

Neumonía comunitaria grave. Nuevas recomendaciones y viejas cuestiones

PEDRO M. OLAECHEA ASTIGARRAGA^a Y JOSU INSAUSTI ORDEÑANA^b

Servicios de Medicina Intensiva. ^aHospital de Galdakao. Vizcaya. ^bHospital de Navarra. Pamplona-Iruña.

A principio de los años noventa se publicaron varias guías o recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) avaladas por diferentes sociedades científicas. De ellas, las propuestas por la American Thoracic Society¹ (ATS) y por la British Thoracic Society² (BTS), ambas de 1993, fueron las más conocidas, lo que dio pie a la aparición, en años sucesivos, de un considerable número de ellas, incluso en nuestro ámbito³⁻⁸. Recientemente, se ha publicado la nueva edición de las dos primeras^{9,10} y es previsible que se inicie una actualización de las demás.

En este artículo trataremos de acercarnos al contexto clínico de las recientes guías de la ATS⁹ y BTS¹⁰, centrándonos en los aspectos relacionados con el paciente con NAC severa en estado crítico y dentro del ámbito de nuestro país. Lo primero que llama la atención de ambas guías es su tamaño, que se ha triplicado, tanto en el número de páginas como en el de referencias bibliográficas (399 en las de la BTS) con respecto a las precedentes. Aunque los autores aseguran que estas recomendaciones no abarcan todos los aspectos, ni engloban a todos los pacientes con NAC (se excluyen los inmunodeprimidos, infectados por el VIH, tuberculosis, etc.), se ha incrementado considerablemente la complejidad de las mismas, y en ambas se hace un esfuerzo por simplificar la lectura a base de algoritmos y cuadros, sin los que sería difícil asumir como recomendación médica general un escrito de 64 páginas.

La segunda diferencia importante con respecto a las ediciones anteriores es que se han elaborado siguiendo niveles de evidencia, tanto en la bibliografía empleada como en las recomendaciones emitidas. Pero ello ha dejado constancia de que la mayor parte de las recomendaciones están basadas en grados bajos de evidencia. Por ejemplo, el 50% (de 54) de las recomendaciones emitidas por la ATS son de nivel III, es decir, recomendaciones de expertos o procedentes de estudios de casos aislados. Solamente aparecen tres recomendaciones nivel I, siendo una de ellas la que propugna que algunos pacientes deben ser ingresados en el hospital aunque no esté recomendado por los estándares, sugerencia también realizada en nuestro país¹¹. El problema, como vemos, no es el abandono en la búsqueda, que en ambos artículos es exhaustiva, sino la ausencia de datos científicos de más peso¹². La BTS sólo identificó 16 ensayos clínicos aceptables referentes a tratamiento antibiótico publicados entre 1981 y 1999; en este período hay casi 500 artículos de revisión sobre NAC y en los últimos años se han publicado más de 40 artículos en inglés (registrados en Medline) referentes a la utilización de las propias recomendaciones de los diferentes países. La conclusión es obvia.

Hay una considerable controversia acerca del impacto de la aplicación de las guías en la mortalidad o estancia hospitalaria. Para algunos autores, su aplicación no modifica los resultados^{13,14}, mientras que para otros¹⁵⁻¹⁷, la falta de seguimiento de las recomendaciones terapéuticas de la ATS se asocia a un incremento de la mortalidad en diferentes grupos de pacientes. Recientemente Menéndez et al¹⁵ han demostrado que la mortalidad de los pacientes de clase V de Fine¹⁸, que requieren ingreso en UCI, es casi el doble cuando no existe una adhesión a la recomendación terapéutica de la ATS.

Correspondencia:

Dr. P.M. Olaechea.

Servicio de Urgencias y Cuidados Intensivos. Hospital de Galdakao.

Barrio de Labeaga, s/n. 48960 Galdakao. Vizcaya.

Correo electrónico: olaechea@hgda.osakidetza.net

Manuscrito aceptado el 27-VII-2002.

Las guías de la ATS y BTS difieren en cuanto a la definición del paciente que requiere ingreso en UCI. Mientras que la ATS lo clasifica aparte, la BTS lo engloba en las neumonías graves que requieren hospitalización, independientemente del lugar donde esos pacientes deban ser atendidos. Otras propuestas, como la de la SEPAR⁴ también se orientan en este sentido. A nuestro modo de ver, una cosa es la definición de neumonía grave y otra distinta los criterios de ingreso en la UCI. Los pacientes en estado crítico ingresan en la UCI por dos necesidades presentes o potenciales: necesidad de ventilación mecánica o necesidad de soporte de algún órgano que esté fallando, principalmente el aparato respiratorio y el renal. Pero no ingresar en la UCI no significa que el paciente deba ser abandonado, ya que muchas veces una rápida hidratación, bajar la fiebre, calmar el dolor, administrar oxígeno a alta concentración o incluso inotrópicos a dosis bajas son medidas eficaces que a veces pueden administrarse en los servicios de urgencias para evitar la evolución hacia un estado irreversible. La rápida administración de estas medidas y el inicio de tratamiento antibiótico antes de 8 h desde el comienzo de la asistencia médica son medidas imprescindibles¹⁹ para tratar de modificar la evolución.

