

ABREVIATURAS

ATS:	American Thoracic Society
BAL:	Lavado broncoalveolar
BTS:	British Thoracic Society
CMV:	Citomegalovirus
DRSP:	Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESOCAP:	European Study on Community-acquired pneumonia
FiO ₂ :	Fracción inspirada de oxígeno
FMO:	Fracaso multiorgánico
FR:	Frecuencia respiratoria
G-CSF:	Factor estimulante del crecimiento de granulocitos
GTEI:	Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas
HIV:	Virus de inmunodeficiencia humana
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
NCG:	Neumonía comunitaria grave
NAC:	Neumonía adquirida en la comunidad
PaO ₂ :	Presión parcial de oxígeno
PEEP:	Presión espiratoria positiva al final de la espiración
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PPA:	Punción percutánea pulmonar aspirativa
PORT:	Pneumonia Patient Outcomes Research Team
PSB:	Protected sample brush
SaO ₂ :	Saturación arterial de oxígeno
SDRA:	Síndrome de distress respiratorio agudo

SEPAR: Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SMI: Servicio de Medicina Intensiva

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TBC: Tuberculosis

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VM: Ventilación mecánica

VNI: Ventilación no invasiva

VRS: Virus respiratorio sincitial

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1418-1426.
2. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993; 49:346-350.
3. Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, Thomas MF, Musher DM, Fine MJ. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *CID* 2000; 31:347-82.
4. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH, and the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
5. Frías J, Gomis M, Prieto J, et al. Tratamiento empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioterapia* 1998; 11:255-261.
6. Dorca J, Bello S, Blanquer J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:240-246.
7. American Thoracic Society. 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; 163:1730-1754.
8. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl.IV):1-64.

9. Nathwani D, Williams F, Winter J, Winter J, Ogston S, Davey P. Use of indicators to evaluate the quality of community-acquired pneumonia management. *CID* 2002; 34:318-323.
10. Simpson JCG, Macfarlane JT, Watson J, Woodhead MA, on behalf of the British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. A national confidential enquiry into community acquired pneumonia deaths in young adults in England and Wales. *Thorax* 2000; 55:1040-1045.
11. Rello J, Valles J, Jubert P, et al. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:310-314.
12. 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; 336:243-250.
13. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1102-1108.
14. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:312-318.
15. Marik PE. The clinical features of severe community acquired pneumonia presenting as septic shock. *J Crit Care* 2000;15:85-90.
16. European Study on Community-acquired pneumonia (ESOCAP) Committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11:986-991.
17. Alvarez Lerma F, Cisneros JM, Fernández Viladrich P y cols. Indicaciones de ingreso en el servicio de medicina intensiva de pacientes con infecciones graves. *Enf Infec Microbiol Clin* 1998; 16:423-430.
18. Anónimo. Boletín epidemiológico. Secretaría de salud pública, 1997.

19. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137:977-988.
20. Foy HM, Cooney MK, Allan I, et al. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979; 241:253-258.
21. Leeper KV. Severe community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1996; 11:96-108.
22. 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. *Med Clin* 1998; 111:650-654.
23. Ebright J, Rytel M. Bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28:220-223.
24. Verghese A, Berk SL. Bacterial pneumonia in the elderly. *Medicine* 1983; 62:271-285.
25. Rello J, Gallego M. Pneumonia in the elderly. In: *Respiratory Infections*. Second edition. Chapter 20. Pag. 269-279. Edited by M.S. Niederman. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
26. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107:511-516.
27. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P and the French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and prognosis factors. *Chest* 1994; 105:1487-1495.

28. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Álvarez B, and the Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:723-8.
29. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:575-587.
30. 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; 160:923-929.
31. Koivula I, Sten M, Mäkela PH. Risk factors for pneumonia en the elderly. *Am J Med* 1994; 96:313-320.
32. Krumpe PE, Cumiskey JM, Lillington GA. Alcohol and the respiratory tract. *Med Clin North Am* 1984; 68:201-209.
33. Nair MP, Kronfol ZA, Swartz SA. Effects of alcohol and nicotine on cytotoxic functions of human lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54:395-409.
34. Grau I, Pallarés R. Neumonía neumocócica. En: *Infecciones graves: implicaciones terapéuticas de la neumonía extrahospitalaria grave*, Tomo 1; capítulo 2. Pag. 17-33. Editado por Rello J, Vallés J. Edikamed 1999.
35. El-Ebiary M, Sarmiento. X, Torres A, et al. Prognostic factors of severe *Legionella* pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1467-1472.
36. Leroy O, Santré C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21:24-31.

37. Pachon J, Prados MD, Capote JA, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:369-373.
38. Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993; 103:232-235.
39. Örtqvist A, Hedlund J, Grillner L, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Eur Respir J* 1990; 3:1105-1113.
40. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118:1344-1354.
41. Pascual FE, Matthay MA, Bacchetti P, Wachter RM. Assessment of prognosis in patients with community-acquired pneumonia who require mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117:503-512.
42. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134-141.
43. British Thoracic Society Research Committee and The 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.
44. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25:198-206.

45. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a “severity of illness” score. *Intensive Care Med* 1989; 15:302-307.
46. Marrie TJ. Pneumonia in the elderly. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2:192-197.
47. Fein AM. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999; 28:726-729.
48. Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352:1295-1302.
49. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1999; 20: 563-573.
50. Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection. *Arch Intern Med* 1997; 157:2190-2195.
51. Miralles R. Neumonía en el paciente geriátrico. En: J. Rello, J. Vallés. Infecciones graves. Implicaciones terapéuticas de la neumonía comunitaria grave. Tomo 2. Barcelona. Edika Med; 1999: 18-33.
52. Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985; 10:204-210.
53. Hook EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal pneumonia. *JAMA* 1983; 249:1055-1057.
54. Ely EW. Pneumonia in the elderly: Diagnostic and therapeutic challenges. *Infect Med* 1997; 14:643-654.
55. Lieberman D, Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly. A practical guide to treatment. *Drugs and Aging* 2000;17:93-105.

56. 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; 154:1450-1455.
57. Lynch JP III, Martínez FJ. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4:162-172.
58. Ankee S, Srinath L, Ramírez J. Community-acquired pneumonia in the elderly: Association of mortality with lack of fever and leukocytosis. *South Med J* 1997; 90:296-298.
59. Janssens JP, Gauthey L, Herrmann F, Tkatch L, Michel JP. Community-acquired pneumonia in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:539-544.
60. Lieberman D, Lieberman D, Schlaeffer F, Porath A. Community-acquired pneumonia in old age: A prospective study of 91 patients admitted from home. *Age and Ageing* 1997; 26:69-75.
61. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: An assessment of disease burden. *J Infect Dis* 1999; 179:25-30.
62. McCabe WR, Jackson GC. Gram-negative bacteremia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110:847-855.
63. Fernández-Solá J, Junque A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Marquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155:1649-1654.
64. Capps JA, Coleman GH. Influence of alcohol on prognosis of pneumonia in Cook County Hospital. *JAMA* 1923; 80:750-752.
65. Chomet B. Lobar pneumonia and alcoholism: an analysis of thirty-seven cases. *Am J Med Sci* 1963; 253:76/300-80/304.

66. Saitz R, Ghali WA, Moskowitz MA. The impact of alcohol-related diagnosis on pneumonia outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157:1446-1452.
67. Adams HG, Jordan C. Infections in the alcoholic. *Med Clin North Am* 1984; 68:179-200.
68. Watanakunakorn C, Greifenstein A, Stroh K, et al. Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980 to 1989. *Chest* 1993; 103:1152-1156.
69. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:757-760.
70. Fruchtman SM, Gombert ME, Lyons HA. Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. A report of ten cases. *Chest* 1983; 83:598-601.
71. Jay SJ, Johanson WG Jr, Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293:798-801.
72. Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991;12:303-318.
73. Kirtland SH, Winterbauer RH, Dreis DF, Pardee NE, Springmeyer SC. A clinical profile of chronic bacterial pneumonia. Report of 115 cases. *Chest* 1994; 106:15-22.
74. 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.
75. Marrie TH, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalisation: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11:586-599.
76. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:343-348.

77. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316-1320.
78. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 118:193-203.
79. Torres A, Dorca J, Zalacaín 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.
80. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MA, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-48.
81. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-1505.
82. Hatchette TF, Gupta R, Marrie T. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1349-1356.
83. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Vallés J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1473-5.
84. Segado Soriano A, López González-Cobos C, Montés Germán I, Pinilla Lorente B, Garcia Castaño J, Muiño Miguez A. Factores pronóstico de mortalidad en la neumonía comunitaria que requiere hospitalización. *Rev Clin Esp* 1994; 194:276-281.
85. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309-1315.

86. Cordero L, Pachón J, Rivero A, et al; Grupo andaluz para el estudio de enfermedades infecciosas. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2063-2068.
87. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalised patients with HIV infection. The pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalised patients with HIV (PIP) study. *Chest* 2000; 117:1017-1022.
88. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vázquez JM. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: a prospective study of 68 episodes. *Eur Respir J* 1994; 235-239.
89. Tumbarello M, Tacconelli E, Gaetano K, et al. Bacterial pneumonia in HIV- infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:39-45.
90. Collin BA, Reuben R. Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:781-805.
91. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93:29-34.
92. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in non-resolving pneumonia. *Chest* 1990; 98:1322-1326.
93. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiels S, Pai PB. When the pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987; 8:529-541.
94. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991; 115:428-436.
95. Middleton R, Gibbon JH. The prognostic value of the initial leukocyte and differential count in lobar pneumonia. *Am J Med Sci* 1930; 180:31-36.

96. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:877-884.
97. Stevens RM, Teres D, Skillman JJ, Feingold S. Pneumonia in an intensive care unit. A 30-month experience. *Arch Intern Med* 1974; 134:106-111.
98. Bistrian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semistarved states in hospitalised adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:1148-1155.
99. Hoffenberg R, Black E, Brock JF. Albumin and γ -globulin tracer studies in protein depletion states. *J Clin Invest* 1966; 45:143-152.
100. Kirsch R, Frith L, Black E, Hoffenberg R. Regulation of albumin synthesis and catabolism by alteration of dietary protein. *Nature* 1968; 21:578-579.
101. Chandra RK. Nutrition, immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet* 1983; 1:688-691.
102. Tilghman RC, Finland M. Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 1937; 59:602-619.
103. Bullowa JGM, Wilcox C. Incidence of bacteremia in the pneumonias and its relation to mortality. *Arch Intern Med* 1935; 55:558-573.
104. Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107:1342-1349.
105. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela R, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate análisis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318-324.
106. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-528.

107. MacFarlane JT, Word MJ, Finch RG, McGrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2:255-258.
108. Sorensen J, Cederholm I, Carlsson C. Pneumonia: a deadly disease despite intensive care treatment. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:329-335.
109. Leroy O, Georges H, Beuscart C, et al. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996; 22:1307-1314.
110. Örqvist A, Sterner G, Nilson AJ. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985; 17:377-386.
111. Woodhead MA, MacFarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of Legionella with pneumococcal and mycoplasmal pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987; 81:133-139.
112. Falcó V, Fernandez de Sevilla, et al. *Legionella pneumophila*. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1991; 100:7-1011.
113. Feldman C, Ross S, Mahomed AG, et al. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial treatment. *Respir Med* 1995; 89:187-192.
114. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, et al. Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics. *Chest* 1995; 107:214-217.
115. Meehan TP, Fine MJ, Krunholz HM, et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278:2080-2084.

116. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiological based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591-597.
117. Le Gall JR, Loirat P, Alperovich A, et al. A simplified acute physiologic score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12:975-977.
118. Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK, McGowan JE, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995; 108:932-936.
119. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalised with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:346-348.
120. 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; 119:181-184.
121. Wunderink RG, Waterer GW. Appropriate microbiological testing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119:5-7.
122. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001; 95:78-82.
123. Ewig S, Bauer T, Hasper E, Marklein G, Kubini R, Lüderitz B. Value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia treated in a tertiary care center. *Respiration* 1996; 63:164-169.
124. San Pedro GS, Campbell GD. Limitations of diagnostic testing in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Sem Respir Infect* 1997; 12:300-307.

125. Barlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333:1618-1624.
126. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalised patients. *Chest* 1992; 101:1005-1012.
127. Lim I, Shaw DR, Stanley DP, Lumb R, McLennan G. A prospective hospital study of the aetiology of community-acquired pneumonia. *Med J Aust* 1989; 151:87-91.
128. Lorente MLL, Falguera M, Nogués A, Ruiz González A, Merino MT, Caballero MR. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by polymerase chain reaction (PCR) in whole blood: a prospective clinical study. *Thorax* 2000; 55:133-137.
129. Ruiz González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia in unknown etiology? A microbiological study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106:385-390.
130. Landsman JB. Bacteraemia and prognosis in lobar pneumonia: the results of quantitative blood culture in pneumococcus pneumonia. *Glasg Med J* 1952; 33:33-45.
131. Dowling HF, Lepper MH. The effect of antibiotics (penicillin, aureomycin, and terramycin) on the fatality rate and incidence of complications in pneumococcal pneumonia. A comparison with other methods of therapy. *Am J Med Sci* 1951; 222:396-403.
132. Van Metre TE. Pneumococcal pneumonia treated with antibiotics: the prognostic significance of certain clinical findings. *N Engl J Med* 1954; 251:1048-1052.
133. Mufson MA, Kruss DM, Wasil RE, Metzger WI. Capsular types and outcome of bacteremic pneumococcal disease in the antibiotic era. *Arch Intern Med* 1974; 374:505-510.

134. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985; 7:133-142.
135. 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; 24:1052-1059.
136. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, 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; 160:1399-1408.
137. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998; 27:764-770.
138. Garau J. Clinical failures: the tip of the iceberg?. *Respir Med* 2001;95 (suppl A):S5-11.
139. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy and prevention. Franklin County Pneumonia Study Group. *JAMA* 1996; 275:194-198.
140. Pallarés R, Viladrich PF, Liñares J, et al. Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections. *Microb Drug Resist* 1998; 4:339-347.
141. Einarsson S, Kristjansson M, Kristinsson KG, et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:253-256.

142. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1835-1842.
143. Klugman KP, Feldman C. The clinical relevance of antibiotic resistance in the management of pneumococcal pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7:180-184.
144. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain (erratas publicadas en *N Engl J Med* 1995;333:1655). *N Engl J Med* 1995; 333:474-480.
145. Metlay JP, Hoffman J, Cetron MS, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2000; 30:520-528.
146. 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; 29:321-327.
147. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance., 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90:223-229.
148. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones. *N Engl J Med* 1999; 342:233-239.
149. Ho PL, Que TL, Tsang DN, Ng TK, Chow KH, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1310-1313.
150. Wise R, Brenwald N, Gill M, Fraiese A. *Streptococcus pneumoniae* resistance to fluoroquinolones. *Lancet* 1996; 348:1660.

151. Goldsmith CE, Moore JE, Murphy PC, Ambler JE. Increased incidence of ciprofloxacin resistance in penicillin-resistant pneumococci in Northern Ireland. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:420-421.
152. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton SL, et al. Brief report: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:747-750.
153. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), cefditoren (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and –resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 481-484.
154. Fasola E, Spangler SK, Ednie LM, et al. Comparative activities of LY 333328, a new glycopeptide, against penicillin-susceptible and –resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2661-2663.
155. Barlett JG. Legionnaires' disease: overtreated, underdiagnosed. *J Crit Illness* 1993; 8:755-768.
156. Roig J, Rello J, Yu VL. Legionnaires disease: a guide to diagnosis and therapy. *J Respir Dis* 2002; 23:229-234.
157. Yu VL, Plouffe JF, Castellani-Pastoris M, et al. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in consecutive patients with community-acquired pneumonia: and international collaborative survey. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 00.

158. Cloud JL, Carroll KC, Pistón P, Erali M, Hillyard DR. Detection of *Legionella* Species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. J Clin Microbiol 2000; 38:1709-1712.
159. Heath CH, Grove DI, Looke DFM. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:286-290
160. Byrd RP, Roy TM. Rhabdomyolysis and bacterial pneumonia. Respir Med 1998; 92:359-362.
161. Regnier B, Petitpretz P, Wolff M, N'kam M, Eben-Moussi E, Vachon F. Pneumopathies graves a *Chlamydia psittaci*. Ann Med Inter 1982; 133:178-181.
162. Leroy FH, Swann P. Mycoplasmal pneumonia. Postgrad Med 1984; 76:70.
163. Cosentini R, Blasi F, Raccanelli R, et al. Severe community-acquired pneumonia: a possible role for *Chlamydia pneumoniae*. Respiration 1996; 63:61-65.
164. Mansel K, Rosenow EC, Smith TF, Martin JW. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Chest 1989; 95:639-646.
165. Cassell GH, Cole BC. Mycoplasmas as agents of human disease. New Engl J Med 1981; 304:80-89.
166. Lieberman D. Atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Clin Chest Med 1999; 20:489-497.
167. Berk SL, Neumann P, Holtsclaw S, Smith JK. *Escherichia coli* pneumonia in the elderly. Am J Med 1982; 72:899-902.
168. 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; 156:1908-1914.

