una medida fundamental en estos pacientes; la reposición de líquidos puede ser oral o intravenosa, con precaución de no precipitar la aparición de insuficiencia cardiaca.

La oxigenoterapia está indicada en pacientes hipoxémicos, con una PaO_2 en la gasometría arterial menor de 60 mmHg.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 154

TABLA 5. **Tratamiento antibiótico empírico en la NAC**

Grupo 1		
Telitromicina: 7-10 días		
Levofloxacino o moxifloxacino (si antibioterapia previa): 7-10 días		
Grupo 2		
Antibiótico		*Dosis*
Cefalosporinas de 3ª generación		
Cefotaxima o ceftriaxona o		1-2 g/6 h o 1-2 g/24 h
Amoxicilina-clavulánico	i.v.	2000/200 mg/8 h
+		
Macrólido *(azitromicina o claritromicina)*	i.v.	500 mg/24 h o 500 mg/12 h
Alternativa: levofloxacino en monoterapia	i.v.	500 mg/12-24 h
Duración del tratamiento 10-14 días		
Grupo 3		
Cefalosporina no antipseudomónica a dosis altas:		
Ceftriaxona o cefotaxima	i.v.	2 g/24 h o 2 g/6-8 h
+		
Macrólido *(azitromicina o claritromicina)* o	i.v.	500 mg/24 h o 500 mg/12 h
Levofloxacino en monoterapia	i.v.	500 mg/día
Duración del tratamiento, 10 a 14 días		
Sospecha de aspiración		
Amoxicilina-clavulánico	i.v.	2000/200 mg/8 h –14 d
Alternativa:		
Ertapenem (monoterapia) o	i.v.	1.000 mg/24 h
Clindamicina + cefalosporina de 3ª generación	i.v.	600 mg/8 h
En caso de cavitación hay que mantener el tratamiento hasta la resolución radiográfica.		
Sospecha de P. aeruginosa		
Piperacilina-tazobactam o *cefepima* o carbapenem *(imipenem o meropenem)* i.v.		
+		
Ciprofloxacino (400 mg/8 h) i.v o *levofloxacino* o bien		
+		
Aminoglucósido: *tobramicina* iv (6 mg/kg/24 h) o *amikacina* iv (15 mg/kg/24 h)		

El uso de fluidificantes y la fisioterapia respiratoria para facilitar la movilización de secreciones y permeabilizar la vía aérea, puede estar indicado en estos pacientes.

Estimular la actividad física, acorde a sus posibilidades; es importante para la prevención del tromboembolismo; en los pacientes encamados es conveniente utilizar las HBPM de forma profiláctica.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Pasadas 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico, debe valorarse la respuesta clínica obtenida. Si la mejoría se produce,

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 155

es importante acelerar el paso del tratamiento intravenoso a la vía oral (terapia secuencial), para reducir la estancia hospitalaria y el coste económico. La resolución radiológica es más lenta en estos pacientes ancianos.

Si la mejoría no se produce (pacientes no respondedores), es obligado descartar complicaciones locales o a distancia, abscesos, obstrucción bronquial, enfermedad no infecciosa, incumplimiento del tratamiento o patógenos no habituales o resistentes a los antibióticos prescritos. En este caso es obligada la realización de otros procedimientos diagnósticos y reevaluar nuevamente al paciente [54].

PREVENCIÓN DE LA NAC EN EL ANCIANO

La elevada morbimortalidad de la NAC en el anciano, apoyan y estimulan la necesidad de plantear estrategias preventivas de la enfermedad y hacen especialmente atractiva la conveniencia de utilizar vacunas, por su potencial impacto en la reducción de las infecciones pulmonares en general y de la NAC en particular y de sus consecuencias sanitarias y sociolaborales[9]. En la actualidad, las dos vacunas recomendables en este sentido son la antigripal y la antineumocócica.

Vacuna antigripal

La vacuna antigripal ha demostrado su eficacia, con un 70 a 80% de reducción de complicaciones de la gripe, como es el caso de la neumonía asociada. La gripe afecta, en España, al 40-50% de las personas mayores de 65 años, por lo que este grupo etario es la población diana de esta vacuna anualmente.

La vacuna antigripal ha demostrado ser efectiva para prevenir o atenuar la enfermedad vírica en ancianos[55] hasta en el 90% de los casos, aunque en paciente con enfermedades crónicas debilitantes, la eficacia es menor, pero puede atenuar la enfermedad producida por el virus influenza, provocando menos infecciones respiratorias distales y disminuyendo la morbi-mortalidad asociada a la infección gripal.

Vacuna antineumocócica

Existe cierta polémica en lo que se refiere a la vacuna antineumocócica.

Es efectiva para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva causada por los 23 serotipos de los polisacáridos capsulares del neumococo, que son los causantes de las infecciones neumocócicas. En pacientes inmunocompetentes mayores de 65 años, su efectividad es del 75% pero, en pacientes inmunodeprimidos, es menos efectiva. Está indicada en personas mayores de 65 años y la revacunación no es aconsejable (salvo en inmunodeprimidos). En mayores de 65 años que recibieron la vacuna antes de esa edad sí se aconseja una revacunación a los 5 años[56-58].

Reflexión final. En los ancianos, la neumonía puede llegar a ser el evento terminal en el curso de las enfermedades coexistentes (diabetes, EPOC, ICC, neoplasias, demencia, etc.). Las complicaciones de la NAC (distrés respiratorio, empiema, *shok* séptico) son más frecuentes en los ancianos con otras enfermedades simultáneas. En ocasiones, las medidas para aliviar el sufrimiento pueden ser consideradas como una parte fundamental de la terapia y más apropiadas que los antibióticos. La voluntad del paciente, expresada mediante instrucciones previas, puede ayudar al médico a tomar decisiones sobre las posibles medidas de reanimación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manresa F. La Neumonía en la edad muy avanzada. En: Actualización Terapéutica. Ed. JL Viejo Bañuelos. Burgos, 2003. p. 111-21.
2. Marrie TJ. Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. Clin Infec Dis 2000; 31: 1066-78.
3. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: clinical and nutritional aspects. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(6): 1908-14
4. Meeker DP, Longworth DL. Community-acquired pneumonia: an update. Cleve Clin J Med 1996; 63(1): 16-30.
5. Finch RG, Woodhead MA. Practical considerations and guidelines for the management of

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 156

community-acquired pneumonia. Drugs 1998; 55(1): 31-45.

6. Fine MJ, Chowdhry T, Ketema A. Outpatient management of community-acquired pneumonia. Hosp Pract (Off Ed) 1998; 33(6): 123-33.
7. Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines--an international comparison: a view from Europe. Chest 1998; 113(3 Suppl): 183-7S.
8. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, treatment. Infect Dis Clin North Am 1998; 12(3): 723-40.
9. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin Infect Dis 1998; 26(4): 811-38.
10. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia still old man's friend. Arch Intern Med 2003; 163: 317-23.
11. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patient with community-acquired pneumonia. N Eng J Med 1999; 336: 243-50.
12. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-Acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. Eur Respir J 2003; 21: 294-302.
13. Torres A, El-Ebiary M, Riquelme R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Semin Respir Infec 1999; 14: 173-83.
14. Rello J, Rodríguez R, Jubert P, et al. Severe community-acquired pneumonia in the elderly. Epidemiology and prognosis. Clin Infec Dis 1996; 23: 723-8.
15. Granton JT, Crossman RF. Community-acquired pneumonia in the elderly patient. Clin Chest Med 1993; 14: 537-53.
16. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 1991; 115: 428-36.
17. Clemente MG, Budiño TG, Seco GA, et al. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano. Factores pronósticos. Arch Bronconeumol 2002; 38: 67-71.
18. Lim Ws, MacFarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community-acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged > 75 years. Eur Respir J 2001; 17: 200-5.
19. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: Impact of age, comorbility and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 397-405.
20. Álvarez-Sala JL. Neumonías agudas bacterianas en el anciano. En: Patología Respiratoria en Geriatría. Ed. Aran-JM Ribera Casado. Madrid, 1986. p. 55-62.
21. Woods DE. Bacterial colonization of the respiratory tract: clinical significance. En: Respiratory infections: diagnosis and management. 3d ed. Ed. JE Pennington. Nueva York: Raven Press, 1994. p. 35-41.
22. Reynolds HY. Normal and defective respiratory host defenses. En: Respiratory infections: diagnosis and management. 3d ed. Ed. JE Pennington. Nueva York: Raven Press, 1994; 1-34.
23. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. Arch Intern Med 1986; 146: 2179-85.
24. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1450-5.
25. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, aetiology, management and prevention. Am J Med 1998; 105: 319-30.
26. Lim WS, MacFarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. Eur Respir J 2001; 18: 362-8.
27. Woodhead M. Pneumonia in the elderly. J Antimicrob Chemother 1994; 34 (Suppl 34): 85-92.
28. Schafer H, Ewig S. Pneumonia in the elderly what makes the diference? Wien Klin Woch 2000; 112: 566-75.
29. Whitson B, Campbell GD. Community-acquired pneumonia: new out patient guidelines on age, severity of illness. Geriatrics 1994; 49: 24-36.
30. Raju L, Khan F. Pneumonia in the elderly: a review. Geriatrics 1988; 43: 51-62.
31. Niederman MS, Fein AM. Pneumonia in the elderly. Clin Geriatr Med 1986; 2: 241-68.
32. Llorente JL, Zalacain R, Gaztelurrutia M, et al. Características clínicas y etiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en ancianos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12: 21-5.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 157

33. Mtelay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997; 157: 1453-9.
34. Hedlund J, Hansson L. Procalcitonin and C reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with aetiology and prognosis. Infection 2000; 28: 68-73.
35. Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, et al. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. Arch Intern Med 2001; 161: 2709-13.
36. Smith TH, Lipworth B, Care I, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. Chest 1995; 108: 1288-91.
37. Frias J, Gomis M, Prieto J, et al. Tratamiento antibiótico empírico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Rev Esp Quimioter 1998; 11: 255-61.
38. 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; 37: 1405-33.
39. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004; 164: 637-44.
40. Battleman DS, Callahan M, Thaler HR. Rapid antibiotic delivery and appropiate 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: 682-8.
41. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA 1996; 275: 134-41.
42. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336(4): 243-50.
43. British Thoracic Society: guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 (Suppl 4): 1-64.
44. Lim WS, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58: 377-82.
45. Menéndez R. NAC. ¿Cuáles son los factores pronósticos que más importan? Rev Patol Respir 2004; 7 (Suppl 1): 36.
46. Menéndez R, Torres A, Neumofail Group. Risk factors for early and late treatment failure in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: A560.
47. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 2004; 38: 787-798.
48. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community trough drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1835-1842.
49. Aspa J, Zalacain R, de Celis R, et al. S. pneumoniae community-acquired pneumonia (SP-CAP). Antibiotic susceptibility in Spain. Eur Respir J 2000; 16 (suppl 31): 513S.
50. Grupo de estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005; 41 (5): 272-89.
51. Fogarty C, Siami G, Kohler R. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 1):16-23.
52. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al. Estudio observacional sobre el uso de levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:220-226.
53. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1746-54.
54. 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: 154-160.