Los criterios de ingreso en la UCI se han definido a partir de los factores de riesgo de fallecimiento^{20,21}, pero muchos de esos factores no son más que la constatación de una mala evolución, sin ningún poder predictivo con suficiente antelación. No se debe esperar que un paciente presente fracaso multiorgánico para considerar una mala evolución, alta probabilidad de fallecimiento y, por tanto, ingreso en la UCI. Es necesaria una estrecha relación entre especialistas en medicina intensiva y otros especialistas (particularmente neumólogos y médicos de urgencias) que atienden a estos pacientes para ingresar en la UCI a los pacientes que presenten signos de claudicación respiratoria o de otros órganos.

La gravedad de la neumonía depende de dos factores: la afectación local y la respuesta sistémica. Sobre la primera influirá la virulencia del germen y la enfermedad cardiopulmonar previa; sobre la segunda, más desconocida, pueden influir las variaciones genéticas asociadas a polimorfismo del TNF (hipo o hipersecretor)^{22,23} y, por tanto, la vía de actuación deberá ir encaminada al control de la respuesta inflamatoria. Estamos aún lejos de identificar con antelación a los pacientes que presentan una mayor susceptibilidad a una respuesta sistémica exagerada, pero ésta debe ser la línea de investigación en los próximos años.

Hoy por hoy, la presencia de uno de los criterios mayores, como necesidad de ventilación mecánica o la presencia de shock, o dos de tres criterios menores como presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, afeción multilobar o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, debe servirnos para definir la necesidad de ingreso en la UCI según la ATS⁹. La BTS propone para la definición de NAC grave (con mortalidad esperada del 20-30%) los parámetros de confusión, elevación de la

urea, frecuencia respiratoria e hipotensión arterial sistólica¹⁰. Como muchas enfermedades infecciosas, la NAC es un proceso dinámico, que requiere frecuentes reevaluaciones y más aún cuanto menor sea el grado de vigilancia que aportamos al paciente¹⁰.

Aunque ya ha pasado la época en la que se trataba de asociar la presentación clínica o típica con la etiología²⁴, actualmente se está considerando la asociación entre determinados factores y la presencia de determinados gérmenes y, por tanto, la posibilidad de dirigir el tratamiento empírico hacia ellos. Las recomendaciones de la ATS⁹ sugieren factores “modificadores” que incluyen a pacientes con posibilidad de ser afectados por neumococos resistentes a penicilina, bacilos gramnegativos y *Pseudomonas aeruginosa*. Ninguno de esos factores es exclusivo de los pacientes con NAC grave que requieren ingreso en UCI.

La etiología de las NAC graves se diferencia del resto de las NAC de ingreso hospitalario en un mayor porcentaje de aislamientos de bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa*. Los gérmenes más prevalentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*²³ además de los bacilos gramnegativos. En este campo, hay varios problemas no resueltos. En primer lugar, no se alcanza el diagnóstico etiológico en casi un 50% de los casos; en segundo, se desconoce el número de infecciones polimicrobianas o mixtas producidas por gérmenes típicos y atípicos y que algunos autores cifran en más del 20%²⁵, y en tercer lugar, se desconoce el papel que desempeñan los virus, gérmenes oportunistas y anaerobios, aunque estos últimos se supone que sólo lo tienen los pacientes con broncoaspiración; finalmente, el conocimiento del germen causante de la infección no mejora el pronóstico de pacientes individuales, siempre y cuando el tratamiento antibiótico inicial sea correcto²⁶.

La cuestión es saber si las diferencias en la etiología en los pacientes ingresados en la UCI con el resto de pacientes hospitalizados por NAC hace que el tratamiento antibiótico deba ser diferente. Como decíamos, consideramos que lo importante no es el lugar físico donde esté atendido el paciente, sino tratar de identificar a aquellos enfermos con riesgo de adquirir gérmenes poco comunes (*S. pneumoniae* con alto grado de resistencias a penicilina o bacilos gramnegativos incluyendo *P. aeruginosa*). Por ejemplo, un enfermo bronquítico crónico con bronquiectasias, medicado con corticoides, es más probable que tenga una NAC por *P. aeruginosa*, independientemente de la gravedad de este proceso. Sin embargo, en las guías de la ATS⁹ sólo se considera el riesgo de infección por este germen en pacientes que requieren ingreso en la UCI, aunque se hagan matizaciones sobre la asociación de ciertas condiciones epidemiológicas con algunos patógenos. El otro extremo sería creer que todos los pacientes con NAC grave deban necesitar una amplia cobertura frente a *P. aeruginosa* (con dos antibióticos) y justi-

ficar esta actitud por el posible riesgo de no cubrir gérmenes con una frecuencia inferior al 5%. Por tanto, lo más importante es tratar de identificar a los pacientes con riesgo de adquisición de NAC por gérmenes que requieren un tratamiento más específico.