169. Niederman MS. Pathogenesis of airway colonization: lessons learned from studies of bacterial adherence. *Eur Respir J* 1994; 7:1737-1740.
170. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1320-1324.
171. Pennington JE, Reynolds HY, Carbone PP. Pseudomonas pneumonia: a retrospective study of 36 cases. *Am J Med* 1973; 55:155-160.
172. El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:645-651.
173. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:39-45.
174. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1996; 124:792-802.
175. Cartwright KAV, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Daczmariski EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991; 338:554-557.
176. Reilly S, Gaunt PN. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991; 338:1143-1144.
177. Dolin R, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 36-2001. Acute febrile respiratory illness in a 57-year-old man with recurrent pulmonary disorders. *N Engl J Med* 2001;345:1558-1565.
178. Avendano LF, Larranaga C, Palomino MA, et al. Community- and hospital-acquired respiratory syncytial virus infections in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:564-568.

179. Ayward RB, Burdge DR. Ribavirin therapy of adult respiratory syncytial virus pneumonitis. *Arch Intern Med* 1991; 151:2303-2304.
180. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al, and the Hantavirus Study Group. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330:949-955.
181. Khan AS, Young JC. Hantavirus pulmonary syndrome: at the crossroads. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:205-209.
182. Feldman S. Varicella-zoster virus pneumonitis. *Chest* 1994; 106 (suppl):22S-27S.
183. Cowl CT, Prakash UB, Shawn Mitchell P, Migden MR. Varicella-zoster virus detection by polymerase chain reaction using bronchoalveolar lavage specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:753-754.
184. Mer M, Richards GA. Corticosteroids in life-threatening varicella pneumonia. *Chest* 1998; 114:426-431.
185. Alberg JAML, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115:734-740.
186. Sarosi GA, Davies SF. Community-acquired fungal diseases. In *Community-acquired pneumonia*. Ed. by Marrie TJ. 2001. Chapter 43;679-708.
187. Castella X, Artigas A, Fernández M, Quintana E. Adult respiratory distress syndrome and miliary tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:396-397.
188. Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodríguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1987; 13:175-182.
189. Barlett JG, Gorbach SL. Triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 1975; 68: 560-566.

190. Barlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (suppl 4):S248-255.
191. Barlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:19-23.
192. Ries K, Levison ME, Kaye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection. *Arch Intern Med* 1974; 133:453-458.
193. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, Sparkman T, Bass JB Jr. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol* 1983; 17:255-259.
194. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344:665-671.
195. Sá Borges M, Liébana A. Neumonía aspirativa. En: *Opiniones en neumonías*. Ed. Rello J. 2000.
196. Örtqvist A, Kalin M, Lejdebron L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97:576-582.
197. European Study on Community Acquired Pneumonia Committee. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 8:391-426.
198. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 37-2001. *N Engl J Med* 2001; 345:1627-1634.
199. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 1990; 69:307-315.
200. Tobin MJ. Diagnosis of pneumonia: techniques and problems. *Clin Chest Med* 1987; 8:513-527.

201. Barlett JG. Diagnosis of bacterial infections of the lung. Clin Chest Med 1987; 8:119-134.
202. Barlett RC, Melnick A. Usefulness of Gram stain and routine and quantitative culture of sputum in patients with and without acute respiratory infection. Conn Med 1970; 34:347-351.
203. Rein MF, Gwaltney JM, O'Brien W, Jennings RH, Mandell GL. Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. JAMA 1978; 239:2671-2673.
204. Barlett JG. Diagnostic accuracy of transtracheal aspiration bacteriologic studies. Am Rev Respir Dis 1977; 115:777-782.
205. Rosón B, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Clin Infect Dis 2000; 31:869-874.
206. Barrett-Connor E. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. Am Rev Respir Dis 1970;103:845-848.
207. Bohte R, Hermans J, van den Broek PJ. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:201-205.
208. Gleckman R, De Vita J, Hibert D, et al. Sputum Gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1988; 26:846-849.
209. Skerret SJ. Diagnostic testing to establish a microbial cause is helpful in the management of community-acquired pneumonia. Semin Respir Infect 1997; 12:308-321.

210. Burman LA, Trollfors B, Andersson B, et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect Dis* 1991; 163:1087-1093.
211. Plouffe JF, File TM, Breiman RF, et al. Reevaluation of the definition of legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1286-1291.
212. Sahn SA. Management of complicated parapneumonia effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:813-817.
213. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1700-1708.
214. Peña N, Muñoz F, Vargas J. Yield of percutaneous lung needle aspiration in lung abscess. *Chest* 1990; 97; 69-74.
215. Zalacaín R, Llorente L, Gaztelurrutia L, et al. La punción transtorácica con aguja ultrafina en las neumonías de alto riesgo adquiridas en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1993; 100:567-570.
216. Samper J, Martínez J, de Letona L, et al. Utilidad de la punción aspirativa pulmonar con aguja fina en procesos infecciosos y malignos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100:571.
217. Ariza MAG, Nuez JT, Aguirán E, et al. Complicaciones y riesgo de la punción aspirativa transtorácica. Estudio de 873 pacientes y revisión de la literatura. *Arch Bronconeumol* 1990; 26:601-603.
218. Torres A, Jiménez P, Puig de la Bellacasa J, et al. Diagnostic value of nonfluoroscopic percutaneous lung needle aspiration in patients with pneumonia. *Chest* 1990; 98:840-844.

219. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubert A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchialveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:306-310.
220. Shelhamer JM, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med* 1996; 124:585-599.
221. Skerret SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:531-548.
222. Farrington M, Rubenstein D. Antigen detection in pneumococcal pneumonia. *J Infect* 1991; 23:109-116.
223. Boersma WG, Lowenberg A, Holloway Y, Kuttscrutter H, Snijder JAM, Koeter GH. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 1991; 46:902-906.
224. Edwards EA, Coonrod JD. Coagglutination and counterimmunoelectrophoresis for detection of pneumococcal antigens in the sputum of pneumonia patients. *J Clin Microbiol* 1980; 11:488-491.
225. Macfarlane J. An overview of community-acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society study. *Semin Respir Infect* 1994; 9:153-165.
226. Sands RL, Green ID. The diagnosis of pneumococcal chest infection by counter-current-immunoelectrophoresis. *J Appl Bacteriol* 1980; 49:471-478.
227. Dominguez JA, Manterola JM, Balvia R, et al. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated by selective ultrafiltration. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2334-2336.
228. Dominguez JA, Gali N, Pedroso P, et al. Comparison of the Binax Legionella urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest *Legionella* urine antigen

- EIA for detection of *Legionella* antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. J Clin Microbiol 1998; 36:2718-2722.
229. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. J Clin Microbiol 1997; 35:954-956.
230. Weber PC, Kuijper EJ, Yzerman EPF, Speelman P, Dankert J, Van Ketel RJ. Significance of the *Legionella* urinary antigen test during an outbreak. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy, September 1999; abstract 226:195,1999.
231. Kholer RB, Winn WC Jr, Wheat LJ. Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. J Clin Microbiol 1984;20:605.
232. Ieven M, Goossens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. Clin Microbiol Rev 1997; 10:242-256.
233. Schluger NW, Rom WN. The polymerase chain reaction in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:11-16.
234. Cloud JL, Carroll KC, Pixton P, Erali M, Hillyard DR. J Clin Microbiol 2000; 38:1709-1712.
235. Menéndez R, Córdoba J, de la Cuadra R, 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; 159:1868-1873.
236. Niederman MS. Severe community-acquired pneumonia: what do we need to know to effectively manage patients?. Intensive Care Med 1996; 22:1285-1287.

237. Franklin C, Henrickson K, Weil MH. Reduced mortality of pneumococcal bacteremia after early intensive care. *J Intensive Care Med* 1991; 6:302.
238. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15:77-83.
239. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:628-644.
240. Gentry LO, Rodríguez-Gómez G, Kohler RB, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:31-35.
241. Sanders WE Jr, Morris JF, Alessi P, et al. Oral ofloxacin for the treatment of acute bacterial pneumonia: use of a nontraditional protocol to compare experimental therapy with “usual care” in a multicenter clinical trial. *Am J Med* 1991; 91:261-266.
242. Rello J, Triginer C. Dosis única de aminoglucósidos. *Rev Clin Quimiot* 1997; 10:195-202.
243. Craig WA, Andes D. Aminoglycosides are useful for severe respiratory tract infections. *Sem Respir Infect* 1997; 12:271-277.
244. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-1842.
245. Bergogne-Bérézin E. Pharmacokinetics of antibiotics in the respiratory tract: clinical significance. *Clin Pulmonary Med* 1998; 5:211-220.
246. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:165-172.

247. Craig WA. Interrelationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22:89-93.
248. Ambrose PG, Grasella DM, Grasela TH, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*: analysis of phase-III clinical trials. (abstract 1387,p. 28). In: Programs and abstracts from the 40th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy. Washington, DC. American Society of Microbiology; 2000.
249. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:483-490.
250. Gerber AR, Vastola AP, Brandel J, Craig WA. Selection of aminoglycoside resistant variants of *Pseudomonas aeruginosa* in an in vivo model. *J Infect Dis* 1982; 146:691-697.
251. Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, et al. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. *Arch Intern Med* 1989; 149:2269-2273.
252. Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:630-635.
253. Jay S, Sohanson W, Pierce A. The radiologic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293:798-801.
254. MacFarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires disease,

- pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39:28-33.
255. Kazzaz JE, Horowitz S, Xu J, et al. Differential patterns of apoptosis in resolving and nonresolving bacterial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:2043-2050.
256. Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992; 24:247-255.
257. Berkman N, Breuer R. Pulmonary involvement in lymphoma. *Respir Med* 1993; 87:85-92.
258. Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993; 188:817-820.
259. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993; 14:677-692.
260. Wallace JM, Rao AV, Glassroth J. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1523-1529.
261. Janssen RS, St Louis ME, Satten GA, et al. HIV infection among patients in U.S. acute care hospitals: strategies for the counseling and testing of hospital patients. *N Engl J Med* 1992; 327:445-452.
262. Ost D, Rozenshtein A, Fein A. Nonresolving pneumonia. In: *Community-Acquired Pneumonia*, edited by Marrie. Kluwer. New York 2001.
263. Waterer GW, Wunderink RG. Adjunctive and supportive measures for community-acquired pneumonia. In: *Critical Care Infectious Diseases Textbook*, edited by Rello, Vallés, Kollef. Kluwer. Boston 2001.

264. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic Shock and respiratory failure in community-acquired pneumonie have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1599-1604.
265. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnot PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogen* 1997; 24:1-8.
266. Fang XM, Schroder S, Hoeft A, Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27:1330-1334.
267. Danis VA, Millington M, Hyland VJ, Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol* 1995; 99:303-310.
268. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102:1369-1376.
269. Gagnon S, Ahmad M, Boota ND, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for sever *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1444-1450.
270. Sun TN, Yang JY, Zheng LY, Deng WW, Sui ZY. Chemotherapy and its combination with corticosteroids in acute miliary tuberculosis in adolescents and adults: analysis of 55 cases. *Chin Med J* 1981; 94:309-314.

271. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1993; 104:389-392.
272. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evaluation in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-687.
273. Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med* 2001; 29:S121-S125.
274. Nelson S. Novel Nonantibiotic therapies for pneumonia. Cytokines and host defense. *Chest* 2001; 119:419S-425S.
275. Fedson DS. Pneumococcal vaccination in the prevention of community-acquired pneumonia: an optimistic view of cost-effectiveness. *Semin Respir Infect* 1993; 8:285-293.
276. Ortvist A, Hedlund J, Burman LA, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998; 351:399-403.
277. Nguyen-Van-Tam JS, Neal KR. Clinical effectiveness, policies, and practices for influenza and pneumococcal vaccines. *Semin Respir Infect* 1999; 14:184-195.
278. Hedlund J, Ortvist A, Konradsen HB, Kalin M. Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:281-286.

279. Kohzuki T, Eguchi Y, Kato M, et al. Protective activity of anti-exotoxin A monoclonal antibody against mice infected with toxin-producing *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 1993; 167:119-125.
280. Hector RF, Collins MS, Pennington JE. Treatment of experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with a human IgM monoclonal antibody. J Infect Dis 1989; 160:483-489.
281. Pennington JE, Hickey WF, Blackwood LL, et al. Active immunization with lipopoly saccharide *Pseudomonas* antigen for chronic *Pseudomonas* bronchopneumonia in guinea pigs. J Clin Invest 1981; 68:1140-1148.
282. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al. A controlled trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. JAMA 1991; 266:1097-1102.
283. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1991; 324:429-436.
284. deBoisblanc BP, Mason CM, Andresen J, et al. Phase 1 safety trial of filgastrim (r-metHuG-CSF) in non-neutropenic patients with severe community acquired pneumonia. Respir Med 1997; 91:387-394.
285. Nelson S, Belknap SM, Carlson RW, et al. A randomized controlled trial of filgastrim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Infect Dis 1998; 178:1075-1080.
286. Nelson S, Heyder AM, Stone J, et al, for the Multilobar Pneumonia Study Group. A randomized controlled trial of filgastrim for the treatment of hospitalized patients with multilobar pneumonia. J Infect Dis 2000; 182:970-973.

287. Root RK, Marrie TH, Lodato RF, Cade JF, Feaster J, Welch W, Milwee S, Vincent JL, Torres A, Rello J, Nelson S. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of Filgastim in patients hospitalised with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* in press.
288. Wunderink RG, Leeper KV, Schein R, et al. Filgastim in patients with pneumonia and severe sepsis of septic shock. *Chest* 2001; 119:523-529.
289. Skerret SJ, Martin TR. Intratracheal interferon- γ augments pulmonary defenses in experimental legionellosis. *Crit Care Med* 1994; 149:50-58.
290. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet* 1997; 349:1513-1515.
291. Healy DP. New and emerging therapies for sepsis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:648-654.
292. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
293. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120:760-770.
294. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-822.
295. Martin TJ, Sanders MH, Bierman MI, Hovis JD. Non-invasive application of bi-level positive airway pressure to prevent endotracheal intubation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1994; 23: Suppl:A129 abstract.

296. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-1806.
297. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink RG, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109:179-193.
298. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325:1825-1830.
299. Wysocki M, Tric L, Wolff Ma, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107: 761-768.
300. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429-435.
301. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:807-818.
302. Antonelli M, Conti G, Moro L, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718-1728.
303. Brett A, Sinclair DG. Use of continuous positive airway pressure in the management of community acquired pneumonia. *Thorax* 1993; 48:1280-1281.

304. Boix JH, Miguel V, Aznar O, et al. Presión positiva continua de la vía aérea en la insuficiencia respiratoria aguda debida a neumonía por *Pneumocystis carinii*. Rev Clin Esp 1995; 195:69-73.
305. Continuous positive airway pressure ventilation for respiratory failure associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia. Respiratory Medicine 1991; 85:133-138.
306. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri U. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1585-1591.
307. Navalesi P. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:761.
308. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet J.C. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2001; 27:812-821.
309. Hill NS. Noninvasive ventilation routine therapy for community-acquired pneumonia? Not so fast!. Intensive Care Med 2001; 27:797-799.
310. Dreyfuss D, Djedaini K, Lanore JJ, et al. A comparative study of the effects of almitrine bimesylate and lateral position during unilateral bacterial pneumonia with severe hypoxemia. Am Rev Respir Dis 1992; 146:295-299
311. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, et al. Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia: Impact of fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:724-730.
312. Roissant R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993; 328:399-405.