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 158

55. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly person living in the community. N Engl J Med 1994; 331: 778-84.

56. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46(RR-8):1-24

57. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, et al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. Eur Respir J 2004, 23: 363-368.

58. Janssens JP. Pneumonia in the elderly (geriatric) population. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 226-230.

NEUMONÍA EN EL INMUNODEPRIMIDO

Bárbara Steen

RESUMEN

Los pacientes inmunodeprimidos presentan con mucha frecuencia, infiltrados pulmonares, siendo la etiología infecciosa la más habitual. Teniendo en cuenta que el número de pacientes inmunodeprimidos cada vez es mayor (cada vez son más los pacientes sometidos a trasplante, la incidencia de pacientes neoplásicos aumenta), nos haremos una idea de la magnitud del problema. Es importante hacer una correcta aproximación diagnóstica teniendo en cuenta el tipo de inmunosupresión subyacente, el tipo de infiltrado radiológico, el tipo de cuadro clínico y el momento en que se produce la neumonía. La historia clínica, la exploración física, las técnicas no invasivas como el análisis de esputo o las técnicas serológicas, y en muchos casos, técnicas invasivas como la broncoscopia, nos ayudarán a determinar el agente etiológico más probable y así instaurar el tratamiento más adecuado. Existen numerosos algoritmos para el manejo de estos pacientes, resaltando todos ellos la necesidad de realizar un diagnóstico etiológico precoz ya que la morbimortalidad de estos cuadros es muy elevada, y para evitar el uso de fármacos innecesarios y potencialmente tóxicos. En cualquier caso, es importante realizar un abordaje sistémico e individualizado de cada caso, para así determinar la estrategia de actuación más adecuada para cada paciente.

INTRODUCCIÓN

El número de pacientes inmunodeprimidos ha aumentado de forma considerable en los últimos años. En este grupo de pacientes los trastornos respiratorios son muy frecuentes, bien en relación con su inmunodefeciencia propiamente dicha, bien como primera manifestación de la misma, y la mortalidad es muy elevada. Aproximadamente el 75% de dichos trastornos son de etiología infecciosa siendo los agentes causales muy variados. El cuadro clínico con el que cursan es inespecífico y muy similar en todas las etiologías y se ha denominado síndrome de neumonitis febril, caracterizado por la presencia de fiebre, tos, disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares[1-3].

Para hacernos una idea de la magnitud del problema, basta señalar que en España y según datos de la Organización Nacional de Trasplantes[4] se realizaron 4.167 trasplantes de médula ósea en 2003; en el año 2004 se hicieron 1.040 trasplantes hepáticos, 2.186 renales, 294 cardiacos, 7 cardiopulmonares y 102 bipulmonares; en los Estados Unidos en 2002 se realizaron 5.326 trasplantes hepáticos, 14.732 renales, 2.154 cardiacos, 33 cardiopulmonares y 1.042 bipulmonares. Por otra parte y según datos de Sociedad Americana del Cáncer, se estima que en 2005 se diagnosticarán en EE.UU. 1.372.910 nuevos casos de cáncer destacando en los hombres el de pulmón, el de próstata y el colorrectal, y en las mujeres el de mama y el colorrectal[5].

Por todo lo anterior, es muy importante realizar un acercamiento racional al problema, identificando claramente qué pacientes se incluyen dentro del grupo de inmunodeprimidos, cuáles son las causas que con más frecuencia ocasionan infiltrados pulmonares en estos pacientes, cuáles los agentes microbiológicos más frecuentes en aquellos casos de etiología infecciosa, para, posteriormente, rea-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 160

lizar una adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica. En este capítulo nos centraremos sobre todo, dada la mayor frecuencia, en la etiología infecciosa de los infiltrados pulmonares en inmunodeprimidos.

PATOGENIA

Consideramos pacientes inmunodeprimidos aquellos que presentan un déficit cuantitativo o cualitativo de los mecanismos inmunitarios; dicho déficit puede ser congénito o adquirido. Los defectos fundamentales de las defensas del huésped se pueden dividir en cuatro grupos: a) alteración de la inmunidad humeral con disminución en la producción de anticuerpos; b) alteración de la inmunidad celular; c) disminución del número de granulocitos funcionantes; y d) alteraciones en el complemento. Además, hay que tener en cuenta las posibles ulceraciones y/u obstrucciones orales y/o traqueobronquiales derivadas del tratamiento citostático y que pueden ocasionar en sí mismas una disminución del sistema defensivo del organismo. Los déficits congénitos suelen ser "puros", mientras que en los adquiridos se produce una sumación de defectos (por ejemplo, en un paciente con linfoma se objetivaría un déficit de la producción de anticuerpos por la propia enfermedad asociado a disminución de los granulocitos funcionantes derivada del tratamiento quimioterápico)[1-3].

De acuerdo con lo anterior, son pacientes inmunodeprimidos los siguientes[1-3,6]:

1. Pacientes con neutropenia (con menos de 500 neutrófilos por mm^3 circulantes).
2. Pacientes con linfoma o leucemia.
3. Pacientes con otras neoplasias sometidos a tratamientos inmunosupresores.
4. Pacientes sometidos a trasplante de órganos y su correspondiente terapia inmunosupresora.
5. Pacientes con tratamientos inmunosupresores por cualquier causa, incluidos corticoides a altas dosis.
6. Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
7. Pacientes con inmunodeficiencias congénitas.

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado anteriormente, la etiología de los infiltrados pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos es variada, siendo la infecciosa la más frecuente y a ella nos dedicaremos ampliamente en este capítulo; así, en la serie prospectiva de 200 pacientes inmunodeprimidos VIH negativos con infiltrados publicada por Rano et al. en 2001[7], se identificó agente infeccioso en tres cuartas partes de los casos. Sin embargo, aunque la etiología infecciosa es la más frecuente, no hay que olvidar la etiología no infecciosa, cuyo diagnóstico diferencial incluye el edema pulmonar, el embolismo pulmonar, la neumonitis por drogas, la neumonitis por radiación, la diseminación de la neoplasia de base (linfangitis, metástasis), la neoplasia asociada (Kaposi, etc.), la reacción por leucoaglutininas, la neumonitis intersticial inespecífica y la hemorragia pulmonar entre otras[1-3,6].

En lo que respecta a la etiología infecciosa, el espectro de microorganismos que pueden causar infiltrados pulmonares en los pacientes inmunodeprimidos es muy amplio, por lo que es muy importante intentar identificar el agente causal para realizar una adecuada orientación terapéutica. Para ello tenemos que tener en cuenta los siguientes parámetros:

1. El tipo de inmunodepresión que padece el paciente (Tabla 1).
2. La presentación clínica o rapidez con que se desarrolla el cuadro respiratorio, que puede ser aguda (el proceso se presenta en menos de 5 días), subaguda (entre 5 y 15 días) o crónica/insidiosa (más de 15 días) (Tabla 2).
3. El momento en que se produce el trastorno respiratorio, dato importante sobre todo en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o de médula ósea, en los que, teniendo en cuenta las distintas actuaciones que se realizan sobre el paciente (intervención propiamente dicho, inicio de tratamiento inmunosupresor, recuperación medular, etc.) se pue-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 161

TABLA 1. **Agentes etiológicos según el tipo de inmunosupresión**

Tipo de defecto en las defensas del huesped	*Enfermedades más comunes*	*Agentes etiológicos*
Disminución en la producción de anticuerpos	Hipoglobulinemias congénitas y adquiridas Leucemia linfática crónica Mieloma múltiple Linfoma de células B SIDA	*S. pneumoniae* *H. influenzae* tipo B
Depresión de la inmunidad celular	Linfoma SIDA Trasplantes Terapia corticoide prolongada	Micobacterias *Nocardia* Hongos Virus (herpes) PCJ Toxoplasma *S. stercolaris*
Disminución en el número de granulocitos funcionantes	Procesos mieloproliferativos Quimioterapia citotóxica Defectos congénitos	Flora bacteriana oral *S. auerus* Enterobacterias *P. aeruginosa* *Acinetobacter* *Aspergillus*
Defectos en el complemento	Defectos congénitos y adquiridos Vasculitis con disminución del complemento	*S. pneumoniae* *H. influenzae* tipo B

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumonia*e. *H. influenzae: Haemophilus influenzae*. PCJ: *Pneumocytis Jiroveci. S. stercolaris: Strongyloides stercolaris. P. aeruginosa: Pseudomona aeruginosa. S. aureus: Staphylococcus aureus.*

den establecer calendarios de complicaciones infecciosas pulmonares (Tabla 3).

4. El tipo de infiltrado radiológico: distinguimos tres patrones radiológicos básicos, el difuso (afectación bilateral, multilobar, uniforme que varía desde reticulonodular en su inicio hacia franca consolidación), focal (consolidación parenquimatosa con o sin broncograma) y nodular o cavitado (Tabla 4).

Los patógenos que con más frecuencia ocasionan infecciones pulmonares en los inmunodeprimidos los podemos dividir en los siguientes grupos: bacterias, hongos, *Pneumocystis jiroveci*, virus, micobacterias y parásitos.