La intensidad en la búsqueda del diagnóstico etiológico debe estar regida por la gravedad, la progresión y la respuesta al tratamiento, el grado de inmunocompetencia y el riesgo de adquisición de patógenos que requieren tratamiento más específico. En todos los pacientes con NAC grave debe tratar de determinarse la etiología para una mejor selección del antibiótico, identificación de patógenos con importancia epidemiológica y monitorización de gérmenes en el tiempo. Ambas guías^{9,10} consideran que, en pacientes que ingresan en la UCI, es obligado profundizar en el diagnóstico etiológico, pero ninguna técnica diagnóstica debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico¹⁹.

La inclusión de métodos de diagnóstico etiológico rápido ha modificado nuestra capacidad de conocimiento de la etiología, pero plantea problemas sobre la fiabilidad en cuanto al germen causal en pacientes con NAC grave y la seguridad para modificar el tratamiento empírico. La sensibilidad de la tinción de Gram para la detección de neumococos es baja y muy influenciada por el tratamiento antibiótico previo. Además, es difícil obtener un esputo de calidad en pacientes no intubados. La ATS recomienda que, en caso de usar la tinción de Gram (muy recomendado por la IDSA³) para orientar el tratamiento empírico, debe hacerse con un criterio muy sensible, por ejemplo, la presencia de cualquier grampositivo en el esputo, no sólo el predominio de uno de ellos. Probablemente, en nuestros pacientes es poco relevante la tinción de Gram en el esputo, ya que la mayoría de ellos acabarán intubados y, por tanto, será preferible utilizar técnicas de recuento cuantitativo.

El antígeno urinario de neumococo es una determinación específica pero poco sensible, por lo que su ausencia no excluye la etiología neumocócica. La ATS no menciona esta técnica, mientras que la BTS la recomienda cuando esté disponible en NAC graves. El antígeno urinario de *Legionella* es más sensible (70-80%) y muy específico, pero sólo incluye el serotipo 1, que es responsable del 80% de las NAC; además, el test es positivo hasta varios meses después del cuadro.

En las técnicas menos rápidas, el hemocultivo y el cultivo del líquido pleural tienen una sensibilidad baja, pero su positividad confiere una especial gravedad a esos pacientes. El cultivo del broncoaspirado, lavado broncoalveolar o catéter telescópico puede proporcionar una información valiosa en pacientes con mala evolución o inmunodeprimidos. Las determinaciones serológicas para gérmenes atípicos sólo son útiles para estudios epidemiológicos, mientras que el cultivo de *Legionella* en secreciones bronquiales obtenidas por técnicas invasivas es esencial para la investigación epidemiológica. Las

técnicas de PCR sólo son válidas para *Mycobacterium tuberculosis*.

Con respecto al tratamiento, existe un consenso bastante generalizado entre los autores de las recomendaciones que, en caso de las NAC graves, especialmente las que requieren ingreso en UCI, el tratamiento antimicrobiano debe cubrir, además de *S. pneumoniae* con grados intermedios de resistencia a penicilina, los gérmenes atípicos, los bacilos gramnegativos y *S. aureus*. Solamente en caso de tener factores de riesgo para la adquisición de infecciones por *P. aeruginosa* debe cubrirse esta bacteria. La pauta general consiste en una cefalosporina de tercera generación más un macrólido o fluoroquinolona con actividad antineumocócica (como levofloxacino), todos ellos administrados en principio por vía intravenosa. La BTS permite la sustitución de la cefalosporina de tercera generación por cefuroxima o amoxicilina, ácido clavulánico. Por tanto, en el caso de NAC grave que requiera ingreso en la UCI, la pauta antibiótica inicial debe ser muy amplia, ya que probablemente un error en esa cobertura se acompañará de un desenlace fatal.