313. Gomez FP, Iglesia R, Torres A, et al. Nitric oxide inhalation in severe pneumonia. *Eur Respir J* 1997; 10 (suppl 25):21S.
314. McGarvey RN, Harper JJ. Pneumonia mortality reduction and quality improvement in a community hospital. *QRB Qual Rev Bull* 1993; 19:124-130.
315. Sthal JE, Barza M, DesJardin J, Martín R, Eckman MH. Effect of macrolides as part on initial empiric therapy on length of stay in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2576-2580.
316. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562-2572.
317. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001; 119:1420-1426.
318. Medical Section of the American Lung Association. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 254-255.
319. Garrow JS. Treatment of obesity. *Lancet* 1992; 340: 409-413.
320. Bone RC, Maunder R, Slotman G, Silverman H, Hyerstm M, Kerstein MD, et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: the PaO₂/FiO₂ ratio and its differential response to conventional therapy. *Chest* 1991; 96:849-851.
321. Bone RC. Respiratory failure. *Med Clin North Am* 1983; 67:549-747.
322. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.

323. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
324. Murray JF, Mattay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723.
325. Marrie TJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect* 1990; 5:260-268.
326. Mufson MA, Oley G, Hughey D. Pneumococcal disease in a medium-sized community in the United States. *JAMA* 1982; 248:1486-1489.
327. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia. Results of the pneumonia patient outcomes research team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159:970-80.
328. File TM. Overview of resistance in the 1990s. *Chest* 1999; 115:3S-8S.
329. Cross JT, Campbell GD. Drug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:499-506.
330. Rello J, Catalán M, Díaz E, Bodí M, Álvarez B. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* (in press).
331. Bodí M, Sirvent J, Badía JR, Doblas A, Mendia A, Almirall J. Análisis del tratamiento antibiótico en los 100 primeros casos del estudio multicéntrico español de neumonía comunitaria grave. *Med Intensiva* 2002; 26: 145 (abstract).

CONCLUSIONES

1. La identificación del agente causal permite el ajuste del tratamiento antibiótico, de acuerdo al mismo. Se realiza una mayor proporción de cambios en el tratamiento en los casos de neumonía de etiología filiada (3/4) que en los de etiología desconocida (1/3). Basándose en los resultados de los cultivos se pudo reducir el espectro antibiótico en 1/3 de la población estudiada.
2. El estudio microbiológico está justificado en los pacientes con neumonía comunitaria grave ya que tiene un impacto en su evolución. La mortalidad en el grupo de pacientes que se realiza el cambio de antibiótico guiado por los resultados de los cultivos es menor que en los que se realiza por mala evolución clínica.
3. Los microorganismos identificados con más frecuencia como responsables de neumonía comunitaria grave (más del 50%) fueron *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. La cobertura empírica de todos estos pacientes debe incluir ambos patógenos.
4. La neumonía comunitaria grave es más frecuente entre la población mayor de 65 años; más de la mitad de los episodios acontece en este grupo de población. La mortalidad en este grupo es superior, alcanzando una diferencia en los pacientes de más de 75 años del 15%. Debería generalizarse la vacunación antineumocócica en la población con edad superior a 65 años.
5. En tres de cada cuatro pacientes el tratamiento antibiótico empírico estaba de acuerdo con las guías de la ATS-93 y la IDSA-98. La mortalidad se duplicó en el grupo de

pacientes cuyo tratamiento no se ajustaba a las mismas. El uso de las guías de práctica clínica debe desarrollarse en la práctica asistencial.

6. A pesar del empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VNI), más de la mitad de los pacientes requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica convencional. La utilización de VNI contribuye a seleccionar una subpoblación de pacientes más graves en el grupo de intubados.
7. La prevalencia de determinadas etiologías varía dependiendo del tipo de soporte ventilatorio. *Legionella pneumophila* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes intubados.
8. La supervivencia en los pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* fue menor al 20%. Esta etiología no se pudo predecir por ninguna condición de base. *P. aeruginosa* junto con *S. pneumoniae* fueron los patógenos asociados con una mayor mortalidad. El tratamiento empírico de la neumonía comunitaria grave que requiere intubación debería contemplar esta etiología.
9. En los pacientes sometidos a intubación se realizaron mayor proporción de técnicas diagnósticas. Se identificó con ello el microorganismo responsable en las 2/3 partes de pacientes intubados, mientras en los no intubados esta proporción no alcanzó el 50%.

10. Las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con neumonía comunitaria grave fueron el shock en los que fallecieron en las primeras 72 horas y, Síndrome de Distres Respiratorio Agudo y Fracaso Multiorgánico en aquellos que fallecieron tardíamente. *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo responsable en 3/4 casos de sobreinfecciones en los pacientes intubados.

DISCUSSION

1. EPIDEMIOLOGIA

En general la definición de neumonía comunitaria grave según las diferentes sociedades científicas se superpone: infección aguda del parénquima pulmonar cuya gravedad viene dada por la presencia de insuficiencia respiratoria grave y/o sepsis grave. La edad y la presencia de determinadas comorbilidades contribuyen junto con la presencia de signos de gravedad a la decisión del ingreso o no del paciente afecto de neumonía comunitaria grave en la UCI.

1.1. Edad

En esta Tesis, la neumonía comunitaria grave acontecía con mayor frecuencia en los pacientes de más de 65 años: 29,3% de los episodios neumónicos analizados eran en pacientes entre 65 y 74 años y el 23,5% en pacientes de más de 75 años. La edad como factor de riesgo y factor pronóstico en la neumonía ha sido muy debatida en estudios previos. En un estudio publicado por Marrie (325), donde analizaba la epidemiología de la neumonía comunitaria en un grupo de 1.118 pacientes que requirieron hospitalización en Halifax, objetivaba una incidencia superior en las edades entre 65 y 74 años (1,35 por 1.000 adultos) y los de 75 años o más (11,6 por 1.000 adultos). También en un estudio de Mufson y col. (326) que analizaba una población base de 300.000 refería una prevalencia superior en los pacientes de más de 60 años (el 61% de los casos acontecía en este subgrupo de población). Se debe señalar que estos autores no analizaron los casos de

neumonía comunitaria grave en particular y además incluían en su estudio los ancianos que provenían de centros de larga estancia.

El origen de la neumonía en un paciente ingresado en un centro de larga estancia ya implica un factor de riesgo y un factor pronóstico negativo “per se”; la etiología de la neumonía en este tipo de pacientes difiere de los enfermos que ingresan provenientes del domicilio (mayor proporción de microorganismos multirresistentes). En Norteamérica (325) se ha estimado que el 14,4% de pacientes ancianos con neumonía provienen de un centro de larga estancia, sin embargo la institucionalización en este grupo de pacientes es inferior en Europa (5%) (31).

La mortalidad de la neumonía comunitaria grave se ha comprobado que es superior en la población anciana. Se ha observado un exceso de mortalidad en los pacientes de más de 65 años de un 9% (IC 95%; 21,1 a -1,8). El exceso de mortalidad en el grupo de más de 75 años fue del 15,4% (IC 95%; 30,7 a 0,1). También en los estudios de Marrie (325) y de Mufson y col. (326) se comprueba en la neumonía comunitaria en general una mayor mortalidad en este grupo de población. Marrie (325) objetivaba que el 43% de los casos analizados acontecían en los pacientes de más de 70 años y suponía el 61% de fallecimientos. Estudios más recientes comprueban estos datos (46,48,115,327). En cuanto a la neumonía comunitaria grave en particular, en la última década los estudios realizados para el análisis de factores pronóstico también han mostrado una mayor mortalidad (27,36-37), una mayor estancia hospitalaria y un mayor tiempo de recuperación (39). Almirall y col. (26) demostraba que la edad era un factor independiente asociado a mortalidad. Sin embargo en una serie de Rello y col. (28) observaban que dos tercios de la población anciana presentaba una o más comorbilidades. Por ello, si bien la neumonía es más frecuente en la población anciana, probablemente no sea debido únicamente a la influencia

de la edad, sino a la enfermedad o enfermedades de base (hecho frecuente). También Riquelme y col. (56), concluían que la edad por ella misma no era un factor que implicase mayor mortalidad. Comparaba un grupo de pacientes mayores de 65 años con neumonía comunitaria con otro grupo control de las mismas características sin neumonía, como se expuso en el apartado de fundamentos de la Tesis. En este estudio se analizaban casos de neumonía comunitaria no grave y curiosamente los microorganismos más frecuentemente hallados como responsables de infección fueron neumococo y *Chlamydia pneumoniae* (este último poco frecuente en la población anciana).

1.2. Comorbilidades

En cuanto a las comorbilidades, coincidiendo con estudios previos (14,27,38), la EPOC es la más frecuente en los pacientes con neumonía comunitaria grave. En esta Tesis, se hallaba como antecedente patológico en el 41,6%, siendo superior en los pacientes intubados (44,3% vs 38,8% en los no intubados).

En la presente Tesis, en 4/47 pacientes EPOC que precisaron ventilación mecánica, *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo responsable. Los cuatro pacientes fallecieron. En una serie de Torres y col (14) la neumonía por *P. aeruginosa* acontecía únicamente en cinco pacientes con el antecedente de enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias) y en ningún paciente con el antecedente de EPOC sin bronquiectasias (40 del total de 92 casos analizados) se demostró *Pseudomonas* sp. como agente etiológico de la neumonía. Sin embargo, probablemente el antecedente de EPOC, aún sin bronquiectasias, sea un factor a tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento antibiótico

empírico en la neumonía comunitaria grave en los pacientes que requieren ventilación mecánica, a la vista de nuestros resultados.

Sin embargo, la EPOC “per se” no se ha demostrado que sea un factor predictivo de muerte (36-38,40). En nuestro grupo de estudio no se ha demostrado una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes EPOC, si bien, determinas etiologías más frecuentes en este tipo de pacientes si se han asociado a una mayor mortalidad.

La segunda comorbilidad más frecuente ha sido la inmunodepresión, en el 26,4% (54 casos). El antecedente de infección por HIV se objetivó en 17 pacientes, sin embargo en once de ellos, no se conocía este dato al ingreso. Las etiologías más frecuentes en los pacientes infectados por HIV fueron *P. carinii* y *Streptococcus pneumoniae*, tal como ya se había descrito en estudios previos (85,86). Es importante destacar que el hecho de que la mayoría de casos de infección por HIV se detectaran durante el ingreso y no se conociese cuando se admitió a cada paciente en el hospital, tiene importantes implicaciones. Implica que en los episodios que no se establece la etiología y no existe una buena respuesta inicial al tratamiento antibiótico, se debe sospechar la posible infección por HIV, más si se objetivan determinados hallazgos, como linfopenia.

Tanto estos antecedentes descritos como el resto analizados, no mostraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes intubados y los que no precisaron intubación orotraqueal. Dado que el resto de comorbilidades (excepto EPOC e inmunodepresión) acontecían en menos del 12% de los pacientes, no se analizó su impacto en la mortalidad. Sin embargo algunos estudios previos si habían mostrado una mortalidad superior asociada con determinadas enfermedades de base, como el alcoholismo o la cardiopatía (15,40).

Tal como se había descrito previamente la mortalidad fue superior en el grupo de pacientes que presentaron bacteriemia y en los pacientes en shock. De los 40 pacientes cuyos hemocultivos fueron positivos, 13 fallecieron; 32,5% vs 21,3% en los pacientes con hemocultivos negativos. El shock fue una variable asociada a una mayor mortalidad (aumentaba en 44,5%; IC 95% 26,5-62,6) en nuestro grupo. Estos datos ya habían sido comprobados en los estudios de la pasada década (14,22,26-27,36-37-45).

2. SOPORTE VENTILATORIO. UTILIZACIÓN DE LA VMNI EN LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE.

En la presente Tesis, más de la mitad de los pacientes requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica (106 pacientes). Del resto, 81 pacientes se mantuvieron con ventilación mecánica no invasiva y los 17 restantes no precisaron soporte ventilatorio. Esto supone que el 52% de la población estudiada fue sometida a ventilación mecánica convencional. El hecho de que el protocolo clínico del estudio indicase en primera instancia, en ausencia de contraindicaciones, la ventilación mecánica no invasiva, selecciona un grupo de pacientes en el apartado de intubación orotraqueal que probablemente sean más graves que en otros estudios previos.

En la pasada década se ha extendido la utilización de la ventilación mecánica no invasiva en el paciente crítico. Inicialmente se indicó y se demostró su eficacia (disminuyendo la necesidad de intubación orotraqueal) en los síndromes de hipoventilación crónica, las reagudizaciones hipercápnicas de la EPOC y en el edema pulmonar cardiogénico (294-298). En algunos estudios se traducía en una disminución de la estancia media y la mortalidad, como en un estudio de Brochard y col. (294) que valoraron la utilización de la ventilación mecánica en las reagudizaciones hipercápnicas de la EPOC. Hay que tener en cuenta que este último estudio excluía los pacientes con neumonía comunitaria como causa de descompensación de la EPOC. Wysocki y col. (299) comprobaron que el impacto de la ventilación mecánica no invasiva en la estancia media y la mortalidad en los no-EPOC, solo era positivo (reduciéndolas) en los pacientes con hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$).

Estos autores analizaron un grupo reducido de casos y sólo se hallaba la neumonía comunitaria como causa de insuficiencia respiratoria aguda en 5 pacientes del grupo de tratamiento convencional y en 3 pacientes del grupo de ventilación mecánica no invasiva (que requirieron finalmente intubación orotraqueal).

Antonelli y col. (300) fueron los primeros que compararon en un estudio prospectivo y randomizado la ventilación mecánica no invasiva frente a la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica convencional en pacientes no-EPOC con fallo respiratorio agudo. Los criterios de inclusión y exclusión de la ventilación mecánica no invasiva fueron similares a los de esta Tesis. Comprobaban que aunque la mejoría del intercambio gaseoso era similar en ambos grupos, en el grupo de pacientes sometidos a ventilación mecánica convencional, la incidencia de neumonía nosocomial, la estancia media y la mortalidad era superior. El problema de los mencionados estudios, que valoran el impacto de la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con fallo respiratorio agudo, es que no incluyen la neumonía como indicación de la misma, o lo hacen en un número muy reducido de casos.

No es hasta 1999, cuando aparecen nuevos estudios que valoran la utilización de la ventilación mecánica no invasiva en la neumonía comunitaria grave. Confalonieri y col. (306) comprueban que la ventilación mecánica no invasiva asociada al tratamiento médico convencional de la neumonía reduce la necesidad de intubación orotraqueal cuando se compara con el tratamiento médico estándar. Solo se conseguía una reducción significativa en la mortalidad a los dos meses en la subpoblación de EPOC. Para evitar esta influencia de la EPOC en el impacto de la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con neumonía comunitaria grave, Jolliet y col. (308) llevaron a cabo un estudio observacional, analizando 24 casos. En todos ellos se utilizó la ventilación mecánica no invasiva de

entrada; y, el 66% requirió intubación orotraqueal. Estos pacientes que acababan siendo intubados, eran mayores y con una hipoxemia inicial más grave.

Ciertos autores (306) han atribuido el beneficio de la ventilación mecánica no invasiva en la neumonía comunitaria grave a que facilita el drenaje de secreciones como podría ocurrir en los pacientes post-operados con tendencia al desarrollo de atelectasias. Pero probablemente, su eficacia se debería atribuir al efecto de la presión proporcionada por el respirador a la bomba muscular respiratoria, como señalaban Navalesi y Pollini (307).

Aunque esta Tesis no ha sido diseñada específicamente para valorar la utilización de la ventilación mecánica no invasiva en la neumonía comunitaria grave, ésta se indicó de entrada en todos los pacientes que no presentaban criterios de exclusión. Es el primer estudio que incluye un grupo amplio de pacientes con neumonía comunitaria grave y considera esta medida en primera línea del tratamiento. Esto va a influir en la gravedad de los pacientes con intubación orotraqueal y ventilación mecánica convencional. A la vista de los resultados de los estudios revisados (294-308), la utilización de ventilación mecánica no invasiva selecciona un grupo de casos más graves en el marco de pacientes sometidos a intubación orotraqueal. Además, como ya se ha comentado, estos últimos van a presentar un mayor número de complicaciones y ello supone una mayor estancia media y una mayor mortalidad. En nuestro estudio, aunque no existen diferencias significativas, se observa una mayor incidencia de comorbilidades en el grupo de pacientes sometidos a intubación orotraqueal (mayor edad, ADVP, enfermedad maligna, inmunosupresión, EPOC, cardiopatía). Además en este grupo las etiologías difieren del grupo de pacientes no intubados por cuanto acontecen más episodios producidos por microorganismo con un peor pronóstico “per se” como veremos en el siguiente apartado. Por otro lado, el grupo de

pacientes intubados se asocia con un mayor número de complicaciones durante su estancia en UCI. En ellos acontece con mayor frecuencia el shock séptico 28,3% vs 1,0% ($p < 0,05$); empiema 6,6% vs 3,0% ($p > 0,05$); bacteriemia 23,6% vs 15,3% ($p > 0,05$); fracaso renal agudo 12,3% vs 4,0% ($p < 0,05$), SDRA 14,2% vs 6,1% ($p > 0,05$) y sobreinfecciones intra-UCI 21,7% vs 1,0% ($p < 0,05$). Estas variables ya habían sido analizadas en cuanto a su impacto en la mortalidad en los estudios de pronóstico de la neumonía comunitaria grave en la pasada década (14,26-28,36-38,44-45). Tanto la presencia de bacteriemia (36), como de shock séptico (14,26-28,36,44), la insuficiencia renal aguda (28,40), el SDRA (44) y las infecciones secundarias (39) se han asociado de forma independiente con una mayor mortalidad.