Bacterias

Las bacterias son causa frecuente de neumonía en pacientes inmunocomprometidos, tanto VIH negativos como VIH positivos, aunque más en este último grupo, sobre todo si la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 200 por

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 162

TABLA 2. **Agentes etiológicos según la presentación clínica**

Velocidad de desarrollo de la infección	*Aguda*	*Subaguda*	*Crónica*
Germen	PCJ Bacterias (Especialmente Gramnegativos) CMV *Aspergillus*	CMV Hongos *(Aspergillus Mucor)* Criptococo PCJ	Nocardia Critococo *M. Tuberculosis* PCJ

PCJ: *Pneumocytis Jiroveci*; CMV. Citomegalovirus; *M. Tuberculosis: Mycobacterium Tuberculosis*

TABLA 3. **Agentes etiológicos en pacientes sometidos a trasplante renal en relación con el tiempo postrasplante**

Tiempo	*Primer mes*	*Entre 1 y 6 meses*	*Más de 6 meses*
Germen causal	Bacterias (bacilos Gramnegativos, *S. aureus*, *Legionella*)	Hongos (*Aspergillus*, *Candida*, Mucor)	Bacterias (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, bacilos Gramnegativos, *Legionella*
	Aspergillus	PCJ	
		Micobacterias	
		Virus (CMV, herpes simple)	
		Nocardia	
		Legionella	

S. aureus: Staphylococcus aureus; PCJ: Pneumocytis Jiroveci, CMV. Citomegalovirus*; S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae; H. influenzae: Haemophilus influenzae.*

mm[3(8,9)]. En los pacientes VIH negativos las bacterias ocasionan infiltrados pulmonares en las primeras fases del compromiso inmunitario, siendo los factores predisponentes en el grupo de los pacientes trasplantados (tanto de órgano sólido como de médula ósea) la bacteriemia, las alteraciones de la actividad mucociliar del árbol traqueobronquial, la aspiración y la intubación orotraqueal. Los bacilos Gramnegativos como los del género *Klebsiella* sp, *Pseudomona* sp y *Serratia* sp son los más habituales en estos pacientes, al igual que en aquellos inmunodeprimidos de otra etiología (especialmente neutropénicos) que desarrollan los infiltrados pulmonares en ámbito hospitalario. En aquellos pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, las bacterias más frecuentes son el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influnzae* tipo B y el *Staphilococcus aureus*. Por otra parte, algunos gérmenes clásicamente considerados como "atípicos" como la *Legionella pneumophila* o la *Legionella micdadei*, también son causa de neumonía en estos pacientes, siendo de especial relevancia y gravedad las microepidemias de ámbito hospitalario. Bacterias menos comunes son el *Corynebacterium equi*, raro en inmunocompetentes, que puede ocasionar neumonía de curso subagudo en

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 163

TABLA 4. **Agentes etiológicos según el tipo de infiltrado radiológico**

Tipo de infiltrado	*Difuso*	*Focal*	*Nodular o cavitado*
– Etiología infecciosa			
Común	PCJ CMV	Bacterias (incluida *Nocardia*) Criptococo *Aspergillus* *Mucor*	Criptococo *Nocardia* Abscesos bacterianos *Aspergillus*
Raro	Criptococo *Aspergillus* Candida	*M tuberculosis* Virus *Legionella*	*Legionella* Émbolos sépticos
– Etiología no infecciosa			
Común	Edema pulmonar NIP Drogas Linfangitis carcinomatosa	NIP	Neoplasias
Raro	Hemorragia Leucemia		

PCJ: *Pneumocytis Jiroveci*; CMV. Citomegalovirus; *M. Tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis*; NIP: Neumonitis intersticial inespecífica.

pacientes con linfoma o sometidos a trasplante de órgano sólido, y el *Bacillus cereus* que puede ocasionar bacteriemia y/o neumonía en pacientes con leucemia.

En pacientes VIH positivos los gérmenes más frecuentemente aislados son similares a los de los pacientes VIH negativos, es decir, *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y bacilos Gramnegativos, aunque también se han descrito casos de neumonía producidos por bacterias poco comunes como el *Rhodococcus equi* (bacteria intracelular, aerobia facultativa, habitante normal del suelo sobre todo de granjas o recintos con caballos) [10].

En ambos grupos de pacientes el cuadro clínico suele ser de curso agudo y en la radiografía nos encontramos con un infiltrado de tipo alveolar, de distribución lobar o segmentaria, que puede ser multifocal y con mayor tendencia a la cavitación que en pacientes inmunocompetentes.

Hongos

Las infecciones causadas por hongos en los pacientes inmunodeprimidos las podemos dividir en tres categorías[11]:

1. Infecciones oportunistas causadas por organismos que invaden primariamente el pulmón, como los hongos del género *Aspergillus* o el *Crytococcus neoformans*.

2. Infecciones oportunistas que llegan al pulmón por vía hematógena procedentes de otro sitio, o como organismos que sobreinfectan un pulmón previamente dañado por una infección vírica o bacteriana, como por ejemplo la *Candida* o el *Aspergillus*.

3. Micosis sistémicas secundarias a reactivación, en el contexto de la inmunosupresión, de infecciones adquiridas con anterioridad como el caso de la blastomicosis, la coccidiomicosis y la histoplasmosis.

La incidencia de las infecciones por hongos ha aumentado en los último años, siendo el género *Aspergillus* el agente etiológico más

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 164

común. El género *Aspergillus* (sobre todo las especies *A. fumigatus* y *A. flavum*) afecta fundamentalmente a pacientes VIH negativos, siendo muy raro en VIH positivos[12,13]; es la causa más común de neumonía fúngica en pacientes neutropénicos y en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (donde puede afectar hasta el 20% de los receptores de dicho trasplante), siendo menor la incidencia en receptores de trasplante de órgano sólido (entre el 1 y el 8% según Paterson y Sing[14]). Se adquiere por vía inhalatoria y el cuadro clínico consiste en fiebre elevada, tos, disnea y hemoptisis, siendo frecuente su debut tras infección bacteriana previa. Las manifestaciones radiológicas son variadas, desde normal al inicio a infiltrados múltiples alveolares o nodulares bilaterales que pueden cavitarse (ocasionando el "signo del halo" que con frecuencia se objetiva en la aspergilosis pulmonar invasiva). El diagnóstico, como en todas las infecciones por hongos, es la biopsia, aunque en los pacientes con alta sospecha de padecer una infección por *Aspergillus*, el hallazgo del hongo en el LBA o en 3 muestras repetidas de esputo en cantidad significativa puede ser suficiente para establecer el diagnóstico.

Otro género de hongos que puede causar neumonía en pacientes inmnunodeprimidos, sobre todo VIH negativos, es el género *Candida*, siendo la *Candida albicans* la especie más frecuente; son factores predisponentes la neutropenia, la alteración de la inmunidad celular, el uso de inmunosupresores, la diabetes mellitus y el uso de antibióticos de amplio espectro. La infección pulmonar aislada es poco frecuente, siendo habitualmente la neumonía una manifestación más de la infección diseminada, cursando con infiltrados alveolares focales o difusos[6,15].

El género Mucor es menos común, siendo la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica y el tratamiento esteroide los factores predisponentes. El cuadro clínico es agudo y en la radiografía se evidencia un infiltrado alveolar focal que entre el 15 y el 25% de los casos puede cavitarse.

En los pacientes VIH positivos el *Criptococcus neoformans* es el hongo que con más frecuencia ocasiona infiltrados pulmonares; suele producir una infección diseminada con afectación del sistema nervioso central originando una meningitis que es la manifestación más común: esto puede enmascarar la clínica respiratoria pero, hasta en un 40% de los casos, puede haber también afectación pulmonar, que cursa con opacidades reticulonodulares intersticiales o nódulos bien delimitados.

Pneumocystis jiroveci

Dada la importancia del *Pneumocystis jiroveci* (hasta ahora denominado *Pneumocystis carinii*) como agente etiológico en las neumonías de los pacientes inmunodeprimidos vamos a analizarlo en un apartado propio. Durante años se creyó que pertenecía al grupo de los parásitos protozoos pero recientes estudios lo colocan en el grupo de los hongos[16]. Aunque de forma clásica se ha asociado al *Pneumocystis jiroveci* (PCJ) con los pacientes VIH positivos, también se asila en pacientes VIH negativos. A diferencia de otros microorganismos que causan infección respiratoria, el PCJ únicamente se ve en pacientes inmunodeprimidos, siendo los factores predisponentes la inmunodeficiencia celular, la presencia de infección por VIH y/o CMV y el tratamiento con corticoides y/o ciclofosfamida. Aunque la incidencia de la neumonía por PCJ ha disminuido de forma espectacular desde principios de la década de los 90 coincidiendo con el mayor uso de la profilaxis primaria y secundaria y el tratamiento antirretroviral eficaz[17,18], se sigue diagnosticando en pacientes que no se sabe infectados por el VIH (clínica de debut) o que no hacen quimioprofilaxis[19], y sigue siendo la causa más frecuente de enfermedad respiratoria y es causante del 25% de muertes en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA)[20]. Por otra parte, se ha incrementado el número de casos en pacientes HIV negativos, probablemente debido al empleo de medicamentos que alteran la inmunidad celular y a que aún no está proto-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 165

colizado el empleo de la quimioprofilaxis en pacientes que, por ejemplo, consumen corticoides sistémicos durante tiempo prolongado; así, en un trabajo publicado por Yale y Limper en 1996[21] un 90% de los pacientes VIH negativos con PCJ habían sido tratados con esteroides en las 4 semanas previas al diagnóstico. Por otra parte se ha visto relación entre el desarrollo de neumonía por PCJ y la terapia con fludarabina en pacientes con leucemia linfática crónica[22].