Hay que especificar, que el β -lactámico no puede ser ceftazidima, ya que carece de actividad antineumocócica. No se ha demostrado el papel de las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica en monoterapia en la NAC grave ingresada en la UCI, aunque el espectro del antibiótico cubre los microorganismos más frecuentemente implicados en la NAC (excepto *P. aeruginosa*). No existen estudios comparativos entre el empleo de macrólidos y el de quinolonas en pacientes graves, por lo que la elección entre uno u otro (acompañando al β -lactámico) no está aclarada. La ATS iría más a favor del empleo de una fluoroquinolona y la BTS de un macrólido, entre los cuales es preferible el empleo de claritromicina. En contra del amplio empleo de fluoroquinolonas está la opinión de que los macrólidos se han utilizado más ampliamente (eritromicina) con buenos resultados, y que es previsible la aparición de resistencias con el uso extendido de fluoroquinolonas. Sin embargo, estas quinolonas (sobre todo gemifloxacino y moxifloxacino) son más activas frente a neumococos con alto grado de resistencia a la penicilina, por lo que podrían estar más indicadas en tratamientos dirigidos frente a este germen, que también podría ser resistente a macrólidos, aunque su utilidad clínica está por demostrar. En ausencia de meningitis, el fallo de tratamiento con NAC causada por neumococo resistente a la penicilina y a las cefalosporinas tratadas con dosis altas de β -lactámico es muy improbable. No se conoce aún el papel de los nuevos antibióticos, como las estreptograminas y a las oxazolidinonas, en la NAC grave.

Waterer et al²⁷ encontraron que el uso de monoterapia en las NAC bacteriémicas causadas por *S. pneumoniae* se asocia a un peor pronóstico que el empleo de dos antibióticos, aunque el exceso de mortalidad cruda ocurrió en pacientes con una inadecuada cobertura frente a gérmenes atípicos, por lo que este dato debe ser investigado más profundamente.

Este último aspecto plantea una inquietud no resuelta en las guías: ¿qué hacer con la pauta antibiótica empírica? Es evidente que si todos los cultivos son negativos, deberemos continuar con la combinación de antibióticos que hayamos elegido al inicio, según las recomendaciones, hasta el final del tratamiento. Si, por el contrario, es positiva la determinación de antígeno urinario de neumococo (prueba, como decíamos, poco sensible pero específica) y el paciente evoluciona de manera adecuada, ¿debemos dejar sólo un antibiótico? ¿el betalactámico que tradicionalmente nos ha dado más seguridad, o la quinolona que cubriría gérmenes atípicos y, por tanto, infecciones mixtas? Por el contrario, si son positivas las técnicas de determinación de antígeno urinario de *Legionella*, ¿estamos razonablemente seguros de que no existe una infección bacteriana típica? ¿debemos reducir el tratamiento antibiótico a un solo fármaco? ¿debemos añadir rifampicina, aunque su eficacia no esté probada?

Se aprecia, por tanto, que existen muchas cuestiones en el orden práctico que aún no se han resuelto. Es probable que se necesiten nuevas recomendaciones, más locales y centradas más específicamente en problemas concretos, que proporcionen claridad de ideas hasta donde las haya, pero estamos seguros de que es necesario llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados que aporten las evidencias que muchas veces echamos en falta.

BIBLIOGRAFÍA

- Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
- British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993;49:346-50.
- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM J. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811.
- 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. *Arch Bronconeumol* 1997;33:240-6.
- ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1998;11:986-91.
- Mandell LA, Niederman MS, the Canadian Community-acquired pneumonia Consensus group. Antimicrobial treatment of community acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993;4:25-8.
- Gialdroni CG, Bianchi. Guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:21.
- Schaberg T, Dalhoff K, Ewig S, Lorenz J, Wilkens H. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der ambulanten erworbenen Pneumologie. *Pneumologie* 1998;52:450.
- American Thoracic Society. Guidelines for the Management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
- British Thoracic Society. British Thoracic society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Thorax* 2001;56(Suppl IV):1-64.
- Rosón B, Carratalá J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes for community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.
- Keeley D. Guidelines for managing community acquired pneumonia in adults. Many recommendations remain based on the lowest grades of evidence. *BMJ* 2002;324:436-7.
- Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR, Obrosky DS, Schulz R, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society Guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997;278:32-9.
- Marras TK, Chan CK. Use of guidelines in treating community-acquired pneumonia. *Chest* 1998;113:1.689-94.
- Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122:612-7.
- Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guidelines for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;110:451-7.
- Malone D, Shabar H. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 2001;35:1.180-5.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hamusa 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.
- Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2.080-4.
- Álvarez Sánchez B, Álvarez-Lerma F, Jordá R, Serra J, López-Cambra MJ, Sandar MD, y Grupo de estudio de neumonía comunitaria grave en España. Factores pronósticos y etiología de los pacientes con neumonía comunitaria grave ingresados en UCI. Estudio multicéntrico español. *Med Clin (Barc)* 1998;111:650-4.
- Rello J, Rodríguez R, Jubert P, Álvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:723-8.
- Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1.599-604.
- Mira JP, Cariou A, Gras F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. A multicenter study. *JAMA* 1999;282:561-8.
- Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maraví E, Álvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996;22:1.294-300.
- 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.
- Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiological studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:346-8.
- Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumoniae. *Arch Intern Med* 2001;161:1.837-42.