Así, la utilización de ventilación mecánica no invasiva selecciona una subpoblación de pacientes de mayor gravedad, de mayor edad, con más comorbilidades y con más complicaciones en el grupo de pacientes intubados y sometidos a ventilación mecánica. Este hecho no había sido valorado previamente.

3. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

En esta Tesis, el diagnóstico microbiológico se alcanzó en 117/204 pacientes (57,3%). Esta es una proporción elevada cuando se compara con estudios previos (14,22,37). Únicamente se alcanzan proporciones similares cuando se acepta el aislamiento del microorganismo en cultivo de esputo como diagnóstico etiológico, como en la serie de Feldman y col. (45), Örtqvist y col. (39), Moine y col. (132), Leroy y col. (36) y Luna y col. (40).

3.1. Rendimiento e impacto del estudio microbiológico en la neumonía comunitaria grave.

Este es el primer estudio que valora el impacto que tiene el diagnóstico microbiológico en los pacientes con neumonía comunitaria grave que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Estudios previos habían evaluado el impacto del diagnóstico microbiológico en los pacientes con neumonía comunitaria que ingresaban en planta de hospitalización convencional. Todos ellos concluían que el conocimiento del patógeno responsable no afecta a la evolución clínica y por lo tanto las pruebas de diagnóstico microbiológico son probablemente innecesarias.

Chalasanani y col. (118) en un estudio retrospectivo valoró el impacto que había tenido la realización de hemocultivos en pacientes ingresados con neumonía comunitaria sin factores de riesgo definidos (HIV, malignidad, esteroides, quimioterapia y centros de larga estancia). Únicamente se obtuvo el diagnóstico microbiológico por aislamiento del microorganismo responsable en el hemocultivo en 34 pacientes (6,6%) y en solo 7 de ellos

se cambió el tratamiento antibiótico empírico inicial, siendo exclusivamente en un caso por resistencia.

En otro estudio retrospectivo realizado por Ewig y col. (123) se valoró, además de la realización de hemocultivos, el empleo de otras técnicas diagnósticas como serologías y el cultivo de muestra respiratoria obtenido mediante broncoscopio (PSB y BAL). El 74% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo a la obtención de muestras para estudio microbiológico. La mortalidad global de su grupo era del 22%. Treinta y dos pacientes ingresaron en UCI. Únicamente en 8/32 pacientes se estableció el diagnóstico definitivo. La mortalidad del subgrupo de UCI fue del 56%. De un total de 25 broncoscopias realizadas en estos pacientes, solo en un caso dio el diagnóstico definitivo (*Streptococcus pneumoniae* que también se aisló por hemocultivo), en 5 se consideró el resultado como probable y en 7 se consideró como contaminación. Se determinó el patógeno causal en 3/12 casos que se sometieron a ventilación mecánica. Esta proporción de episodios con diagnóstico microbiológico (25%) era similar a la de los pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional (11/51; 22%). Por ello se concluía que el rendimiento del estudio microbiológico en los pacientes con neumonía comunitaria grave es bajo y no se considera recomendable.

También Sanyal y col. (119) concluían en un estudio publicado en 1999 que el estudio microbiológico tiene una baja rentabilidad y recomendaban la utilización de las guías de la ATS para el tratamiento empírico de la neumonía comunitaria. Analizaron 184 pacientes con neumonía comunitaria, donde se incluían 54 casos de neumonía comunitaria grave según los criterios de la ATS. La mortalidad del grupo en el que el cambio antibiótico se realizó empíricamente por mala evolución clínica y la del grupo que el cambio se realizó guiado por los resultados de microbiología fue similar. Pero únicamente se incluían 11

casos en el primer grupo y 3 en el segundo; y, solo utilizaban como técnicas diagnósticas el cultivo de esputo y el hemocultivo.

En un estudio publicado en 2001 por Theerthakarai y col. (120) analizaron el impacto del empleo de las técnicas de diagnóstico microbiológico (cultivo de esputo y hemocultivo) en 74 pacientes con neumonía comunitaria no grave. No aislaron ningún microorganismo por hemocultivo y todos los pacientes estudiados presentaron una mejoría clínica a los 2-4 días. Por ello concluían que el estudio microbiológico no tiene ningún valor en la neumonía comunitaria no grave y sin comorbilidades.

Pero está bien claro que estamos hablando de una entidad diferente: la neumonía comunitaria grave. Wunderink y col. (122) analizaban, en un estudio prospectivo, el impacto del estudio microbiológico (únicamente realiza hemocultivos) según el nivel de gravedad de la neumonía comunitaria de Fine (12).

Tabla 18. Rendimiento e impacto de los hemocultivos según nivel de gravedad de la neumonía. (adaptada de Wunderink y col. (112)).

	Nivel de gravedad				
	I	II	III	IV	V
Pacientes	19	59	39	62	30
Hemocultivos positivos	2 (10,5%)	7 (11,9%)	4 (10,3%)	14 (22,6%)	11 (36,7%)
Microorganismos etiológicos	1 (5,3%)	6 (10,2%)	4 (10,3%)	10 (16,1%)	8 (26,7%)
Cambio ATB dirigido	0	0	0	6 (9,7%)	6 (20%)

El rendimiento de los hemocultivos variaba de forma considerable dependiendo del nivel de gravedad del episodio neumónico (tabla 18). Desde un 5,3% en la neumonía con nivel de gravedad I de Fine; 10,2% en la de grado II; 10,3% en la de grado III; 16,1% en la de grado IV; hasta 26,7% en la de grado V. Así, también, aumentaba con la gravedad de la neumonía la proporción de casos cuyo tratamiento antibiótico se modificaba de acuerdo con los resultados en los hemocultivos. Esto es: en las neumonías con nivel de gravedad I-III, un 0%; en la de grado IV un 9,7% (6/62); y en la de grado V un 20% (6/30). Es importante señalar que en esta serie de Wunderink y col. se excluyeron aquellos casos que habían recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso.

La tabla 19 resume los estudios dirigidos a valorar el impacto del estudio microbiológico en la neumonía adquirida en la comunidad.

Tabla 19. Impacto del estudio microbiológico en la neumonía comunitaria

Estudio Autor/año	Diseño	Casos global	NCG	Técnica de D. microbiológico	% Diagnóstico microbiológico	Resultados
Chalasaní 1995 (118)	Rev. Retrosp.	517	0	Hemocultivo	6,6% HC + 1,8% D. Definitivo	Baja rentabilidad de HC en la NAC sin f. de riesgo conocidos.
Ewig 1996 (123)	Retrosp.	93	32	Hemocultivo BAL Serología	7/50 (14%) 1/25 (4%) 12/52 (23%)	Rendimiento bajo en pretratados. Limitación en NCG.
Sanyal 1999 (119)	Rev. Retrosp.	184	54	Espuito Hemocultivo	NAC / NCG 23% / 67% 11% / 11%	No impacto del estudio microbiológico. ATB según ATS-G
Theerthakarai 2001 (120)	Prosp.	74	0	Espuito Hemocultivo	5% 0	No recomendado estudio en NAC no grave, sin f. de riesgo.
Wunderink 2001 (122)	Prosp.	209	30 (V Fine)	Hemocultivos	13,9% global 26,7% grado V	Rendimiento HC en NCG. Recomendado

Rev. Retrosp: revisión retrospectiva; Prosp: prospectivo; HC+; hemocultivos positivos; ATB: antibiótico;

ATS-G: Guías de la ATS.

En esta Tesis se incluyeron tanto los pacientes que había recibido tratamiento antibiótico previo (64,2%) como los que no, a la hora de valorar el rendimiento y el impacto del estudio microbiológico en la neumonía comunitaria grave. La proporción de casos con diagnóstico microbiológico en ambos grupos fue similar: 53/131 (40,4%) en los casos con tratamiento antibiótico previo, y 34/73 (46,6%) en los que no habían recibido tratamiento antibiótico previo. Aunque si se excluían los 6 casos en que se había realizado el diagnóstico microbiológico mediante técnicas que su resultado no se ve influido por el tratamiento antibiótico previo, la proporción de diagnóstico microbiológico en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previos era del 35,8%. Había una diferencia de más del 10% en cuanto a la proporción de diagnóstico microbiológico respecto a los que no habían recibido antibiótico previo al ingreso ($p > 0,05$).

Intentar valorar el rendimiento y el impacto del estudio microbiológico en la neumonía comunitaria únicamente en los pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previamente no es la realidad de esta entidad; ya que como se demuestra en esta Tesis 2/3 de los pacientes han recibido tratamiento antibiótico previamente. Estudios anteriores a este ya reportaban una proporción similar (50-70%) de pacientes con tratamiento antibiótico previo y, un menor rendimiento de las técnicas diagnósticas en estos casos (209).

Si se hallaron diferencias en cuanto al rendimiento de las técnicas diagnósticas y su impacto en la evolución de la neumonía comunitaria grave, respecto a los estudios previos al respecto. En primer lugar, la población era mucho más amplia que en los estudios previos. Se analizaron 204 casos, todos ellos definidos como graves, según la ATS (7), la IDSA (3), la SEPAR (6) o la SEMICYUC (5). En segundo lugar, se valoró en conjunto el impacto de todas las técnicas diagnósticas que se hallaban disponibles, a diferencia de los estudios

previos en que solo se analizaba el rendimiento y el impacto del cultivo de esputo y de los hemocultivos. Únicamente Ewig y col. habían valorado la realización de técnicas broncoscópicas en un grupo reducido de pacientes, con un rendimiento bajo y cuyos resultados mostraban una mortalidad elevada. En tercer lugar, no se excluían los casos que habían recibido tratamiento antibiótico previo, hecho frecuente en los pacientes que ingresan en UCI por neumonía comunitaria grave. Con todo ello, el rendimiento de los hemocultivos fue del 21,1% (40/189), proporción similar a la obtenida por Wunderink y col. (122) en los episodios neumónicos con grado IV-V de gravedad (12), sin tratamiento antibiótico previo. Se alcanzó el diagnóstico microbiológico por aislamiento del patógeno causal en el hemocultivo en 40 casos. Las técnicas diagnósticas broncoscópicas se realizaron en 66 casos, con mayor frecuencia en el grupo de pacientes intubados (74,2%). El rendimiento de estas técnicas fue considerablemente superior al hallado en el estudio de Ewig y col. (123); se aisló el microorganismo responsable en el cultivo de PSB en el 25,8% y de BAL en el 34,1%. En cuanto a la determinación del antígeno urinario de *Legionella pneumophila* que se realizó en 64 pacientes, su resultado dio el diagnóstico microbiológico en el 18,7% de los casos (12 pacientes). En el cultivo de líquido pleural que se realizó en 40 pacientes, se aisló el microorganismo responsable en 10 casos (25%). El rendimiento en la identificación del patógeno causal en el cultivo de líquido pleural o por determinación de antígeno urinario no se había valorado en los estudios previos. Respecto al cultivo de esputo o de aspirado traqueal su rendimiento fue del 44%. En el estudio de Baltimore (85) el resultado del cultivo de esputo fue positivo en el 64% de los pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previo y en el 34% de los que si habían recibido tratamiento antibiótico previamente.

De los 204 casos analizados, en 115 pacientes se realizó un cambio en el antibiótico empírico inicial. En 85/204 (41,6%) el cambio se realizó guiado por los resultados obtenidos en el estudio de diagnóstico microbiológico. En 30/204 (14,7%) este cambio se realizó de forma empírica por mala evolución clínica.

De los 85 pacientes con cambio antibiótico dirigido, en 65 se pudo disminuir el espectro, esto es en 1/3 de la población global analizada se pudo disminuir el espectro antibiótico, contribuyendo a reducir los costes, los efectos adversos potenciales y el abuso de antibióticos.

En 11 casos se aisló un microorganismo resistente al tratamiento antibiótico empírico inicial y su modificación supuso la mejoría clínica en 7 pacientes que pudieron ser dados de alta de UCI. La mortalidad en el grupo en que los cambios fueron sin soporte microbiológico (13/30) era un 7% superior a la del grupo que se realizó el cambio en base a los resultados de los estudios de microbiología (4/11): 43% vs 36% ($p > 0,05$).

En otros 4 casos se aisló *Pseudomonas* sp. y su identificación permitió asociar de forma dirigida un segundo antibiótico.

Este impacto del estudio microbiológico en la neumonía se manifestó tanto en el grupo de pacientes intubados como en el de no intubados.

Estos resultados, se oponen a los resultados obtenidos en los estudios que valoraban el impacto del estudio microbiológico en la evolución de los pacientes con neumonía comunitaria que ingresan en planta de hospitalización convencional; en el ámbito de la neumonía comunitaria grave, pueden mejorar la evolución en pacientes que inicialmente recibieron tratamiento antibiótico incorrecto y permite simplificar el tratamiento en 1/3 de los pacientes. Es bien conocido que la simplificación del tratamiento antibiótico contribuye

a disminuir los costes y los efectos secundarios, así como disminuir las resistencias que se podrían derivar del abuso de la utilización de antimicrobianos (328-329). Además la evolución de la neumonía está muy ligada a la etiología de la misma y a la presencia o no de bacteriemia como se comprobaba en el metaanálisis de Fine y col. (42).

3.2. Microorganismos aislados

Esta Tesis evidencia que la prevalencia de determinados microorganismos varía cuando se compara el grupo de pacientes intubados con el de no intubados (ventilación mecánica no invasiva y sin soporte ventilatorio). Este hecho, no está valorado en las guías internacionales, donde el grupo de pacientes con neumonía comunitaria grave es un grupo homogéneo, considerando únicamente como subgrupo especial aquellos pacientes que tienen factores de riesgo de *Pseudomonas* sp. pero no incluyéndose el hecho de haber requerido la intubación orotraqueal; dado que casi la mitad de estos pacientes fallecen, como se comprueba en este estudio y en estudios previos.

Por ejemplo en la serie de Pascual y col. (41) donde se analizaban 144 casos de neumonía comunitaria grave que habían requerido intubación orotraqueal y ventilación mecánica, fallecieron el 46% de los pacientes y únicamente se había establecido el diagnóstico microbiológico en el 30% de ellos. Este grupo había empleado como técnicas de diagnóstico prácticamente las mismas que en la presente Tesis, aunque no había sido diseñado para valorar la etiología de la neumonía comunitaria grave ni el impacto del diagnóstico en la evolución, sino el impacto del grado de hipoxemia. Teniendo en cuenta que en nuestro estudio se decide la intubación orotraqueal de acuerdo con un protocolo

clínico establecido, donde inicialmente se selecciona un grupo de pacientes menos graves, que en otros estudios hubiesen sido intubados de entrada, la mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica convencional es igual o inferior a la de otros grupos de la pasada década (14,26-27,30,36,41).

Streptococcus pneumoniae fue el microorganismo más frecuentemente aislado en esta serie, como en estudios previos (14,22,26-27,36-40), sea en neumonía comunitaria en general o en concreto en neumonía comunitaria grave. El neumococo fue el patógeno responsable más frecuente tanto en el grupo de pacientes intubados como en el de no intubados; 41/204. A diferencia de los resultados hallados por Moine y col. (27) en un estudio multicéntrico francés de la pasada década (que aceptaban el diagnóstico de neumococo por aislamiento en esputo o aspirado traqueal), no hubieron diferencias en cuanto a mortalidad entre este grupo de pacientes con neumonía neumocócica y la mortalidad de la población global.

Legionella pneumophila fue el segundo microorganismo aislado por orden de frecuencia (23 episodios). Fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes intubados (15,1% vs 7,1%). Se determinó su etiología por antígeno urinario en la mitad de los casos. Conllevó una mortalidad del 21,7%. Estos hallazgos apoyan la opinión previa de otros autores (330-331) de que en todos los casos de neumonía comunitaria grave se debe realizar el estudio del antígeno urinario de *Legionella* y considerar su tratamiento en la terapia empírica inicial, en caso de carecer de diagnóstico etiológico, independientemente de los factores de riesgo.