La clínica de la neumonía por PCJ varía según el paciente sea VIH negativo o positivo: en el primer grupo de pacientes el cuadro es insidioso, con síntomas inespecíficos de 15 a 30 días de evolución, consistentes en tos, disnea, fiebre y afectación del estado general, mientras que en los VIH negativos el cuadro es agudo, agresivo y más severo, con disnea intensa, taquicardia, taquipnea, e hipoxemia severa. La mortalidad es más elevada en el grupo de pacientes VIH negativos que en el de VIH positivos, un 50% frente a un 10-20% según las series, siendo peor el pronóstico si se trata de una recidiva o fracasa el tratamiento inicial. Las manifestaciones radiológicas son similares en ambos casos y nos encontramos con una afectación difusa y bilateral, perihiliar, de predominio intersticial que puede evolucionar a alveolar, o bien pequeños infiltrados nodulares; hasta un 20% de los pacientes VIH positivos puede tener una radiografía normal al inicio del cuadro[23]. El diagnóstico se establece mediante la visualización de los quistes o trofozoitos del PCJ en muestras mediante tinciones como la metenamina, el azul de toluidina o el Giemsa, o con técnicas de inmunofluorescencia directa, siendo el LBA la muestra respiratoria en la que se obtiene mayor rentabilidad (≥ 95% en los pacientes VIH positivos, 80% en VIH negativos).

Virus

La mayoría de las infecciones pulmonares víricas en los pacientes inmunodeprimidos están causadas por virus del grupo herpes (citomegalovirus (CMV), virus herpes simple, virus varicela zóster, virus de Epstein-Barr) que en individuos inmunocompetentes suelen ocasionar infecciones asintomáticas; sin embargo, aunque menos frecuentes, los virus respiratorios más comunes como el respiratorio sincitial, el adenovirus o el influenza también pueden producir infecciones pulmonares adquiridas en la comunidad en inmunodeprimidos[24,25]. Las infecciones víricas pueden ser debidas a reactivación de procesos latentes como es el caso de los virus del grupo herpes, o a una nueva infección, más habitual en los virus respiratorios comunes.

Dentro de los virus del grupo herpes el CMV es el que con más frecuencia ocasiona neumonía en el paciente inmunocomprometido, sobre todo en el VIH negativo; este virus tiene una prevalencia entre el 50 y el 100% en la población adulta, lo que hace que sea más frecuente su reactivación. La incidencia de la neumonía por CMV varía según la enfermedad subyacente, pudiendo afectar entre el 5 y el 30% de los pacientes trasplantados (Goodrich[26] encuentra CMV en un 50% de pacientes sometidos a trasplante de médula, Sternberg et al.[27] identifican al CMV como agente etiológico del 25% de los casos de neumonía de su serie de paciente sometidos a trasplante renal, Torres et al.[28] en el 30% de su serie de pacientes sometidos a trasplante hepático), siendo menos frecuente en los que tienen alguna neoplasia hematológica, los tratados con inmunosupresores y los pacientes VIH positivos. En este último grupo es frecuente su asociación con otros gérmenes oportunistas como *Pneumocistis Jiroveci*, bacterias y hongos. La clínica es bastante inespecífica y desde el punto de vista radiológico se observa un infiltrado intersticial bilateral difuso, simétrico, y con mayor afectación de los lóbulos inferiores. El diagnóstico de certeza de enfermedad por CMV requiere la demostración de daño tisular con el característico efecto citopático originado por el virus con cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplasmáticos; pero dado que la obtención de muestras tisulares es muy

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 166

complicada en estos pacientes, se utilizan otros métodos diagnósticos, como la detección de antígeno de CMV en sangre o la demostración de cuerpos de inclusión intracelulares en el análisis citológico del LBA.

Los otros virus del grupo herpes causan con menor frecuencia neumonía en este tipo de pacientes, siendo el virus herpes simple el más representativo, ocasiona neumonía entre el 1 y el 10% de los pacientes con inmunodeficiencia celular, sobre todo aquellos sometidos a algún tipo de trasplante y que han sido sometidos a intubación endotraqueal prolongada. El cuadro clínico y radiológico es similar al causado por CMV.

Micobacterias

Las micobacterias que con más frecuencia producen infecciones respiratoria en los pacientes inmunodeprimidos son el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), el *Micobacterium avium-intracellulare* (MAI) y el *Mycobacterium kansasii* (MK). Pueden afectar a cualquier paciente inmunodeprimido, siendo mayor la incidencia en VIH positivos[29]; así, la incidencia de la infección por MT es de 200 a 500 veces mayor en pacientes VIH positivos que en inmunocompetentes, de tal manera que entre un 15 y un 50% de los pacientes VIH positivos tienen una enfermedad tuberculosa a lo largo de su vida, siendo esto mucho más llamativo en los países subdesarrollados como los de África Subsahariana dónde las medidas preventivas son escasas y poco efectivas, y en los que la asociación de VIH y enfermedad tuberculosa es muy frecuente. La clínica es insidiosa, muy similar a la del paciente inmunocompetente aunque solo un 50% de los pacientes tiene manifestación exclusivamente pulmonar, el resto presenta clínica pulmonar y extrapulmonar o exclusivamente extrapulmonar, afectando principalmente al sistema genitourinario, al sistema nervioso central, a la médula ósea y a los ganglios linfáticos[10]. Desde el punto de vista radiológico observamos infiltrados en lóbulos superiores, en algunos casos cavitados, siendo mayor el número de pacientes que presentan afectación difusa tipo miliar o reticulonodular afectando preferentemente a campos inferiores. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del MT en muestras respiratorias (rentabilidad de la tinción de auramina en esputos del 50-60%, que puede llegar a ser del 90% si se utilizan conjuntamente el broncoaspirado, el LBA y la biopsia transbronquial) o el hallazgo de granulomas necrotizantes en la biopsia transbronquial. El gran problema, al igual que en los pacientes inmunocompetentes, es la demora diagnóstica, aunque en la actualidad los medios líquidos han reducido de forma considerable el tiempo de espera.

Las micobacterias atípicas (especialmente MAI y MK) producen enfermedad respiratoria sobre todo a pacientes VIH positivos; son menos virulentos y suelen afectar a pacientes muy deteriorados, con alteración inmunitaria muy importante, habitualmente en fases finales de la enfermedad; hasta en un 70% de los casos de MAI los cuadros son diseminados. Tanto la clínica como las alteraciones radiológicas son similares a los del MT, y en cuando al diagnóstico los métodos empleados son similares aunque se necesitan varios cultivos positivos[30].

En los pacientes VIH negativos, la incidencia de infecciones por micobacterias varía según cuál sea la causa de la inmunosupresión: así, son raros los casos de tuberculosis en pacientes con leucemia aguda o trasplante de médula ósea, mientras que hasta un 15% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido la presentan, sobre todo en zonas en las que la tuberculosis es una infección endémica. El riesgo de tuberculosis es mayor en los pacientes sometidos a trasplante renal que en los sometidos a trasplante de corazón, pulmón, hígado o páncreas, apareciendo la enfermedad en una fase tardía (con una mediana de 9 meses postrasplante)[31].

Dentro de este apartado conviene mencionar las infecciones causadas por *Nocardia asterodies* en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes VIH positivos, pacien-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 167

tes con neoplasias hematológicos y pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, sobre todo de corazón; en todos ellos la mortalidad es muy elevada, hasta de un 80%.

Parásitos

Los parásitos que pueden ocasionar el síndrome de neumonitis febril en el paciente inmunocomprometido son:

Toxoplasma gondii

Aunque se ha estimado que aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada por *T. gondii*[32], el microorganismo se mantiene habitualmente en estado inactivo en el huésped normal. La infección pulmonar aparece como parte de una infección diseminada en pacientes con inmunosupresión severa, generalmente VIH positivos, siendo la manifestación a nivel del sistema nervioso central la más importante. La clínica respiratoria es inespecífica y la radiografía muestra un patrón reticulonodular fino o en vidrio esmerilado. El diagnóstico se estable al identificar el microorganismo en las muestras de LBA teñidas con metenamina de plata.

Strongyloides stercolaris

Muy poco frecuente, hay que sospechar neumonía por este helminto en aquellos pacientes inmunodeprimidos, generalmente VIH positivos, que presentan clínica respiratoria con infiltrados pulmonares hemorrágicos y síntomas gastrointestinales (enterocolitis). La parasitemia y la meningitis coexistentes son comunes y la mortalidad, a pesar del tratamiento, es muy elevada[33,34].

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Dada la enorme lista de causas que pueden ocasionar trastornos respiratorios a los pacientes inmundeprimidos recurrimos a una serie de herramientas que nos permiten circunscribir las posibilidades diagnósticas; además, es necesario realizar un diagnóstico etiológico con vistas a no utilizar drogas potencialmente tóxicas, minimizar el riesgo de sobreinfecciones y establecer un pronóstico. Para conseguir todo esto recurrimos a los datos de la historia clínica, la exploración física y a diferentes exploraciones complementarias.

Historia clínica y exploración física

Los síntomas más comunes que presentan estos pacientes son tos y disnea; muchos presentan también fiebre pero hay que tener en cuenta que fiebre no es sinónimo de infección ya que algunos casos de neumonitis por radiación, neumonitis por drogas, neumonitis inespecífica o neoplasia pueden tener fiebre por la misma naturaleza de la enfermedad o como parte de la respuesta inflamatoria; además la fiebre puede ser debida a patología infecciosa de otro foco distinto al respiratorio. Por otra parte, no hay que olvidar que en estos pacientes es aconsejable realizar una aproximación sistémica, con una adecuada anamnesis por órganos y aparatos, lo que nos permite reducir el diagnóstico diferencial y realizar una selección más racional de las pruebas diagnósticos y de las intervenciones terapéuticas.

En la anamnesis que realicemos hay que recabar datos sobre los antecedentes personales (reseñando tipo de inmunosupresión que padece y enfermedad asociada si se conocen) prestando especial atención a los antecedentes de tuberculosis (infección o enfermedad, y en este caso si fue tratada o no, tipo de drogas, tiempo de tratamiento, etc.) y los antecedentes epidemiológicos como viajes o estancias en zonas endémicas en agentes capaces de producir infecciones sistémicas (micosis como la blastomicosis, la coccidiomicosis o la histoplasmosis, parásitos como el *Strongiloides stercolaris*). Por otra parte, es importante determinar si el proceso tuvo su origen en el domicilio del paciente o en el ámbito hospitalario y si el paciente ha recibido transfusiones de hemoderivados (lo que orientaría a neumonitis por leucoaglutininas o por citomegalovirus).

También es necesario obtener información sobre las profilaxis que está realizando el paciente (por ejemplo, si un paciente VIH posi-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 168

FIGURA 1. Rx tórax con patrón difuso intersticial bilateral (paciente VIH positivo con neumonitis por *pneumocystis jiroveci*).

FIGURA 2. Rx tórax con patrón focal en lóbulo superior izquierdo (paciente en tratamiento crónico con esteroides por artritis reumatoide con tuberculosis pulmonar).

tivo hace profilaxis para el *Pneumocistis jiroveci* con cotrimoxazol y no la ha abandonado, es difícil que presente infección por dicho agente; si se realiza profilaxis oral con quinolonas se pueden seleccionar cepas resistentes de *Streptococcus viridans*[35], el uso de fluconazol profiláctico en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o de órgano sólido parece estar relacionado con el aumento de casos de aspergilosis invasiva, etc.) y los fármacos administrados, la dosis, la secuencia, así como si ha habido radiación especificar el campo, la dosis y el tiempo.

La exploración física de un paciente inmunodeprimido con neumonía puede ser irrelevante, en ocasiones sólo encontramos crepitantes finos como signo de infiltrado incluso aunque no haya manifestación en la radiografía simple. El examen del enfermo nos va a permitir detectar signos de insuficiencia cardiaca congestiva, complicación frecuente en estos pacientes en los que son frecuentes los problemas renales, se usan drogas cardiotóxicas, están en estado de *shock* y precisan abundantes líquidos endovenosos. Además, y como ya hemos comentado antes, es necesario realizar un abordaje sistémico también en la exploración; así, la presencia de nódulos cutáneos similares a las metástasis tumorales se encuentran en las diseminaciones sistémicas de *Nocardia* y criptococo, la aparición de lesiones necróticas nasales sugiere mucormicosis, aspergilosis o bacilos Gram-negativos, y el eritema *gangrenosum* sugiere sepsis por Gram-negativos. La afectación neurológica no es infrecuente, objetivándose signos de meningitis en casos de criptococosis, tuberculosis o neoplasia, mientras que hay signos de encefalitis en la toxoplasmosis o en la diseminación del virus herpes simple. Las lesiones oculares orientan a CMV (manchas blanco-amarillentas parcheadas con o sin hemorragia en la retina), a candidiasis o a aspergilosis diseminadas (lesiones coroidales)[10,11,15].

Técnicas de imagen

Como se ha comentado anteriormente, existe tres patrones radiológicos básicos en estos

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 169

pacientes: difuso (Fig. 1), focal (Fig. 2) y nodular o cavitario. La realización de una radiografía simple de tórax es obligada, aconsejándose completar el estudio con tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) en aquellos casos con sospecha clínica de afectación pulmonar con radiografía de tórax normal, puesto que diferentes estudios han puesto de manifiesto que un porcentaje importante de estos pacientes puede tener lesiones pulmonares no detectadas en la radiografía simple con las consiguientes implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto conlleva[36,37]; así Heusel et al.[36] describieron que el 50% de los casos de una serie de 87 pacientes consecutivos con neutropenia febril presentaban lesiones pulmonares en la tomografía computarizada (TC) no detectadas en la radiología simple. Pero la TACAR no solo permite una mayor definición radiológica del tórax, también permite elegir la mejor zona sobre la que realizar un procedimiento diagnóstico invasivo y ayuda en el diagnóstico diferencial entre distintas enfermedades.

Aunque no existe ningún hallazgo radiológico patognomónico de ninguna entidad, si existen una serie de signos que si se objetivan son altamente sugestivos de ciertas patologías; así, en el caso de la aspergilosis invasiva según avanza la invasión de los vasos sanguíneos por los hongos se produce la necrosis del tejido pulmonar y la creación de una zona de secuestro o zona de tejido desvitelizado; la imagen más típica en estos casos es la de un nódulo y el "signo del halo", una atenuación en vidrio deslustrado que rodea a dicho nódulo, además del "signo de la corona de aire", manifestación más tardía que representa la aparición de aire en la zona infartada pulmonar que se va retrayendo. El "signo del halo" también se puede ver en las infecciones por *Candida*, CMV y herpes simple [38]. En la infección por PCJ se evidencia en la TACAR la presencia de áreas de atenuación en "vidrio deslustrado" con distribución perihiliar o geográfica que pueden progresar a zonas de consolidación según avanza la enfermedad; en paciente con SIDA y PCJ es frecuente encontrar imágenes quísticas similares a los pneumatoceles en las zonas de "vidrio deslustrado". Por su parte, es característico de la neumonitis por radiación la presencia de afectación parenquimatosa de bordes lineales que no se corresponden a límites anatómicos sino a los márgenes del campo de radiación.

Hallazgos de laboratorio y técnicas serológicas

Aunque los hallazgos analíticos sean totalmente inespecíficos, es obligado realizar a todos los pacientes un estudio analítico básico que incluya hemograma, coagulación, bioquímica con función hepática, renal y dehidrogenasa láctica (LDH), y gasometría arterial. Con ello obtendremos datos del grado de inmunosupresión (por ejemplo en el caso de neutropenia febril) y la afectación funcional (así la mayoría de los pacientes con neumonía por PCJ presentan hipoxemia incluso sin afectación evidente en la radiografía simple); aunque no patognomónico, la presencia de niveles elevados en suero de la LDH en pacientes con sospecha de infección por PCJ apoya el diagnóstico[39].

Los hemocultivos, aunque deben realizarse de forma rutinaria, tiene un valor limitado a la hora de establecer el diagnóstico etiológico de la neumonía en estos pacientes salvo que el germen causal tenga alta propensión por la sangre, como es el caso del *Sreptococcus pneumoniae*, o el paciente sea neutropénico. En caso de sospechar determinados gérmenes como la *Nocardia* o las micobacterias se deben usar medios de cultivo específicos.

Las técnicas serológicas convencionales con las que se detectan los anticuerpos originados en respuesta a antígenos microbianos específicos son de escasa utilidad en el diagnóstico del paciente inmunodeprimido por dos motivos: en primer lugar la respuesta inmunológica de estos pacientes es muy escasa o nula; en segundo lugar muchos de los organismos oportunistas que causan infección en los inmunocomprometidos son colonizadores saprófitos que pueden generar respuesta inmu-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 170

nológica pero no clínica en la población general, por lo que el número de falsos positivos es elevado; además, la demora en el tiempo en 3 o 4 semanas con estas técnicas no es aceptable sobre todo en este grupo de pacientes en los que la rapidez en establecer un correcto diagnóstico es crucial. Si a esto añadimos que con las técnicas serológicas "sólo encontramos lo que buscamos" es evidente que su uso es muy limitado[1-4,11].

Mucho más prometedora es la detección de antígenos, DNA o metabolitos microbianos en tejidos o fluidos corporales; así, por ejemplo se pueden detectar antígenos de *Legionella* en esputo, líquido pleural o tejido pulmonar por inmunofluorescencia, antígenos capsulares del *Cryptococcis neoformans* en suero, o antígenos de *Legionella* o *Streptococcus pneumoniae* en orina. Estas técnicas, que en la actualidad son escasas y limitadas, permiten alcanzar un diagnóstico etiológico en los casos de neumonitis febril sin necesidad de recurrir a exploraciones invasivas.

Examen convencional del esputo

El análisis de esputo mediante la tinción de Gram y el cultivo es fundamental en el diagnóstico de la infección pulmonar. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos y, sobre todo en los neutropénicos, es difícil obtener un esputo de calidad ateniéndose a la habitual proporción de leucocitos y células epiteliales (se consideran esputos válidos para cultivo aquellos que presentan más de 25 leucocitos y entre 10 y 25 células epiteliales por campo microscópico con 100 aumentos[40]). Por otra parte, la vía respiratoria superior de estos pacientes está habitualmente colonizada por gérmenes, potenciales patógenos, entre los que se encuentran virus como el CMV o el virus herpes simple, bacilos Gramnegativos como el *Staphilococcus aerus*, y hongos, siendo difícil determinar si son simples organismos colonizadores o si son causantes de enfermedad cuando se aíslan en el esputo. El esputo, no obstante, tiene un valor diagnóstico innegable cuándo se identifican microorganismos que son claramente patógenos como es el caso del *Micobacterium tuberculosis*, la *Legionella* sp o algunos hongos.

Mención aparte merece la identificación del *Pneumocistis jiroveci*. En el caso de los pacientes VIH positivos con sospecha de neumonitis por PCJ el esputo inducido mediante la inhalación de suero salino hipertónico permite realizar el diagnóstico con una sensibilidad que varía según las series entre un 60 y un 90%[41,42]; para ello es necesaria la visualización de los quistes o trofozoitos del PCJ mediante técnicas de tinción convencionales o con la ayuda de anticuerpos monoclonales.

Finalmente, hay que tener en cuenta el análisis del esputo no tiene ninguna utilidad cuando la etilología de los infiltrados pulmonares del inmunodeprimido no es infecciosa. Por este motivo y las limitaciones anteriormente expuesta, se recurre habitualmente a otras técnicas diagnósticas para establecer el diagnóstico etiológico del síndrome de neumonitis febril en el paciente inmunocomprometido.

Técnicas invasivas

Si a pesar de la valoración inicial y las exploraciones previas el diagnóstico sigue siendo incierto se recurre a exploraciones más invasivas. Estas técnicas se pueden realizar sobre lesiones extrapulmonares (por ejemplo biopsia de nódulos cutáneos) o sobre el pulmón. En el caso que queramos obtener muestras directas de las lesiones pulmonares tenemos que tener en cuenta una serie de factores: la gravedad de la infección, el estado del paciente, la rapidez con la que progresa, el tipo de infiltrado radiológico y la disponibilidad de la técnica en el centro correspondiente así como la experiencia de sus profesionales en realizarla. En líneas generales, cuanto más agresiva una exploración, mayor riesgo de complicaciones y mayor rendimiento diagnóstico. Las técnicas que vamos a revisar son la aspiración transtraqueal, la punción aspiración transtorácica, la broncoscopia y la biopsia pulmonar abierta. Cualquiera que sea el procedi-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 171

miento empleado, la muestra recogida debe ser procesada de forma correcta y rápida, tanto para estudios microbiológicos como citohistológicos, teniendo siempre en cuenta que su obtención se ha realizado con riesgo para el paciente y que una nueva exploración puede no ser posible.