El microorganismo que conllevó una mayor mortalidad en nuestra serie, comparado con el resto, fue *Pseudomonas aeruginosa* que fue el cuarto microorganismo por orden de frecuencia en el subgrupo de pacientes intubados (6,6%). Su etiología no se hubiera podido predecir por los criterios de la ATS (7) o la IDSA (3). La ATS reconoce como factores de riesgo de *Pseudomonas*: la enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias), el tratamiento corticoideo crónico, el empleo de antibióticos de amplio espectro durante más de 7 días en el mes previo o la malnutrición. La IDSA reconoce como único factor de riesgo de neumonía por *Pseudomonas* sp. el antecedente de bronquiectasias, tal como ya se había referido en estudios previos (14). En la presente serie 7/8 pacientes fallecieron (mortalidad específica del 87,5%). La mortalidad atribuida a *Pseudomonas* sp. en el metaanálisis de Fine, basada en 6 estudios cohortes, con 18 casos de neumonía pseudomónica fue del 61,1%. En esta Tesis, cuatro pacientes de los que se objetivó *P. aeruginosa* como causa de NCG eran EPOC. Por los resultados obtenidos al respecto, se sugiere que el tratamiento antibiótico empírico inicial debe considerar la *Pseudomonas aeruginosa* como posible agente causal en los pacientes que requieren intubación y no se conoce la etiología, ya que un retraso en el tratamiento correcto se ha asociado con un aumento de la mortalidad (42).

En cuanto al resto de agentes causales de neumonía comunitaria grave, no se observaron diferencias significativas cuando se comparaba el grupo de pacientes intubados y el resto.

Cuando se analizaba el grupo global, *Haemophilus influenzae* fue el tercer microorganismo por orden de frecuencia como responsable de neumonía comunitaria grave. Se diagnóstico en 11 casos, y de ellos 2 habían recibido tratamiento antibiótico previo. Torres y col. (14)

en una serie que revisaba 92 episodios de neumonía comunitaria grave no aislaba *H. influenzae* en ninguno de los casos y, esto lo atribuía a la elevada proporción de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo a la extracción de muestras para estudio microbiológico (58%). Otros autores (27,75,196) si han hallado una proporción de neumonías por *Haemophilus* sp. relevante, más en la población anciana o con enfermedades crónicas de base. En esta Tesis, ocho de 11 casos acontecieron en pacientes de más de 65 años.

Staphylococcus aureus se aisló solo en cinco casos. Únicamente las series publicadas por el mismo grupo francés de Leroy y col. (36,44,109) muestran elevada incidencia de *Staphylococcus spp.* En un segundo estudio multicéntrico de cuatro UCIs del norte de Francia (36), la incidencia de neumonía estafilocócica representaba el 12% del total, siendo el segundo microorganismo responsable por orden de frecuencia después del neumococo. Aunque se puede sospechar que en muchos casos de los catalogados como infección podría tratarse de colonización, ya que en esta serie se consideraba diagnóstico definitivo el microorganismo aislado en cultivo de esputo y de aspirado traqueal (obtenido hasta 24 horas post-intubación), y únicamente se diagnosticaron 12 episodios de bacteriemia por *S. aureus* de las 57 neumonías catalogadas como estafilocócicas. Generalmente cuando se obtiene su crecimiento en el cultivo de esputo, se considera contaminación de la vía aérea superior (125).

Los BGN no *Pseudomonas* se hallaron tanto en el grupo de pacientes intubados como en el de no intubados (únicamente 4 episodios; dos por *E. coli*; uno por *Enterobacter aerogenes*

y uno por *Klebsiella pneumoniae*). *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* solo se aislaron en el grupo de pacientes no intubados (ninguno de ellos falleció).

Sin embargo otros patógenos menos frecuentes como responsables de neumonía comunitaria, solo se objetivaron en el grupo de pacientes intubados, como: *M. tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides fragilis*, anaerobios y *Neisseria meningitidis*. Es por ello que en los pacientes sin diagnóstico etiológico con mala respuesta al tratamiento inicial, se deben considerar estas etiologías para poder adaptar el antibiótico, si procede, tal como ya ha sido recomendado por la IDSA (3).

La proporción de pacientes inmunodeprimidos era baja. No se puede excluir, aunque algunos estudios lo hacen, los pacientes infectados por HIV; ya que, en esta serie en 11/17 casos no se conocía dicha condición al ingreso. *Pneumocystis carinii* se aisló en 10 episodios, siendo el cuarto microorganismo por orden de frecuencia documentado como responsable de neumonía comunitaria grave. Únicamente requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica convencional en tres casos (todos ellos fallecieron). También en una serie analizada al final de la década de los 80 por Rello y col. (38), los tres casos de neumonía comunitaria grave por *P. carinii* desconocían estar infectados por HIV, y con posterioridad al diagnóstico microbiológico de la neumonía, la serología de HIV fue positiva. La neumonía bacteriana es la infección de vías respiratorias bajas más frecuente en el paciente SIDA (260) y por ello es importante considerar la posible infección por HIV en los pacientes con neumonía de mala resolución clínica. Si se diagnostica la infección por HIV en un paciente que no era conocido, el espectro de los posible patógenos causales cambia dramáticamente. Las Centers for Disease Control and Prevention recomiendan

solicitar la serología de HIV, previo consentimiento informado, en todos los pacientes hospitalizados por NAC con edad comprendida entre los 15 y los 54 años, en aquellos hospitales con una prevalencia de SIDA de 1 por mil altas o superior (261). La linfopenia (contaje absoluto de linfocitos $< 1000/\text{mm}^3$) o niveles bajos de CD4 ($< 200/\text{mm}^3$) sugieren el diagnóstico de infección por HIV avanzada (125).

Así, como se refleja en esta Tesis, aunque la distribución de los agentes causales de neumonía en los estudios publicados en la pasada década es similar, existen importantes diferencias (incidencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, otros microorganismos poco frecuentes) que justifican un estudio detallado de la distribución particular en cada área geográfica, en cada hospital, incluso en cada UCI. Existen variaciones que no se contemplan en las guías internacionales, y que su conocimiento va a tener un impacto en el tratamiento antibiótico adecuado, en la evolución y en la mortalidad de esta enfermedad.

4. TRATAMIENTO

Si bien la administración precoz del antibiótico en la neumonía se ha asociado con una menor mortalidad (115), en los últimos años se ha centrado el interés en el impacto que los diferentes regímenes antibióticos tienen en la evolución. Estos estudios que han pretendido determinar la asociación entre una determinada pauta antibiótica inicial y una mejor o peor evolución, han sido estudios retrospectivos, diseñados con otros objetivos que no era el citado y analizan todos los casos de neumonía comunitaria, excluyendo, o incluyendo una proporción minoritaria de casos de neumonía comunitaria grave.

Stahl y col. (315) en un estudio publicado en el Arch Intern Med analizaban el impacto que la elección del antibiótico empírico inicial tenía en la estancia hospitalaria, en 76 casos de neumonía no grave. La estancia media se duplicaba (de 2,8 a 5,3 días) cuando esta pauta inicial no incluía un macrólido. En este primer estudio, no se incluyeron pacientes ingresados en UCI, y había una proporción mayor de pacientes que provenían de un centro de larga estancia entre los que no habían recibido macrólidos de entrada. En el mismo número de la revista, Gleason y col. (316) centraron su estudio en la población de más de 65 años, basándose en la base de datos de neumonía comunitaria de la Medicare Quality Indicator System. Incluía 13.000 casos, 3135 de grado V de Fine (12). Observaban una menor mortalidad en los grupos que habían recibido una cefalosporina de segunda generación o de tercera no-antipseudomónica asociadas a un macrólido, o una fluoroquinolona solo. Sin embargo los grupos que habían recibido la combinación de un betalactámico/inhibidor de betalactamasa más un macrólido u otra asociación que incluyese

un aminoglucósido, mostraban una mayor mortalidad. Pero en los pacientes con un nivel de gravedad grado V de Fine, únicamente se había prescrito la combinación de un macrólido con un betalactámico/inhibidor de betalactamasa en un 1,2% de los casos. Waterer y col. (244), en concreto en la neumonía neumocócica bacteriémica hallaron que la monoterapia se asociaba a una mayor mortalidad comparada con la utilización de terapia combinada.

En una serie analizada por nuestro grupo (330) pendiente de publicación en Intensive Care Med, se analizaba la asociación entre diferentes pautas antibióticas iniciales en 460 casos de neumonía comunitaria grave y mortalidad. Se observó una menor mortalidad en el grupo que había recibido un macrólido solo o asociado a otro agente antibiótico. No hubo ningún caso de muerte entre los 13 pacientes que habían recibido como terapia empírica inicial la combinación de amoxicilina/clavulánico y un macrólido. Si se mostró una mortalidad significativamente superior en el grupo que había recibido una pauta antibiótica que incluyese un aminoglucósido, un 14,2% superior que el grupo que había recibido un macrólido asociado a otro antibiótico (IC 95% 27,3 – 1,1). No se documentaron diferencias en los resultados cuando la mortalidad se ajustaba para el grupo de pacientes intubados.

El tratamiento más prescrito en el grupo de esta Tesis fue la asociación de un betalactámico con un macrólido (80%). Los betalactámicos más prescritos fueron las cefalosporinas de tercera generación y una menor proporción amoxicilina/clavulánico. Los macrólidos utilizados fueron eritromicina y claritromicina (a partes iguales).

La ATS (7) incluye como pauta antibiótica empírica inicial, en la neumonía comunitaria grave que requiere ingreso en UCI, la combinación de un betalactámico (cefotaxima o

ceftriaxona) más un macrólido (en EEUU no se dispone de la presentación ev de amoxicilina/clavulánico). La IDSA (3) recomienda además la combinación de un macrólido con amoxicilina/clavulánico. El tratamiento antipseudomónico no se recomienda por ninguna de las dos sociedades científicas, a no ser que el paciente presente factores de riesgo específicos para *Pseudomonas sp.* (ya descritos).

Ni la ATS (7) ni la IDSA (3) recomiendan la utilización de una fluoroquinolona en monoterapia en la neumonía comunitaria grave.

En los resultados obtenidos al analizar el tratamiento antibiótico en los 100 primeros casos del estudio multicéntrico español coordinado por nuestro grupo (331), se habían utilizado fluoroquinolonas asociadas a otro antibiótico en 15 casos y en 4 casos se habían empleado en monoterapia. En los pacientes incluidos en esta Tesis, se utilizaron fluorquinolonas en menos del 10%

En esta Tesis el tratamiento antibiótico empírico inicial se ajustaba a las guías de la ATS (publicadas en 1993) y de la IDSA (1998) en más del 75% de los casos. Hubo una mortalidad menor (un 20% menos) en el grupo de pacientes que había recibido una pauta de tratamiento antibiótico empírico que se adaptaba a las guías de la ATS o la IDSA.

Algunos autores recomiendan la utilización de las recomendaciones de la ATS en cuanto al tratamiento empírico. Series realizadas con la idea de valorar el impacto del estudio microbiológico en la neumonía comunitaria (119,120), las recomiendan, incluso no recomiendan la realización del diagnóstico microbiológico. Ruiz y col. (74) recomiendan la adaptación de las guías de la ATS, apoyados en la idea de que la etiología de la neumonía depende e la edad de los pacientes, de sus comorbilidades, y la gravedad del episodio

neumónico. Sin embargo, en otro estudio realizado por el mismo grupo (30), las recomiendan igualmente pero puntualizando que existen variaciones locales que discrepan de las etiologías determinadas por las guías de la ATS. Ellos atribuyen estas discrepancias al periodo de estudio diferente entre las diferentes series publicadas; aunque recomiendan tener en cuenta estas peculiaridades locales tanto como las tendencias globales y regionales que pueden variar los patrones microbianos y de susceptibilidad. Como reflexionaba Niederman, en una editorial de la pasada década (236) a la vista de los estudios publicados sobre epidemiología y factores pronóstico revisados, la definición de neumonía comunitaria grave, varía entre los diversos estudios (la necesidad de ventilación mecánica difiere entre menos de un 50% hasta un 100% según las series). Además nunca se ha valorado el impacto de la ventilación mecánica no invasiva, que como ya se ha comentado selecciona un grupo de mayor gravedad en el grupo de pacientes intubados.

Así, aunque las “guidelines internacionales” revisan ampliamente los estudios al respecto, pueden ser una guía base, pero siempre requerirá una adaptación local; ya que la etiología de cada área o cada centro es variable. Además estas guías deberán actualizarse periódicamente, según el patrón microbiológico y de susceptibilidad que se habrá actualizado también periódicamente.

Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar que la prevalencia de ciertos agentes etiológicos (ej. *Legionella pneumophila*) puede ser diferente en otras áreas geográficas (40), o puede haber cambiado durante los siete años del estudio en el contexto de brotes epidémicos. También pueden variar en otros países, bien por diferentes patrones de resistencia a antibióticos, por los distintos antibióticos disponibles en el mercado (por

ejemplo, hasta la fecha en nuestro país no se ha dispuesto de azitromicina ev. y sí de claritromicina) o por los diferentes patrones de prescripción de antibióticos.

Por otro lado, las pautas de tratamiento pueden ser diferentes cuando se comparan distintos hospitales (en nuestro caso las fluoroquinolonas se prescribieron en menos del 10% de los episodios).

Una tercera limitación es que ha habido un continuo desarrollo en las técnicas de diagnóstico microbiológico durante el periodo de los siete años de estudio (p.e. al inicio del mismo, no se disponía de técnicas de detección de antígenos urinarios en nuestro país). Esto podría influir en la proporción del episodios con diagnóstico microbiológico y con ello infravalorar la tasa de simplificación en el tratamiento antibiótico inicial.

También el hecho de que en los pacientes intubados sea más factible la realización de técnicas diagnósticas, ha provocado una clara tendencia a que estas técnicas se hayan utilizado con más frecuencia en este grupo de pacientes que en el de no intubados. Además los microorganismos aislados por este tipo de técnicas pueden ser diferentes a los obtenidos por las técnicas no invasivas (esputo, aspirado traqueal).

La prevalencia de los microorganismos va a depender de las pruebas diagnósticas realizadas, no se puede seguir una sistemática exactamente igual en todos los casos, ya que depende de múltiples factores, como la disponibilidad de las técnicas, las condiciones del paciente y el criterio propio del clínico.

Finalmente, aunque había un protocolo clínico de ventilación mecánica, con unas indicaciones y contraindicaciones bien definidas de ventilación mecánica no invasiva, no se registraron variables como el grado de hipoxemia o hipercapnia y por ello, la comparación al respecto del grupo de ventilación mecánica no invasiva y grupo de pacientes intubados

no es posible. La indicación de la ventilación mecánica no invasiva se podía ver influida por el tiempo de ingreso en UCI, y el médico que lo atendía en primer lugar.

FUNDAMENTOS DE LA TESIS:
NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

1. EPIDEMIOLOGIA DE LA NEUMONIA COMUNITARIA GRAVE

1.1 INTRODUCCIÓN

La neumonía constituye la principal causa de ingreso y de mortalidad entre las infecciones comunitarias en los Servicios de Medicina Intensiva. La identificación de nuevos patógenos, nuevos métodos de detección microbiológica (PCR), nuevas medidas terapéuticas (ventilación mecánica no invasiva) y la aparición sucesiva de nuevos agentes antibióticos ha sido objeto de particular atención por parte de grupos de interés y autores de prestigio durante la década de los 90.

Como resultado, existen numerosos estudios y publicaciones destinados a revisar diferentes detalles y aspectos de las neumonías comunitarias, aparecidos en la última década. Diferentes sociedades (1-8) han elaborado protocolos y normativas destinadas a consensuar el enfoque práctico de esta enfermedad. A pesar de ello, hay ciertos aspectos concretos que no han sido estudiados en profundidad o, no se ha hecho en un número significativo de pacientes graves (por ejemplo, influencia de la ventilación no invasiva, impacto del estudio microbiológico en la evolución).