Aspiración transtraqueal (ATT) y punción aspiración transtorácica (PATT)

La ATT es una técnica que permite obtener secreciones del tracto respiratorio inferior, sin que exista contaminación por las bacterias de la orofaringe; es una exploración relativamente sencilla en manos entrenadas y para su realización no se precisan grandes equipos. Está indicada cuando sospechamos patología bacteriana, los estudios no invasivos previos no han sido diagnósticos (esputos, hemocultivos, etc.) y disponemos de un técnico experto. Está contraindicada cuando: a) existe hipoxemia (PaO_2 menos de 70 mmHg con o sin oxígeno suplementario); b) existe coagulopatía (plaquetas menores a 100.000/mm^3, actividad de protrombina menor del 65%, tiempo de hemorragia prolongado); c) el paciente no colabora o se niega; d) existe dificultad para la definición anatómica del cuello o f) no disponemos de un técnico experto[43]. Las complicaciones más frecuentes son enfisema subcutáneo (19%), neumomediastino (3%), hemoptisis (12%)[44,45]. La sensibilidad diagnóstica de este procedimiento es cercana al 90% en manos expertas con 1% de falsos negativos en aquellos que pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previo y un 13% si lo han recibido; existe entre un 20 y un 50% de falsos positivos sobre todo en pacientes con bronquitis crónica, alteración del estado mental o carcinoma broncogénico. El estudio más amplio realizado analizando esta técnica es el de Barlett de 1977[46] en el que analiza 544 muestras obtenidas de 488 pacientes durante un periodo de 5 años; 56 muestras fueron desechadas por presentar células epiteliales; de las 488 muestras restantes, 383 pacientes cumplieron criterios de neumonía (335 mostraron un patógeno en el cultivo, de los otros 48 con criterios de neumonía pero sin rendimiento diagnóstico, 44 recibían tratamiento antibiótico previo) y 105 no (de ellos 34 tuvieron crecimiento bacteriano, interpretándose en 16 de ellos como exacerbación de su bronquitis crónica).

En la PATT se realiza una aspiración pulmonar percutánea con agujas de 18-20 G, y está particularmente indicada en pacientes inmunodeprimidos estables, con buena función pulmonar y con lesiones nodulares o cavitadas periféricas; la principal limitación de la técnica es el escaso tamaño de la muestra y su alto grado de complicaciones: según el estudio de Kamp y Glassroth[45] se produjo neumotórax en un 25% de los pacientes analizados (rango 13-52%) y hemorragia significativa (entendida como sangrado superior a 25-50 ml) en un 10% (rango 3-13%). Por ello, las contraindicaciones de la técnica serían: a) presencia de enfermedad pulmonar bullosa; b) presencia de ventilación mecánica; c) diátesis hemorrágica; d) hipertensión pulmonar severa; e) función pulmonar disminuida y; f) falta de colaboración y/o negativa del paciente. El rendimiento de la PATT, mostrando infección o neoplasia, fue de un 65% (rango 35-88%).

Broncoscopia (FBC)

La fibrobroncoscopia es un procedimiento básico en la valoración de los pacientes inmunodeprimnidos con infiltrados pulmonares; con ella se pueden diagnosticar enfermedades infecciosas y no infecciosas y, aunque en muchas de estas últimas el diagnóstico es por exclusión, su tratamiento habitualmente incluye corticoides, por lo que, antes de instaurar el mismo debemos descartar patología infecciosa no conocida (por lo que hay que realizar broncoscopia) ya que ésta se podría exacerbar con la corticoterapia. Además, muchas patologías sólo pueden diagnosticarse por esta técnica, como es el caso de la hemorragia alveolar difusa. Permite, no sólo la visualización del árbol traqueobronquial,

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 172

sino también la toma de diversas muestras como el broncoaspirado (BAS), el cepillado bronquial, el lavado broncoalveolar (LBA), la biopsia bronquial o la biopsia transbronquial (BTB); todas estas técnicas son complementarias aunque una puede estar más indicada que otra según el tipo de infección que sospechemos o busquemos (por ejemplo, el PCJ se encuentra en los alvéolos por lo que para su diagnóstico el LBA tiene un mayor rendimiento que el cepillado bronquial). En un estudio ya clásico publicado por Baugman en 1994[47] se realiza una revisión de la literatura comparando la eficacia de los distintos métodos para identificar diversos tipo de organismos (escala de puntuación de 0 a 3): así el LBA se mostró muy eficaz para la identificación del PCJ y el CMV, la BTB lo fue para la tuberculosis y el PCJ, el BAS para la *Nocardia* sp y el cepillo para las bacterias; los hongos resultaron ser más difíciles de identificar, siendo la biopsia, como ya se comentó anteriormente, el método más eficaz para su identificación (puntuación de 2 en este trabajo). En un estudio realizado en pacientes inmunodeprimidos VIH negativos publicado por Jain et al.[48], la rentabilidad de la FBC es del 56%; en este trabajo se describe una eficacia diagnóstica similar del LBA y la BTB, siendo aún mayor si se combinan ambas técnicas. Pero la rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia en pacientes inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares varía según las distintas series entre el 15 y el 93% siendo mayor cuando la etiología del proceso es infecciosa; esta dispersión es debida fundamentalmente a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en las diferentes series. Existe más homogeneidad en establecer que, dentro de las causas no infecciosas, la FBC es diagnóstica en el 89% de las hemorragias alveolares difusas[49]. También existe discordancia entre las distintas series sobre la rentabilidad de la broncoscopia según como sean los infiltrados pulmonares; así, mientras algunos trabajos describen una mayor rentabilidad diagnóstica de la FBC en los patrones pulmonares difusos frente a los patrones focales[50], otros describen una eficacia similar para ambos patrones, difuso y focal[48,51].

La broncoscopia es un procedimiento razonablemente seguro: en una revisión retrospectiva publicada por Creedle et al.[52] en 1974 de 24.251 pacientes, la mortalidad atribuible al procedimiento fue del 0,01%, si se realizaba una BTB era del 0,24%; en el trabajo ya mencionado de Kamp y Glassroth[45] que revisaba 14 estudios con un total de 511 pacientes inmunodeprimidos a los que se realizó broncoscopia con BTB y cepillado se produjo neumotórax en un 4% (rango 0-26%), mientras que en la revisión en este mismo trabajo de 10 estudios con 326 pacientes a los que se les realizaba LBA no se produjo ningún neumotórax.

Las contraindicaciones de esta técnica son fundamentalmente: hipoxemia severa (PaO_2 < 60 mmHg con oxígeno suplementario), diátesis hemorrágica no corregible, trombocitopenia (menos de 50.000 plaquetas /mm^3), uremia y *status* asmático; en pacientes con trombopenia y/o coagulopatía está contraindicada la BTB pero no el LBA; en los pacientes sometidos a ventilación mecánica la BTB tiene mayor riesgo por lo que se debe realizar con las máximas precauciones.

Tras lo expuesto anteriormente se concluye que si se sospecha etiología infecciosa de los infiltrados pulmonares y no se obtiene el diagnóstico con exploraciones no invasivas, está indicado realizar una FBC al menos para toma de LBA y, a ser posible, con BTB, dada la gran eficacia diagnóstica de esta exploración y el bajo número de complicaciones.

Biopsia pulmonar abierta (BPA)

La BPA sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en el inmunodeprimido; en el trabajo de Kamp y Glassroth[45] en el que se revisan 18 artículos con un total de 846 pacientes inmunodeprimidos sin SIDA, se consiguió un diagnóstico específico en un 64% de los casos (rango 37-95%); en un tercio de los pacientes el diagnóstico obtenido fue inespecífico

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 173

(inflamación o fibrosis), el resto infección o neoplasia.

Por las características de estos pacientes, la morbimortalidad de la exploración es superior a la de otros. Por otra parte, solo en la mitad de los casos los resultados obtenidos llevan a un cambio en la actitud terapeútica. Así en la serie de White et al.[53] de pacientes con neoplasia hematológica, en un 57% de los casos se produjo cambio en la decisión terapéutica, siendo el porcentaje menor en aquellos los casos con neutropenia o que precisaban ventilación mecánica; este porcentaje baja al 29% en la serie de pacientes sometidos a trasplante pulmonar publicada por Weill et al.[54].

En resumen, la realización de la BPA se debe individualizar valorando la morbimortalidad de la técnica, si va a suponer un cambio en el tratamiento, y si va a aumentar la supervivencia del paciente.

Algoritmos diagnósticos

En el mayor estudio publicado sobre broncoscopia en pacientes inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares por Rano et al.[55] se describen 3 variables independientes a la hora de predecir la mortalidad: la mayor severidad de la enfermedad, la necesidad de ventilación mecánica y el retraso en el diagnóstico; los dos primeros puntos no sorprenden, pero sí el tercero, siendo un hallazgo significativo que el retraso en el diagnóstico conlleva un mayor riego de muerte, con las consiguientes implicaciones que esto tiene. Puesto que las posibilidades etiológicas son múltiples establecer un tratamiento eficaz y efectivo de entrada es difícil, por lo que es necesario realizar a la mayor brevedad posible las exploraciones diagnósticas que reduzcan las posibilidades, siendo en muchos casos dudoso cuándo realizar las técnicas invasivas. Hay diferentes algoritmos publicados (proponemos los algoritmos de las figuras 3 y 4) sobre el manejo de este tipo de pacientes y en la mayoría de ellos se aconseja realizar de entrada las exploraciones diagnósticas no invasivas pertinentes e iniciar un tratamiento empírico, reevaluar al paciente pasadas 48-72 horas y si no hay mejoría y no hay diagnóstico se deben realizar métodos invasivos; algunos autores defienden que si se sospecha patología fúngica como por ejemplo aspergilosis invasiva, se debe realizar de entrada una broncoscopia con LBA y BTB para reducir la demora diagnóstica.

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

La actitud ante un paciente inmunocomprometido con infiltrados pulmonares es algo compleja. La aproximación diagnóstica expuesta en los apartados previos permite habitualmente circunscribir las posibilidades etiológicas; sin embargo, debido a la gravedad de las infecciones pulmonares en este tipo de pacientes, al bajo rendimiento de las técnicas no invasivas y a la presencia de contraindicaciones para la realización de técnicas invasivas, en algunos casos es necesario realizar un tratamiento empírico[2,3]. Estos casos son principalmente:

1. Enfermos con SIDA muy avanzado o en recaídas de leucemia mielogénica aguda, con expectativa de vida reducida por la gravedad del proceso primario.
2. Leucemias que no se han manejado con quimioterapia y en los que la probabilidad de una infección oportunista es baja.
3. Trastornos de la coagulación no corregibles.
4. Paciente con función pulmonar límite lo que hace que no puedan tolerar exploraciones invasivas.
5. Rechazo del paciente a exploraciones invasivas

El tratamiento empírico si el infiltrado radiológico es focal incluiría antibiótico para cubrir la posible etiología bacteriana (piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomona más un aminoglucósido), añadiendo diferentes antibióticos en función de si hay sospecha de determinados microorganismos: azitromicina o fluorquinolona (levofloxacino por ejemplo) si se sospecha *Legionella*, vancomicina para el *S. aureus* (o

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 174

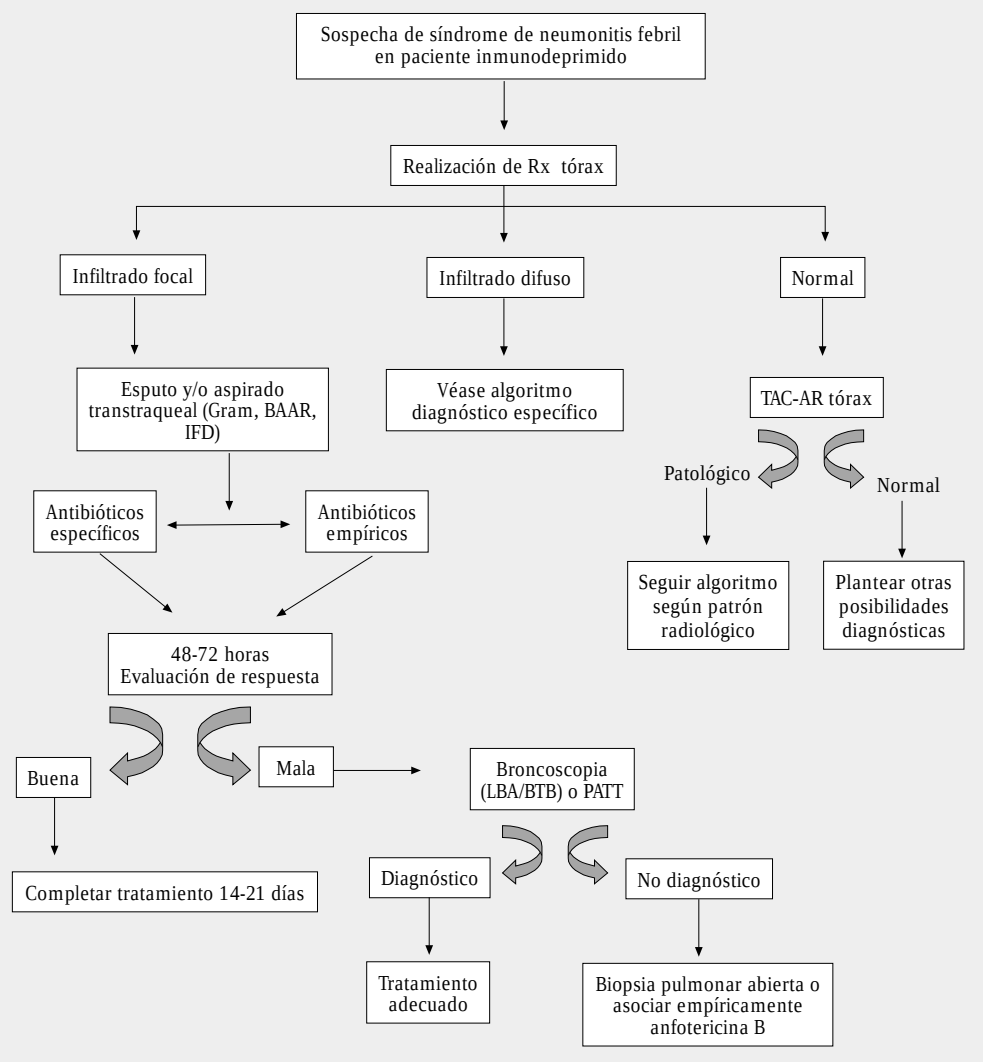

FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico para pacientes inmunodeprimidos con síndrome de neumonitis febril (Infiltrado focal). (BAAR: bacilos ácico-alcohol resistentes; IFD: inmunofluorescencia directa; LBA: lavado broncoalveolar; BTB: biopsia transbronquial; PATT: punción aspiración transtorácica).

linezolid en aquellos casos resistentes), tuberculostáticos para micobacterias, anfotericina B para *Aspergillus*, cotrimoxazol para PCJ y ganciclovir para CMV)[56]. En caso de infiltrado radiológico difuso se iniciaría tratamiento con antibioterapia para cubrir bacterias similar a lo descrito anteriormente y, si el paciente es VIH positivo, se asociaría de entrada cotrimoxazol para cubrir el PCJ; según se sospechen otros agentes etiológicos se asociarán otros fármacos. En ambos casos, si el paciente evoluciona mal a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento y si los métodos diagnósticos realizados no proporcionan un diagnóstico etiológico, se asociará al tratamiento anfotericina B y vancomicina si no se

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 175

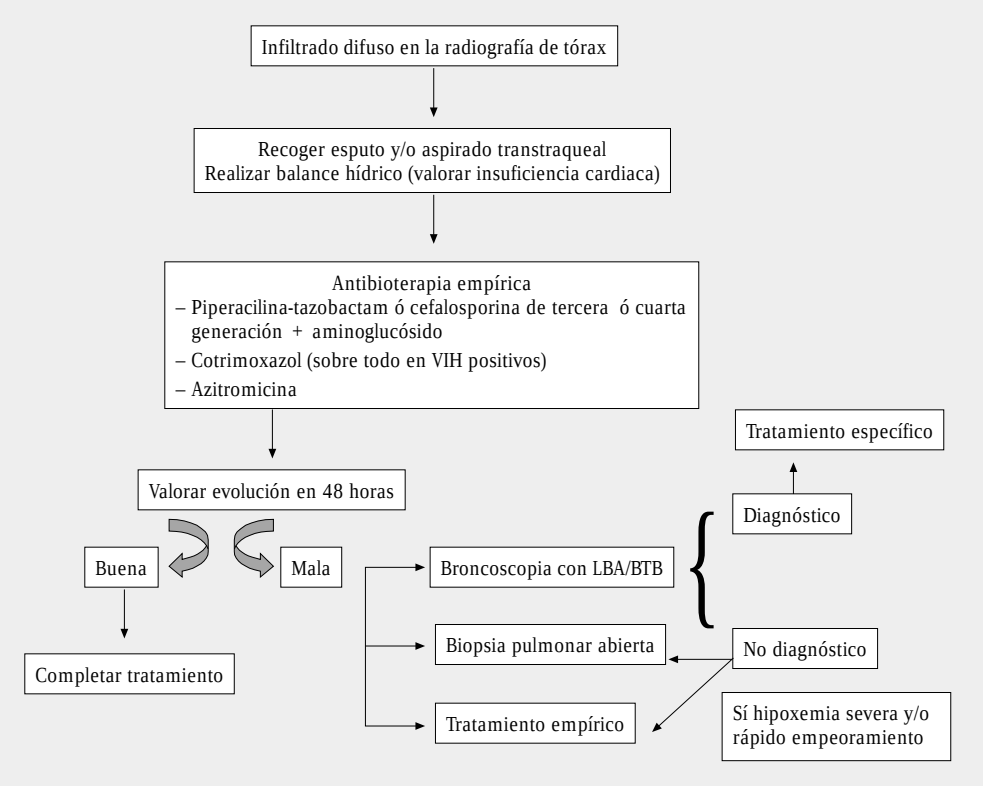

FIGURA 4. Algoritmo diagnóstico para pacientes inmunodeprimidos con síndrome de neumonitis febril (Infiltrado difuso).(LBA: lavado broncoalveolar; BTB: biopsia transbronquial).

habían administrado desde el inicio. La duración del tratamiento varía en función del agente hallado, siendo la evolución desfavorable entre el 15 y el 50% de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zalacaín R, Gómez A, Bárcena I. Infecciones pulmonares en enfermos inmunodeprimidos. En: Villasante C. Enfermedades Respiratorias. Madrid: Ediciones Aula Médica 2002; 1: 367-76.
2. Aspa FJ, Nieto MB, Espinosa MJ. Patología infecciosa pulmonar en el enfermo inmunosuprimido y en el SIDA. En: Caminero JA, Fernández L. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos, SA 1998; 2: 1451-77.
3. Aspa FJ. Infección en el paciente inmunosuprimido. En: VI Curso SEPAR. Patología Infecciosa Pulmonar. Barcelona: Cuscó Arts Gràfiques SA 1996. p. 47-62.
4. Organización Nacional de Trasplantes. http://www.ont.es.
5. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. Ca: a Cancer Journal for Clinicians 2005; 55(1): 10-30.
6. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the Non-HIV-Infected Immunocompromised Patient. Chest 2004; 125: 260-71.
7. Rano A, Agustí C, Jiménez P, Angrill J, Benito N, Danes C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocopromised patients: a diagnostic approach using noninvasive and bronchoscopic procedures. Thorax 2001; 56: 379-87.
8. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 176

immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995; 333: 845-51.