1.2 CONCEPTO DE NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

1.2.1 Definiciones

La neumonía comunitaria, en general, se define como la infección aguda del parénquima pulmonar que se asocia con síntomas de infección aguda, acompañado por la presencia de un infiltrado agudo en la radiografía de tórax o hallazgos auscultatorios compatibles con neumonía, en un paciente no hospitalizado o residente de un centro de larga estancia (al menos los 14 días previos a la aparición de los síntomas) (3). No se trata de una entidad

homogénea y, aunque es una definición aparentemente simple, se ve complicada por algunos aspectos como: a) existe un grupo de pacientes que aunque provienen de un ambiente extrahospitalario por su patología de base que produce inmunodepresión severa se pueden ver afectados por neumonías causadas por patógenos oportunistas. b) el patrón etiológico de la neumonía que acontece al anciano residente en instituciones de larga estancia tiende a parecerse al de la neumonía nosocomial. c) existen ciertas infecciones pulmonares que aunque se generan en la comunidad, no se consideran como neumonía comunitaria grave, como es la tuberculosis.

No existe una definición consensuada de cuando la neumonía adquirida en la comunidad es grave. En general comprende dos subgrupos: a) Aquellos que requieren soporte ventilatorio o hemodinámico. b) Aquellos que requieren cuidados de soporte o de enfermería especiales por el riesgo de complicaciones. La mayoría de ellos ingresan en UCI o unidades de alta dependencia.

1.2.2 Parámetros de gravedad. Criterios de ingreso en UCI

La decisión de hospitalizar a un paciente, así como cuando ingresarlo en un Servicio de Medicina Intensiva (SMI), son algunas de las decisiones clínicas más importantes que deberá tomar el médico que atiende al paciente afecto de neumonía adquirida en la comunidad. El adecuado reconocimiento de la gravedad al ingreso, de acuerdo con determinados criterios se ha asociado de forma significativa con la mortalidad. En un estudio reciente (9) se confirmaba que la gravedad de la NAC (de acuerdo con los criterios de la BTS) era el factor predictivo que más se asociaba a mortalidad y reingreso ($p = 0.004$) en una serie de 205 pacientes; sin embargo la adherencia o no a la política antibiótica establecida no era un parámetro estadísticamente significativo predictivo de mortalidad en

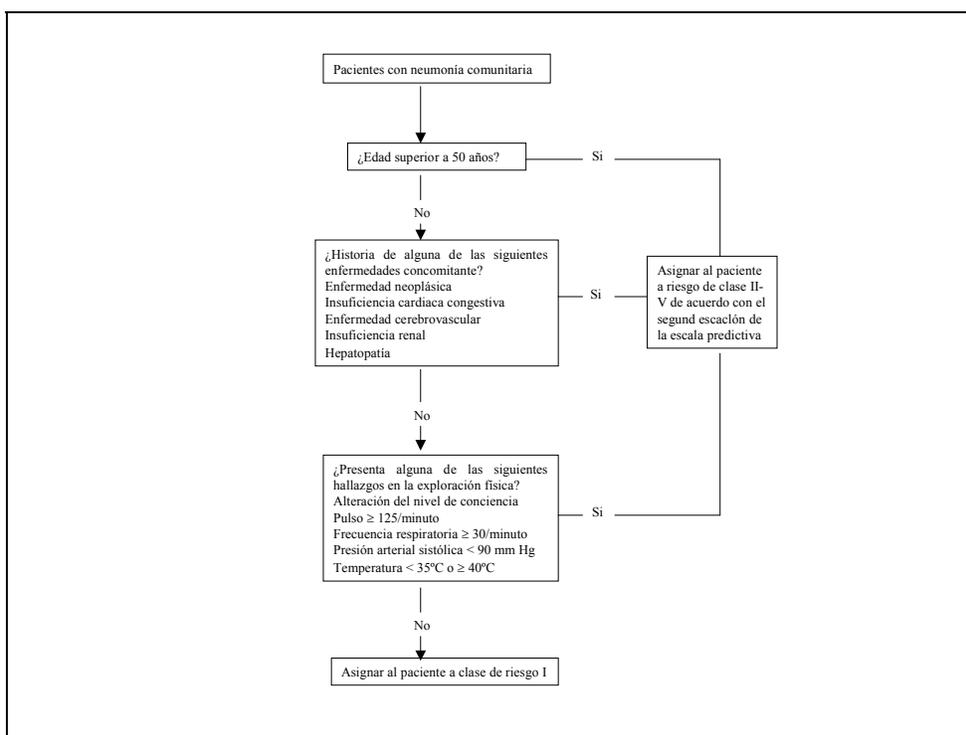
el estudio multivariado. En una revisión realizada por Simpson y col. (10), se analizaban 27 casos de pacientes jóvenes (15-44 años) previamente sanos que fallecían por neumonía comunitaria. Más de la mitad de los pacientes fallecían por parada cardiorrespiratoria (PCR) (antes de la llegada al hospital o a su llegada al hospital) o en UCI dentro de las primeras 24 horas de ingreso. También en la serie de Rello y col. (11) de NAV en pacientes que habían sufrido PCR, había un subgrupo no despreciable cuya causa de PCR había sido la hipoxemia secundaria a neumonía comunitaria.

Existen una serie de características basadas en estudios epidemiológicos y de factores pronóstico (que se detallarán en los puntos siguientes) de la NAC que permiten caracterizar al paciente con riesgo elevado según factores relacionados con el propio paciente (edad y comorbilidades) y factores presentes en el momento del ingreso (parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio).

Fine y cols. (12) proponen un método (PORT; Pneumonia Patient Outcomes Research Team) sencillo, que ayude a los profesionales a estratificar la NAC en niveles de gravedad. Se basan en la edad, comorbilidades y hallazgos en la clínica, la radiología y el laboratorio. Se trata de un estudio que analiza más de 14.000 pacientes con NAC y valida los datos con dos grupos cohortes. Primariamente, se busca identificar a los pacientes de bajo riesgo de muerte los primeros 30 días. Un primer escalón identificaba los pacientes de menor riesgo (clase I), basándose en variables a) demográficas (edad, sexo y residencia de larga estancia), b) enfermedades de base (enfermedad neoplásica, fallo cardiaco congestivo, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad coronaria, fallo renal o enfermedad hepática) y c) 5 hallazgos de la exploración física (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, temperatura y nivel de conciencia) (*Figura 1*). Un segundo escalón estratificaba las otras 4 clases (II, III, IV y V), de mayor riesgo, basándose en los hallazgos de laboratorio y

radiología (niveles de urea, glucosa, hematocrito, sodio, pO₂, pH y derrame pleural) (Tabla 1). Aquellos cuyo riesgo es I-III la mortalidad es inferior a 1%, los de clase IV tenían una mortalidad del 9% y los de clase V del 27%. Esta estratificación inicial de los pacientes permitiría decidir su alta domiciliaria, observación 24 horas o, el ingreso hospitalario.

Figura 1. Método PORT (12)



Probablemente el método de Fine le atribuye un peso específico exagerado a la edad. Puede existir un paciente joven sin comorbilidades que se presente en estado de shock o hipoxemia grave y se subestime la gravedad por la puntuación del sistema PORT, corriendo un riesgo importante si no es ingresado en una UCI de entrada. De todos modos, este score se desarrolló para valorar a los pacientes de bajo riesgo y por ello, los casos mas graves pueden ser subestimados.

Tabla 1. Método PORT

CARACTERÍSTICAS	PUNTOS ASIGNADOS
FACTORES DEMOGRAFICOS	
Edad	
Hombre	edad (años)
Mujer	edad (años)-10
RESIDENCIA DE LARGA ESTANCIA	+10
ENFERMEDADES COEXISTENTES	
Enfermedad neoplásica	+30
Hepatopatía	+20
Insuficiencia cardiaca congestiva	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal	+10
HALLAZGOS EXPLORATORIOS	
Alteración del nivel de conciencia	+20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto	+20
Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg	+20
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Pulso ≥ 125 /minuto	+10
HALLAZGOS DE RADIOLOGÍA Y LABORATORIO	
PH arterial $< 7,35$	+30
Urea plasmática ≥ 11 mmol/l	+20
Sodio plasmático < 130 mmol/l	+20
Glucosa ≥ 14 mmol/l	+10
Hematocrito $< 30\%$	+10
Presión parcial de oxígeno < 60 mm Hg	+10
Derrame pleural	+10

La American Thoracic Society (ATS) (1) definía la neumonía comunitaria como grave cuando, al menos, presenta una de las siguientes condiciones:

1. Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, al ingreso.
 2. Fallo respiratorio agudo definido por una ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg.
 3. Necesidad de ventilación mecánica.
 4. Afectación bilateral o afectación de múltiples lóbulos en la radiografía de tórax.
- Además, un aumento en el tamaño del infiltrado del 50% o mayor en las primeras 48 horas de ingreso.

5. Shock (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o presión arterial diastólica inferior a 60 mm Hg).
6. Necesidad de vasopresores más de 4 horas.
7. Débito urinario inferior a 20 ml/h, o una diuresis total inferior a 80 ml en 4 horas, sin otra causa que lo justifique, o fallo renal agudo que precise diálisis.

Posteriormente se comprobó que esta definición de NCG de la ATS en 1993 era poco específica (13). La definición propuesta (presencia de únicamente un criterio de gravedad, por ejemplo), tenía una sensibilidad del 98%, pero únicamente poseía una especificidad del 32%, y el valor predictivo positivo era bajo, del 24%. Una regla modificada por este grupo, dando un valor diferente a los criterios de la ATS, conseguía una sensibilidad del 78%, una especificidad del 94% y un valor predictivo positivo del 75%. Esta regla pedía que se cumpliera al menos dos o tres criterios clasificados como menores o uno de los criterios mayores. Se consideraban criterios menores: a) frecuencia respiratoria > 30/min, b) fallo respiratorio severo ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$) c) afectación multilobar (por ejemplo más de dos lóbulos afectados) en la radiografía de tórax, d) presión arterial sistólica < 90 mmHg, e) presión arterial diastólica < 60 mm Hg. Se consideraron criterios mayores: a) requerimiento de ventilación mecánica, b) aumento del tamaño de los infiltrados $\geq 50\%$ en ausencia de respuesta clínica al tratamiento o deterioro clínico, c) requerimiento de vasopresores > 4 h (shock séptico), d) fallo renal (creatinina sérica ≥ 2 mg/dl o aumento de ≥ 2 mg/dl en un paciente con enfermedad renal previa, o fallo renal agudo que requiere diálisis).

En el documento revisado de la ATS publicado en el AJRCCM en Junio del 2001 (7), la neumonía comunitaria se definía como grave con la presencia de uno de los dos criterios mayores, o la presencia de dos de los tres criterios menores. En la tabla 2 se describen los criterios de gravedad definidos por la ATS.

Tabla 2. Criterios de gravedad de la ATS (7)

Criterios mayores

- ventilación mecánica
- shock séptico

Criterios menores

- Presión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg
 - Enfermedad multilobar
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$
-

Probablemente se trate de criterios excesivamente estrictos, puesto que en cuanto a los criterios mayores, si los pacientes presentan shock séptico o necesitan ventilación mecánica, la mortalidad es superior al 50% (14,15). Si nos referimos a los criterios menores, probablemente la aparición de uno de ellos, ya sea suficiente para justificar el ingreso en una UCI puesto que tanto estos tres criterios, como otros (disminución del nivel de conciencia, frecuencia respiratoria, comorbilidades) de forma aislada, ya conlleven un riesgo de complicaciones superior al 20% (8).

Las guías europeas (ESOCAP) (16) para infecciones del tracto respiratorio inferior también proponen criterios de gravedad similares (*Tabla 3*).

La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) (6) diferencia criterios de gravedad en la neumonía comunitaria grave de la neumonía adquirida en la comunidad de presentación inicial muy grave. Así los criterios de gravedad se describen en la tabla 4.

Tabla 3. Criterios de ingreso en UCI (ESOCAP) (16).

Insuficiencia respiratoria grave

Frecuencia respiratoria > 30/min

PaO₂/FiO₂ < 250 mm Hg (< 200 mm Hg si EPOC)

Necesidad de ventilación mecánica

Aumento del infiltrado radiológico (aumento del tamaño de la opacidad del 50% o más en las primeras 48 horas del ingreso)

Inestabilidad hemodinámica grave

Presión arterial sistólica < 90 mm Hg o diastólica < 60 mm Hg

Necesidad de drogas vasoactivas durante más de 4 horas

Débito urinario < 20 ml/h (en ausencia de hipovolemia)

Criterios metabólicos o hematológicos

Acidosis severa (pH < 7,30)

Coagulación vascular diseminada

Fallo renal agudo que requiere hemodiálisis

Otros fallos orgánicos graves

La clasificación de neumonía de la SEPAR, de acuerdo con las definiciones anteriores y teniendo en cuenta si tiene factores de riesgo para presentar etiologías no habituales es la siguiente:

- Neumonía no grave sin riesgo de etiología no habitual.
- Neumonía no grave, con factores de riesgo para presentar etiologías no habituales.
- Neumonía grave, sin factores de riesgo.
- Neumonía grave con factores de riesgo para presentar etiologías no habituales.
- Neumonía de presentación muy grave.

Tabla 4. Criterios de gravedad de la SEPAR (6)

Criterios de neumonía grave

- a) Inestabilidad hemodinámica
- b) Desorientación o estupor
- c) Trabajo respiratorio importante (FR > 30)
- d) Afectación multilobar
- e) Derrame pleural significativo
- f) Insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- g) Insuficiencia renal aguda
- h) Leucopenia o leucocitosis severa
- i) Anemia
- j) Hipoalbuminemia
- k) Bacteriemia o afectación metastásica

Criterios de presentación inicial de la neumonía como muy grave

Si presenta dentro de las primeras 24 horas del ingreso:

- 1) Insuficiencia respiratoria que obliga a ventilación
- 2) Shock
- 3) Fracaso renal que obliga a diálisis
- 4) Coagulación intravascular diseminada
- 5) Meningitis
- 6) Coma

El Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI/SEMICYUC) y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (17) definen la neumonía adquirida en la comunidad como grave cuando presenta:

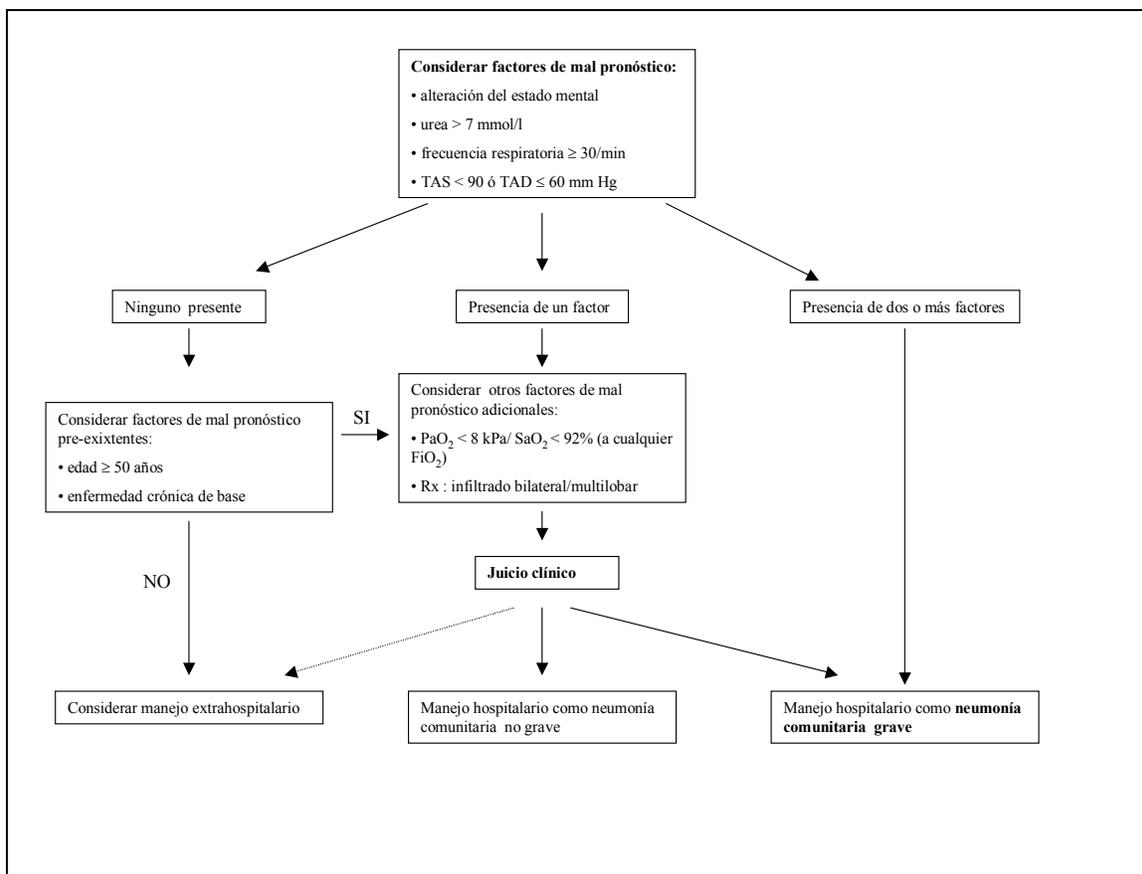
- A) Insuficiencia respiratoria grave, definida como cualquiera de las siguientes:
- a. Frecuencia respiratoria > 30 por minuto
 - b. Imposibilidad de mantener una saturación de oxígeno $> 90\%$ con una concentración de oxígeno $> 35\%$ (exceptuando los pacientes con hipoxemia crónica)
 - c. Cualquier motivo que indique ventilación mecánica.
- B) Presencia de sepsis grave con hipotensión o disfunción multiorgánica, que se manifiesta por cualquiera de las siguientes:
- a. Presencia de shock (presión sistólica < 90 mm Hg o diastólica < 60 mm Hg)
 - b. Necesidad de inotropos durante más de 4 horas.
 - c. Insuficiencia renal aguda que requiere diálisis o diuresis $< 0,5$ ml/Kg/h en ausencia de hipovolemia.

La British Thoracic Society (8) propone cuatro factores de mal pronóstico para identificar las neumonías comunitarias graves: confusión mental, urea > 7 mmol/l, frecuencia respiratoria $30/\text{min}$ o mayor y tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o diastólica ≤ 60 mm Hg. Las enfermedades de base y otros factores de mal pronóstico (hipoxemia y extensión del infiltrado radiológico) pueden ayudar en el juicio clínico del paciente con neumonía comunitaria. En la Figura 2, se muestra el protocolo recomendado por la BTS en el paciente con neumonía comunitaria. Se trata de un método sencillo de identificar las neumonías graves para actuar de forma rápida y más agresiva en esta enfermedad, instaurando precozmente el tratamiento y disminuir su morbimortalidad.

En general todos estos criterios se superponen y así, los criterios de gravedad de la neumonía comunitaria se resumen en: insuficiencia respiratoria grave y/o sepsis grave y/o disfunción orgánica. Con ello, los criterios de ingreso en UCI serán estos junto con criterios

de comorbilidades y teniendo en cuenta la edad biológica del paciente. El perfil de paciente con NCG es edad avanzada, con enfermedad de base y con signos de gravedad.

Figura 2. Algoritmo de gravedad en el manejo de la NAC de pacientes admitidos en el hospital. (adaptado de la BTS). (8)



1.3 INCIDENCIA

Datos recientes de nuestro país indican que la tasa de neumonía oscila entre 200-300 casos/100.000 habitantes (18). La incidencia varía de forma marcada con la edad. En un estudio finlandés (19) se objetivaba que la incidencia anual en el grupo de edad 16-59 era del 6 por 1000, era de 20 por 1000 en los mayores de 60 años y del 34 por 1000 en los de más de 75 años. Un patrón similar fue reportado por un grupo de Seattle (20). Los pacientes

que ingresan en el Hospital varía entre un 10-50%, según estudios de diferentes países y, de ellos, sólo un 10% requerirán ingreso en un servicio de medicina intensiva por cumplir criterios de NCG (8,14,21).

Aunque depende del tipo de UCI a la que nos refiramos, la proporción que supone la neumonía comunitaria grave entre todos los ingresos en una UCI varía entre un 1-10% según las diferentes series. En la serie publicada en 1998 por el grupo de estudio de Neumonía Comunitaria Grave en España (22), en la que participaban 26 UCIs españolas, la neumonía comunitaria grave suponía un 1,11% del total de ingresos oscilando en los hospitales participantes entre el 0,38% y el 4,20%.

1.4 FACTORES DE RIESGO

La relación entre determinados factores de riesgo y la incidencia de neumonía es compleja, ya que es difícil cuantificar el efecto que cada uno de ellos tiene por el mismo o por la asociación con otras condiciones coexistentes.

La neumonía es el resultado de la interacción entre la virulencia del microorganismo, el inóculo del patógeno que alcanza el tracto respiratorio inferior y la eficiencia de los mecanismos pulmonares de defensa. Las características de la neumonía en cada paciente es el resultado de las interacciones entre la edad, la inmunidad de las defensas pulmonares, la existencia de comorbilidades y otros factores del huésped, particularmente el estado nutricional.

1.4.1 Edad e inmunidad

Aunque el envejecimiento del sistema inmunológico ha sido objetivo de numerosos artículos, no existen estudios que demuestren una correlación significativa entre el envejecimiento inmunológico y una mayor incidencia o mortalidad de la neumonía.

La disminución de la concentración sérica de anticuerpos en el anciano ya ha sido descrita durante más de cinco décadas. La respuesta de anticuerpos a la vacuna de virus influenza y de neumococo es menor en los ancianos que en la población joven; a pesar de ello, el grupo de pacientes vacunados ha mostrado una menor morbimortalidad que el grupo de no vacunados (comparados por grupos de la misma edad). Se ha objetivado un descenso significativo de los niveles de IgM en la sexta década de la vida, y un descenso significativo de IgG tras la tercera a sexta década (23). Sin embargo, no existen estudios que demuestren una predisposición para la infección por microorganismos capsulados en este grupo de población. También se han documentado alteraciones en las células T asociadas al envejecimiento (24). A pesar de ello, no se ha objetivado un aumento de incidencia de infecciones tradicionalmente asociadas a alteraciones en la inmunidad celular, como *P. carinii*, *Nocardia* o cytomegalovirus. Si se ha demostrado una mayor incidencia de tuberculosis en los ancianos relacionado con una alteración en la función de las células T.

Otros defectos de las defensas mecánicas si se han correlacionado con la edad y probablemente pueden contribuir a un aumento de la incidencia de neumonía en los pacientes ancianos. Algunos autores han documentado un incremento homogéneo en los espacios aéreos, una pérdida de elasticidad, una alteración en el reflejo tusígeno y una disminución del clearance mucociliar. Probablemente juega un papel importante en el desarrollo de una neumonía en el anciano, un mayor inoculum del materia aspirado a los pulmones durante el sueño o durante la deglución. En la neumonía del anciano, el

mecanismo más importante sería la disminución del reflejo nauseoso y del reflejo tusígeno, alteraciones esofágicas y malfuncionamiento del cierre de la glotis que facilitan la aspiración del contenido orofaríngeo (25).

1.4.2 Presencia de comorbilidades

En los estudios de NCG publicados hasta ahora, la EPOC, el alcoholismo, la cardiopatía crónica y la diabetes mellitus, son las enfermedades de base más comúnmente halladas (14,26-28).

Hay numerosos estudios dirigidos a estudiar los factores de riesgo para la neumonía grave adquirida en la comunidad. En general, por los datos aportados hasta la actualidad, los factores que predisponen a la NAC incluyen enfermedades de base como la EPOC, el alcoholismo, la cardiopatía crónica, la diabetes mellitus. Otros factores potenciales podrían ser la malnutrición, la aspiración masiva y el tratamiento corticoideo (29). En un estudio reciente de Ruiz y col. (30), se comparaba cada paciente con el diagnóstico de NAC que precisó ingreso en UCI (89 pacientes) con un paciente con el mismo diagnóstico que no precisase ingreso en UCI; se halló que la ingesta de alcohol > 80 g/d era un factor de riesgo independiente para NCG y que el tratamiento antibiótico ambulatorio previo era un factor protector. El alcohol ya había sido descrito como factor de riesgo para la NCG en ancianos (31). Se ha sugerido que el alcohol tenga un importante papel en la patogenia de la NAC, disminuyendo el nivel de conciencia favoreciendo la aspiración y, posiblemente, también por alterar los mecanismos inmunes del huésped, tanto a nivel local como sistémico, especialmente la función de los neutrófilos y los linfocitos (32-33). En el mismo estudio de Ruiz, existía una tendencia a que el tratamiento con dosis bajas de corticoides ≤ 20 mg/d estaba asociado a la NCG.

También se han analizado los factores de riesgo para desarrollar la neumonía por diferentes microorganismos en particular. Los factores de riesgo más importantes para la infección por *S. pneumoniae* (primera causa de neumonía) son la hepatopatía crónica, el alcoholismo, la infección por el virus influenza, el tabaquismo y la EPOC (34). En los pacientes HIV, el riesgo de infección neumocócica aumenta inversamente proporcional al recuento de CD4. Si los CD4 están por debajo de 200 ó tiene diagnóstico de SIDA, aumenta significativamente el riesgo de neumonía neumocócica. Un 25% de estas infecciones pueden producir bacteriemia; por ello la bacteriemia neumocócica debe alertar de la posibilidad de infección por HIV. La neumonía producida por *Legionella spp.*, que es la segunda causa de NCG en nuestro país, se da con más frecuencia en la áreas mediterráneas que en el norte de Europa. Los factores de riesgo más importantes para este tipo de neumonías son el tabaquismo y la corticoterapia. La EPOC es más frecuente en la neumonía nosocomial que en la neumonía adquirida en la comunidad causadas por *Legionella pneumophila* (64 versus 41%) (35). Los pacientes afectos de EPOC, de infección por HIV y los ancianos son más susceptibles de infección por *H. influenzae*. La neumonía por *S. aureus*, que en algunas series es el segundo microorganismo causal de la NCG (36) suele ocurrir tras una epidemia de gripe, como se ha señalado en algunos estudios. Las Enterobacteriaceae son la tercera causa de neumonía en diversos estudios (37) y entre ellas la más frecuente es la *Klebsiella pneumoniae*, que afecta principalmente a bronquíticos crónicos y alcohólicos. La *P. aeruginosa* destaca por su virulencia en la NAC, y esta etiología debe considerarse en los pacientes con enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias o fibrosis quística, y en pacientes con neutropenia debida a quimioterapia o infección por HIV. Aspectos más concretos de la neumonía producida por los diferentes microorganismos se detallarán en el apartado 2.2.

1.5 MORTALIDAD

La mortalidad de la neumonía comunitaria grave se mantiene inaceptablemente elevada en la actualidad. Según las diferentes series la mortalidad varía entre un 21% y un 54% (14,22,26-27,30,36-41). En la tabla 5 se muestran los resultados de los diferentes estudios realizados en la última década, en cuanto a mortalidad.

En el metaanálisis realizado por Fine y col. (42), en el que se evaluaban 33.148 pacientes de 127 estudios de cohortes (en 122 publicaciones), se confirman estos datos. La mortalidad de la NAC de los pacientes hospitalizados era del 14% y en los ingresados en UCI del 36,5% (de 788 pacientes que requirieron ingreso en UCI, incluidos en 13 estudios cohortes). La mortalidad variaba dependiendo de la etiología desde menos del 2% (*C. psittaci*, *C. burnetii*, *M. pneumoniae*) hasta más del 30% (*P. aeruginosa*, 61,1%; *Klebsiella* sp., 35,7%; *E. coli*, 35,3%; *S. aureus* 31,8%).

Tabla 5. Estudios de pacientes con neumonía comunitaria que requieren ingreso en UCI 1990-2000.

Estudio/ autor/ año	Nº pacientes	VM (%)	Edad media	Dx. etiológico (%)	Mortalidad (%)
Pachon 1990 (37)	67	¿?	56,8	47,7 %	20,8 %
Torres 1991 (14)	92	61 %	53	52 %	22 %
Rello 1993 (38)	58	72,4 %	45	60,3 %	22,4 %
Moine 1994 (27)	132	61 %	58	72 %	24 %
Leroy 1995 (36)	299	49,8 %	63,9	65,9 %	28,5 %
Almirall 1995 (26)*	127	67,7 %	58	55,1 %	42,5 %
Álvarez-Sánchez 1998 (22)	262	80,6 % **	56,4	61,8 %	33,6 %
Ruiz 1999 (30)	89	57 %	65	53 %	29 %
Pascual 2000 (41)	144	100 %	63	30 %	46 %

*Incluye neumonía comunitaria grave (58 casos) y neumonía nosocomial.**No especifica VM; describe 80,6 % insuficiencia respiratoria aguda

Once factores pronóstico se asociaban significativamente con la mortalidad, basándose en ORs y RDs: sexo masculino (OR= 1,3; 95% IC, 1,2-1,4), dolor torácico pleurítico (OR= 0,5; 95% IC, 0,3-0,8), hipotermia (OR= 5,0; IC 95%, 2,4-10,4), hipotensión arterial sistólica (OR= 4,8; IC 95%, 2,8-8,3), taquipnea (OR= 2,9; IC 95%, 1,7-4,9), diabetes mellitus (OR= 1,3; IC 95%, 1,1-1,5), enfermedad neoplásica (OR= 2,8; IC 95%, 2,4-3,1), enfermedad neurológica (OR= 4,6; IC 95%, 2,3-8,9), bacteriemia (OR= 2,8; IC 95%, 2,3-3,6), leucopenia (OR= 2,5; IC 95%, 1,6-3,7), infiltrado radiológico pulmonar multilobar (OR= 3,1; IC 95%, 1,9-5,1).

El rango tan amplio de mortalidad entre los diferentes estudios puede probablemente explicarse por la diferencia en la epidemiología de cada zona, las diferencias en la tasa de tratamiento inadecuado y otras razones innatas a cada centro y cada unidad (“case mix”; ratio de pacientes ventilados, ratio de pacientes en shock); por ejemplo en la serie de Pascual y col. (41) en que la población estudiada eran pacientes con NCG que precisaron ventilación mecánica la mortalidad global fue del 46%.

La mortalidad atribuible a la neumonía no se ha estudiado de forma sistemática pero, de la información disponible en las series publicadas, se estima que sobrepasa el 90% (38,43). Las causas de muerte principalmente incluyen la hipoxemia refractaria, el shock refractario y otras complicaciones relacionadas con la neumonía, predominantemente el fallo multiorgánico (29).

1.6 FACTORES PRONOSTICO

Se han realizado un gran número de estudios clínicos, destinados a valorar los diferentes factores asociados con la mortalidad de la NAC, tanto en la población general de pacientes ingresados en el hospital, como en aquellos que ingresan en UCI.

Los factores pronóstico incluyen factores relacionados con la historia previa del paciente, factores relacionados con el estado del paciente al ingreso y factores relacionados con la evolución de la enfermedad, especialmente durante las primeras 48 horas. Los dos primeros grupos de factores (historia y estado al ingreso) son los más importantes para el clínico, por cuanto permite tomar decisiones de entrada respecto al tratamiento y conducta a seguir con cada paciente.

Tabla 6. Factores pronóstico en la neumonía comunitaria grave.

Estudio/ autor/ año	Nº pacientes	Edad media	Factores pronóstico	Mortalidad (%)
Feldman 1989 (45)*	73	44,6	Bacteriemia	53%
Pachon 1990 (37)*	67	56,8	Edad, enfermedad crónica, shock séptico.	20, 8%
Torres 1991 (14)	92	53	Aumento infiltrado pulmonar, shock séptico	22 %
Moine 1994 (27)	132	58	Shock séptico, SAPS, <i>S. pneumoniae</i> , <i>enterobacterias</i> .	24 %
Leroy 1995 (36)	299	63,9	Esperanza de vida < 5 a., shock, bacteriemia, complicaciones no relacionadas con la neumonía, tratamiento inicial inefectivo	28,5 %
Almirall 1995 (26)	127	58	Edad, SAPS, shock séptico, VM, neumonía bilateral, <i>P. aeruginosa</i> .	42,5 %
Rello 1996 (28)	95	72	Extensión rápida infiltrado radiológico, shock, esteroides o inmunosupresión previa, fallo renal agudo, APACHE.	
Georges 1999 (44)**	505	63	Leucopenia, edad, shock séptico, complicaciones relacionadas con la sepsis, complicaciones en UCI, antibiótico inadecuado.	

*No realizan estudio multivariado.**Neumonía neumocócica.

El impacto que cada factor que se analiza tiene de forma independiente es más difícil de determinar. Además, no todos los estudios multivariados analizan el mismo grupo de variables (14,26-28,36-38,44-45). Por ello a continuación se detalla cada factor pronóstico en particular, teniendo en cuenta la población que se ha estudiado en cada serie.

La tabla 6 muestra los factores pronóstico objetivados en los estudios de la pasada década.