9. Pizzo PP. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999; 341: 893-900.
10. Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana 1999; 3: 1617-73.
11. Rubin RH. Pneumonia in the immunocompromised host. En: Pulmonary diseases and disorders 2d ed 1988. New York: Ed Alfred Fishman. Mc Graw Hill, 1745-60.
12. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungan infections in cancer patients: an international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Dis 1992; 11: 99-109.
13. Wald A, Leisenring W, Burik J, Bouden RA. Epidemiology of aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation.J Infect Dis 1997; 175: 1459-66.
14. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine 1999; 78: 123-38.
15. Características generales de la infección pulmonar. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Cuarta Edición. Editorial Médica Panamericana 1999; 2: 689-723.
16. Miller RF, Mitchell DM. Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS and lung. Thorax 1995; 50: 191-200.
17. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of Pneumocystis carinii prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. N Engl J Med 1993; 329: 1922-6.
18. Delmas MC, SchwoebeL V, Heisterkamp SH, Downs AM, Ancelle-Park RA, Brunet JB. Recent trends in pneumocystis carinii pneumonia as AIDS-defining disease in nine european countries: coordinators for AIDS surveillance. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 9: 74-80.
19. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2120-6.
20. Tietjen PA, Stover DE. Pneumocystis carinii pneumonia. Seminars in Respiratory and critical Care Med 1995; 16: 173-83.
21. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquiered immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 5-13.
22. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for Pneuomocystis carinii pneumonia prophylaxis. Am J Hematol 1995; 49: 135-42.
23. Israel HL, Gottlieb JE, Schulman ES. Hypoxemia with normal chest roentgenogram due to Pneumocystis carinii pneumonia. Diagnostic errors due to low suspicion of AIDS. Chest 1987; 92: 857-9.
24. Shanley JD, Jordon MC. Viral pneumonia in the immunocompromised patient. Semin Respir Infect 1986; 1: 193-201.
25. Tamm M. The lung in the immunocompromised patient. Respiration 1999; 66: 199-207.
26. Goodrich J. A comparasion of cytomegalovirus and community respiratory ciruses in immunocompromised patients. Am J Med 1997; 102: 37-41.
27. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, First MR. Utility of bronchoalveolar lavage in assesing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. Am J Med 1993; 95: 358-64.
28. Torres A, Ewig S, Insausti J, Guergue JM, Xaubet A, Mas A, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver trasnplantation. Chest 2000; 117: 494-502.
29. Chin DP, Hopewell PC. Mycobacterial complications of HIV infection. Clin Chest Med 1996; 17: 697-711.
30. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculosis mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: S1-S25.
31. Singh N, Paterson DL. Mycobacterial tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998; 27: 1266-77.
32. Campagna AC. Pulmonary toxoplasmosis. Semin Respir Infect 1997; 12: 98-105.
33. Wallace JM. Viruses and other miscellaneous organisms. Clin Chest Med 1996; 17: 745-54.
34. Lessnau KD, Can S, Talavera W. Disseminated strongyloides stercolaris in human immuno-

Neumonias (184 p) 9/3/06 10:25 Página 177

deficiency virus infected patients: treatment failure and a review of the literature. Chest 1993; 104: 119-22.

35. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin infect Dis 1992; 14: 1202-7.
36. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. AJR Am j Roentgenol 1997; 169: 1347-53.
37. Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. Acta Radiol 2000; 41: 237-41.
38. Primack SL, Müller N. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. Radiologic Clinics of North America 1994; 32(4): 731-44.
39. Boldt MJ, Bai TR. Utility of lactate dehidrogenase vs radiographic severity in the differential diagnosis of Pneumocystis Carinii pneumonia. Chest 1997; 111: 1187-92.
40. Murray PH, Washington II JA. Microscopy and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975; 50: 339-44.
41. Kovacs JA Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, et al. Diagnosis of Pneumocystis carinii pneuomia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. N Engl J Med 1988; 318: 590-3.
42. Van der Els NJ, Stover DE. Approach to the patient with pulmonary disease. Clin Chest Med 1996; 17: 67.
43. Pratter MR, Irwin RS. Transtracheal aspuration: guidelines for safety. Chest 1979; 76: 518-20.
44. Burlew BP, Haponik EF. Transtracheal and Transbronchial needle aspiration. En: Sheldhamer, Pizzo, Parrillo y Masur. Respiratory disease in the immunocompromised host. JB Lippincott Company, Philadelphia 1991. p. 94-104.
45. Kamp DW, Glassroth J. Invasive pulmonary procedures in the immunocompromised patient. En: Michael F Tenholder. Approach to pulmonary infections in the immunocompromised host. Futura New York, 1991. p. 59-99.
46. Barlett JG. Diagnosis accuracy of trantracheal aspiration bacteriological studies. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 777-82.
47. Baugman RP. Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host. Thorax 1994; 49: 3-7.
48. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Metha AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. Chest 2004; 125: 712-22.
49. Huaringa AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwish AA, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 975-9.
50. Lanino E, Sacco O, Kotitsa Z, Rabagliati A, Castagnola E, Garaventa A, et al. Fiberoptis bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary infiltrates after BMT in children. Bone Marrow Transplant 1996; 2: 117-20.
51. White P, Bonacum JT, Miller CB. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 681-7.
52. Credle WF, Smiddy JF, Elliot RC. Complications of fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 67-72.
53. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. Am J Respir Crit Care Med 2002; 161: 723-9.
54. Weill D, McGriffin DC, Zorn GL, Alexander CB, Early LJ, Kirklin JK, et al. The utility of open lung biopsy following lung trasnplantation. J heart Lung Transplant 2000; 19: 852-7.
55. Rano A, Agusti C, Benito N, Rovira M, Angrill J, Pumarola T, et al. Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Chest 2002; 122: 253-61.
56. Fernándes-Lahera J, Fernández Navarro I, Álvarez-Sala R. Neumonía en el paciente inmunodeprimido. En: Mañas E, Pérez E, Jareño J. Patología Respiratoria. Manual de Actuación. Madrid: Ediciones Ergon 2004. p. 201-13.

Índice de autores

Abad Fernández, Araceli
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Álvarez Martínez, Carlos José
Médico Adjunto. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Blanquer Olivas, José
Unidad Cuidados Intensivos Respiratorios. Hospital Clínic Universitari. València

Callol Sánchez, Luis
Servicio de Neumología. Hospital Central de Defensa. Madrid

Carbonell Monleón, Nieves
Unidad Cuidados Intensivos Respiratorios. Hospital Clínic Universitari. València

Castelao Naval, Jorge
Médico Adjunto de Neumología. Sección de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara. Profesor de la Universidad de Alcalá de Henares

Ferreres Franco, José
Unidad Cuidados Intensivos Respiratorios. Hospital Clínic Universitari. València

Gallardo Carrasco, José
Médico Adjunto de Neumología. Sección de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara. Profesor de la Universidad de Alcalá de Henares.

García Satué, José Luis
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Jara Chinarro, Beatriz
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Jareño Esteban, José Javier
Servicio de Neumología. Hospital Central de Defensa. Madrid

Julià Serdà, Gabriel
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Malo de Molina, Rosa
Residente de tercer año de Neumología. Sección de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara

Martínez Tomás, Raquel
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Menéndez Villanueva, Rosario
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Rajas Naranjo, Olga
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Reyes Calzada, Soledad
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Rodríguez de Castro, Felipe
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Solé Violán, Jordi
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Steen, Bárbara
Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid

Vallés Tarazona, José Manuel
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Villegas Fernández Francisco
Servicio de Neumología. Hospital Central de Defensa. Madrid

Zalacain Jorge, Rafael
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Bizkaia

Índice de materias

Absceso pulmonar, 133
Anaerobios, 134, 135
Antibioterapia empírica inicial, 122
Antigenuria, 35, 38
Aspiración, 134
  silentes, 148
  transtraqueal, 40

Bacteriemia, 36
BCYE-alfa, 35
Biopsia pulmonar, 42
Broncoaspirado, 41

Catéter telescopado, 41,42
Clindamicina, 139
Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), 49
Confusión mental, 150
Contrainmunoelectroforesis, 37
Crioaglutininas, 38
Cultivo de esputos, 151

Drenaje percutáneo, 140

Enfermedades debilitantes, 148
Envejecimiento, 147
Enzimoinmunoanálisis, 37, 38
Epidemiología, 67
Esputo
  cultivo, 34
  Gram, 34
  inducido, 35
Estrategias de prevención
  farmacológicas, 117
  no farmacológicas, 115
Estudios serológicos, 38

Factores de riesgo, 73

Hemocultivos, 35
Hidratación, 153
Hongos, 163
  Aspergillus, 163
  citomegalovirus, 165
  micobacterias, 166
  Pneumocystis jiroveci, 164

Iatrogenia, 147
Indicadores de calidad, 80
Inmunocromatografía, 37, 38
Inmunofluorescencia
  directa, 36, 37
  indirecta, 39
Instituciones Geriátricas, 146

Lavado Broncoalveolar, 41, 42
LDH, 36
Lesión cavitaria pulmonar, 138

Malnutrición, 148
Meningitis neumocócicas, 49
Microinmunofluorescencia, 38
Mortalidad, 77

NAC en el anciano, 146
Neumonía
  adquirida en la comunidad, 47, 67

asociada a ventilación mecánica, 113
clasificación, 11
comunitaria: clasificación pronóstica, 15
crónica , 23
definición, 9
diagnóstico diferencial, 18
intrahospitalaria o nosocomial, 113
clasificación, 17
necrotizante, 133
neumocócica, 49
recurrente, 23
Neumonía nosocomial (NN), 103
asociada a ventilador, 104
Etiologia, 106
institucional, 104
precoz, 104
tardia, 104
y mortalidad, 106
No respondedores, 155

Patógenos multirresistentes, 125
PBP´s *(Penicillin Binding Proteins)*, 51
Prevención, 94, 155
Vacuna antigripal, 96
Vacuna antineumocócica, 94
Procalcitonina, 31
Pronóstico, 75
Proteína C reactiva, 31
Punción transtorácica, 40

Radiografía simple de tórax, 30
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 39
múltiple, 40
real-time, 40
Resistencia a
antibiótica, 47
β–lactámicos, 51
macrólidos, 53
penicilina, 47
quinolonas, 54

Seroconversión, 39
Serotipos, 48, 49
Síndrome
atípico, 31
Lemierre, 135
típico, 31
Streptococcus pneumoniae, 47

Tomografía computarizada de tórax, 30
Toracocentesis, 36
Tratamiento, 85
Ambulatorio, 88
Antibióticos, 86
Hospital, 89
UVI, 89

Voluntad del paciente, 155