1.6.1 Efecto de la edad

La edad junto a las enfermedades de base, son los factores pronóstico que más se han evaluado en la literatura. Este factor ha sido considerado durante mucho tiempo un factor de riesgo para desarrollar la NAC y un factor asociado con una mala evolución.

La neumonía es más frecuente en las personas de edad avanzada y conlleva una mayor morbilidad y mortalidad que en la población joven. Siendo la incidencia global de neumonía de menos del 5 por 1000 en la población, en los individuos de más de 75 años puede llegar a ser superior al 30 por 1000 (19,46-47). Además, es importante señalar que más del 90% de muertes causadas por neumonía acontece en la población anciana (48), siendo la mortalidad cruda en los ancianos hospitalizados por neumonía del 20% (49). De todos modos, en los pacientes ancianos, la neumonía puede formar parte de la fase terminal de un proceso crónico. Así, en un estudio de Houston y col. (50), únicamente en el 16% de los casos de NAC en la población anciana, la mortalidad dentro de los primeros 30 días tenía como causa primaria la propia neumonía, siendo la coexistencia con enfermedades neurológicas y enfermedades malignas factores de riesgo elevados, asociados a una mayor mortalidad.

Diferentes factores asociados al envejecimiento favorecen la infección pulmonar debido a un deterioro de los mecanismos defensivos. Entre estos mecanismos se incluyen el filtrado

aerodinámico de las fosas nasales, el reflejo de la tos, el sistema mucociliar, las células fagocíticas (macrófagos alveolares y leucocitos polimorfonucleares), la respuesta inmune humoral y celular y las propias secreciones bronquiales (surfactante y lisozima). Este problema es más acentuado en los ancianos con bronquitis crónica por la colonización crónica de las secreciones bronquiales (51).

Se ha observado que la edad es un factor ligado a una mayor mortalidad en la NAC (27,36-37,39,52-53), una mayor estancia hospitalaria y un mayor tiempo de recuperación (39) y en algunos estudios se ha demostrado que es un factor pronóstico independiente asociado con la mortalidad en la NCG(26,41). Sin embargo otros estudios no comprueban esta asociación entre la edad y el pronóstico (14,45).

La población mayor de 65 años, es una población muy variada, donde unos individuos son sanos y otros padecen una o más enfermedades de base, con diferentes grados de severidad; Dos tercios de la población anciana presenta una o más comorbilidades (28). Por ello, si bien la neumonía es más frecuente en la población anciana, probablemente no sea debido únicamente a la influencia de la edad, sino a la enfermedad o enfermedades de base (hecho frecuente). En general, en el anciano, el estado inmunológico es menos importante que las enfermedades concomitantes y el impacto del tratamiento médico. Se ha observado que numerosos factores de riesgo predisponen al anciano a la neumonía (46,54-55). Normalmente son enfermedades de base como la EPOC, la cardiopatía, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la hepatopatía, las alteraciones neurológicas y las enfermedades neoplásicas (54). En el estudio realizado por Koivula y col. (31) en la población de ≥ 65 años, el análisis multivariado mostraba que el alcoholismo (RR= 9; IC 95%, 5,1-16,2), el asma (RR= 4,2; IC 95%, 3,3-5,4), el tratamiento inmunosupresor (RR= 3,1; IC 95%, 1,9-

5,1), la enfermedad pulmonar (RR= 3,0; IC 95%, 2,3-3,9), la cardiopatía (RR= 1,9; IC 95%, 1,7-2,3), la institucionalización (RR= 1,8; IC 95%, 1,4-2,4), y la edad mayor a 75 años (RR= 1,5; IC 95%, 1,3-1,7) eran factores independientes para neumonía. Riquelme y col. (56), concluían en otro estudio multivariado que la edad por ella misma no es un factor significativo relacionado con el pronóstico. Este estudio comparaba un grupo de pacientes mayores de 65 años con neumonía con otro grupo control de las mismas características (comparable por sexo, edad y fecha de ingreso) sin neumonía. El análisis multivariado, demostraba que la broncoaspiración de gran volumen (OR= 10,8; IC 95%, 1,7-66,8) y la hipoalbuminemia de < 30 mg/dl (OR= 9,4; IC 95%, 3,4-25,5) eran factores de riesgo independientes asociados a la aparición de neumonía. Los factores relacionados con un pronóstico peor eran el encamamiento prolongado previo (OR= 10,7; IC 95%, 1,1-103,5), los trastornos de la deglución OR= 7,9; IC 95%, 0,9-67,6), la temperatura al ingreso inferior a 37°C (10,5; IC 95%, 2,13-51,9), la frecuencia respiratoria superior a 30/min (OR= 5,3; IC 95%, 1,1-24,8) o la afectación de tres o más lóbulos en la radiografía de tórax (OR= 2,3; IC 95 %, 1,0-5,2). Otros factores de riesgo, entre muchos, que se han asociado con un mal pronóstico en la NAC en general son la hipotensión, la hipoxemia y la incontinencia de inicio reciente (49,57-58). Rello y col. (28) en el análisis multivariado de factores pronóstico en pacientes ancianos con NCG hallaron que el riesgo de muerte era mayor en los casos con rápida progresión del infiltrado radiológico (RR= 6,99; IC 95%, 1,54-31,70), shock (RR= 6,70; IC 95%, 2,13-21,02), tratamiento esteroideo previo o inmunosupresión (RR= 5,50; IC 95%, 0,77-39,10), fallo renal agudo (RR= 3,88; IC 95%, 1,30-11,59) o un APACHE II mayor a 22 al ingreso (RR= 2,25; IC 95%, 0,73-6,95). La mortalidad global en esta serie fue del 40%.

En general, la etiología de la neumonía en el anciano, particularmente en el individuo sano que vive en la comunidad, es similar a la de los adultos (54-55). En la mayoría de estudios la etiología más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*. En algunos estudios el *Haemophilus influenzae* se ha identificado como un microorganismo común en esta población, a menudo en pacientes con EPOC de base. Determinados microorganismos se han asociado a la edad. Así, por ejemplo, es frecuente la asociación población anciana y neumonía grave por bacilos Gram negativos y *P. aeruginosa* (7,45), aunque otros autores han objetivado esta asociación únicamente en la población anciana con alguna enfermedad de base, pero no simplemente por edad (45). Estudios realizados en la pasada década confirmaban la baja incidencia de neumonía por *Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en la población anciana (55,59). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que existe una incidencia elevada de infección por *Chlamydia pneumoniae* en los pacientes ancianos (55,60). Los virus también forman parte de los agentes causales de neumonía en el anciano; Han y col. describen incidencias de hasta 2-9% de neumonías por virus respiratorio sincitial como causa de infección (61).

1.6.2 Efecto de la enfermedad de base

La mayoría de pacientes con NCG tienen enfermedades crónicas de base. El espectro de comorbilidades es similar en los diferentes estudios prospectivos realizados en Europa, incluidos aquellos que estudian la población anciana. La enfermedad de base más común es la EPOC, presente en un tercio a la mitad de los pacientes, seguida del alcoholismo, la cardiopatía crónica y la diabetes mellitus. Aproximadamente un tercio de los pacientes con NCG son previamente sanos (14,27-29).

La presencia de ciertas enfermedades de base es un factor de mal pronóstico en la evolución de la neumonía, tanto en cuanto a mortalidad como en tiempo de estancia hospitalaria, como se ha podido objetivar en diversos estudios (36-37,39). En la serie de Torres y col. (14) la variable enfermedad de base grave definida cuando se prevé una supervivencia < 5 años, de la clasificación de McCabe y Jackson (62), era de forma significativa un parámetro asociado a una mayor mortalidad, en el análisis multivariado. Este dato coincide con un estudio reciente que analiza 144 casos de neumonía comunitaria que precisaron ventilación mecánica (41). En el, el análisis multivariado identificaba cinco variables independientes predictivas de mortalidad hospitalaria: la hipoxemia, el número de órganos extrapulmonares afectados, la inmunosupresión, la edad > 80 años y las comorbilidades médicas con un pronóstico de supervivencia < 5 años.

En cuanto a los pacientes alcohólicos, tanto en la era pre-antibiótica como en la era antibiótica, se han descrito un aumento de incidencia en las infecciones pulmonares, así como un factor predictivo de la evolución (32,63-65). En un estudio reciente realizado por Fernández-Solá, el consumo de alcohol elevado era el único factor de riesgo para neumonía comunitaria grave (63) y era un factor pronóstico de la enfermedad, siendo los bacilos Gram negativos más frecuentemente aislados en este tipo de población que en el resto.

Aunque en estudios realizados en las dos últimas décadas no han demostrado un aumento de mortalidad en los pacientes alcohólicos con neumonía comunitaria, incluso en el contexto de bacteriemia neumocócica (67-68), si se ha asociado a un aumento de mortalidad el alcoholismo acompañado de leucopenia (69-70). De hecho se ha sugerido que este síndrome: ALPS (alcoholismo, leucopenia, sepsis neumocócica) tiene entidad propia, se da en pacientes jóvenes y conlleva una elevada mortalidad. La asociación alcohol, leucopenia y SDRA, fue descrito en 10 pacientes, secundario a sepsis neumocócica,

alcanzando una mortalidad del 50%. El alcohol en el paciente con neumonía neumocócica también puede predisponer a una resolución más lenta de la clínica, la radiología y una mayor incidencia de neumonía crónica y recurrente (71-73). En cuanto a los bacilos Gram-negativos son más frecuentes en la población de pacientes alcohólicos, particularmente la neumonía producida por *Klebsiella pneumoniae* (63,70). En una serie de Marik (15), en la que se analizaban 148 pacientes con neumonía comunitaria que se presentaban en shock séptico, la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp.* se asociaba con el consumo de alcohol (antecedente de alcohol en el 45% de pacientes con neumonías por *P. aeruginosa*/*Acinetobacter sp.* y en el 13% del resto; $p= 0.01$).

La cardiopatía previa se asociado a una mayor mortalidad en algunos estudios (15). En la serie de Luna y col. (40) de 343 pacientes con NAC (39 de ellos ingresados en UCI), la neoplasia maligna, era una de las variables asociadas con una mala evolución en el estudio multivariado. En la mencionada serie, se intentan relacionar determinadas comorbilidades con la predisposición a diferentes etiologías, como: patología respiratoria para *P. aeruginosa* y *Branhamella catarrhalis*, neurológica para neumonía aspirativa, hepática para *S. pneumoniae*, diabetes mellitus para *M. tuberculosis*. El tabaquismo y el alcoholismo crónico se asociaban *M. tuberculosis*, y la edad avanzada a la neumonía aspirativa y edad < 65 años a *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y curiosamente para *H. influenzae*. Estos datos confirmaban los hallazgos de Ruiz y col. (74).

1.6.3 Neumonía comunitaria grave y EPOC

La EPOC es la enfermedad de base más frecuente en los pacientes ingresados por NAC. Entre un 30-50% de los pacientes ingresados por NAC presentan como enfermedad de base la EPOC (14,27,38,75). Marie y col. (75) entre un total de 719 pacientes con neumonía

comunitaria, encontraron un 32% de incidencia de EPOC. Teóricamente, este tipo de pacientes tienen un riesgo más elevado de adquirir una neumonía por la colonización de la vía respiratoria. Zalacain y col. (76) objetivan que los individuos con EPOC tienen una mayor prevalencia de colonización bacteriana de la vía respiratoria inferior que el resto de la población y esto, está relacionado de forma significativa con el grado de obstrucción de la vía aérea y el tabaco. Los microorganismos que colonizaban con más frecuencia la vía aérea en esta serie (en cultivo de muestras obtenidas por catéter telescópico mediante broncoscopio), coincidiendo con otras series anteriores (77) eran: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Es importante señalar que no todas las reagudizaciones graves de EPOC son debidas a infección pulmonar y por lo tanto no precisarán tratamiento antibiótico (78), una buena ayuda inicial en caso de duda es el examen de esputo mediante tinción de Gram. Un predominio de eosinófilos en lugar de neutrofilos puede orientar a una reagudización no infecciosa. Por otra parte, la prevalencia de colonización bacteriana sin infección activa es frecuente en el paciente con EPOC, siendo incluso del 25% en la población EPOC estable (77).

Los microorganismos causales de neumonía en la EPOC en un estudio multicéntrico realizado en España (79) fueron *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *H. influenzae* y *Legionella* sp. Eller y col. (80) encuentran una asociación entre los microorganismos y el grado de obstrucción pulmonar en las exacerbaciones infecciosas. Así, en pacientes con EPOC en estadio I, *S. pneumoniae* y cocos Gram positivos son más frecuentes; en el estadio II son *H. Influenzae*, *Moraxella catharrhalis*, *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* sp.; y en el estadio III predominan *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* sp. No obstante, cabe destacar que en los tres estadios pueden encontrarse todas las bacterias mencionadas. Soler y col. (81) en exacerbaciones graves de EPOC que requirieron ingreso en UCI (50

casos) detectan que del total de 39 pacientes en los que se aisló algún microorganismo potencialmente patogénico (36/50), el 44% de bacilos Gram negativos y *Pseudomonas* sp. y además que la presencia de *Pseudomonas* sp en la vía aérea puede predisponer a neumonía. Sin embargo, la neumonía por *Pseudomonas* sp. es poco frecuente en esta población, a no ser que se encuentren otros factores de riesgo subyacentes como la neutropenia o bronquiectasias (14,40,82). En un porcentaje muy bajo pero no despreciable y que además puede suponer causa de fracaso terapéutico se encuentran otros microorganismos poco frecuentes y en ocasiones oportunistas como *Nocardia asteroides complex*, *Aspergillus* sp. y micobacterias. La NAC por *Aspergillus* sp. debe sospecharse en casos de tratamiento crónico con corticoides a dosis elevadas. Se han encontrado cifras elevadas de mortalidad en la aspergilosis pulmonar, cercanas al 100%, hallada por Rello y col. (83).

Como factor pronóstico, la EPOC, cuando se emplean análisis estadísticos multivariados para eliminar variables de confusión, no es una variable independiente predictora de muerte (14,26-27,36-40). No obstante, el pronóstico de la NAC en la EPOC puede diferir cuando es producida por algunos microorganismos aún menos frecuentes en el resto de la población como por *Pseudomonas* sp y *Aspergillus* (14,83).

1.6.4 Neumonía comunitaria grave e inmunodepresión

Estudios diseñados para valorar los factores pronóstico, excluyen los pacientes HIV (36,39,84) o en general todos aquellos pacientes que presenten alguna causa de inmunodepresión (14,27,37-38,40,74). En aquellos que valoran la inmunodepresión como posible factor de mal pronóstico de la NCG, esta, está asociada a un mal pronóstico (36), incluso como factor independiente de mortalidad (41).

Únicamente los estudios más recientes reflejan el rol de los “nuevos” microorganismos y la influencia de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Una revisión de 385 admisiones consecutivas por neumonía adquirida en la comunidad en el Johns Hopkins Hospital en 1991 indicaban que 221 de estos pacientes (57%) eran clasificados como inmunodeprimidos y 180 (47%) tenían infección por HIV (85). Estos datos daban luz a importantes cambios en las características del huésped y la distribución de los agentes causales.

La inmunodepresión per se favorece la infección por ciertos microorganismos poco frecuentes en la población general, como neumonías víricas, fúngicas, etc.

Existen pocos estudios que analicen los factores asociados con la mortalidad en los pacientes HIV con neumonía bacteriana. En general los microorganismos causales más frecuentes son *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (86-87) y los $CD4 < 100/\mu l$ es la variable que más se relaciona con un mal pronóstico. Falco y col. (88) revisaron 68 episodios de neumonía bacteriana en HIV. Hallaron que el derrame pleural y la linfopenia menor a $1000/\mu l$ eran las únicas variables independientes asociadas con mortalidad. Tumbarello y colaboradores (89) en su estudio retrospectivo, incluyendo tanto neumonías comunitarias como nosocomiales en pacientes infectados con HIV identificaron cuatro factores relacionados con la mortalidad: hipoxemia, $CD4 < 100/\mu l$, neutropenia $< 1000/\mu l$ y índice de Karnofsky < 50 . En el estudio realizado por el grupo andaluz para el estudio de las enfermedades infecciosas (86), se analizaron 355 casos de neumonía comunitaria bacteriana en HIV (214 casos de NCG según los criterios de la ATS), se objetivaron en el análisis multivariado 3 variables independientes asociadas a mortalidad: shock séptico, progresión radiológica (infiltrado multilobar, cavidades y derrame pleural), y $CD4 < 100/\mu l$. En este estudio se comprobó que el microorganismo causante de NAC en este grupo de

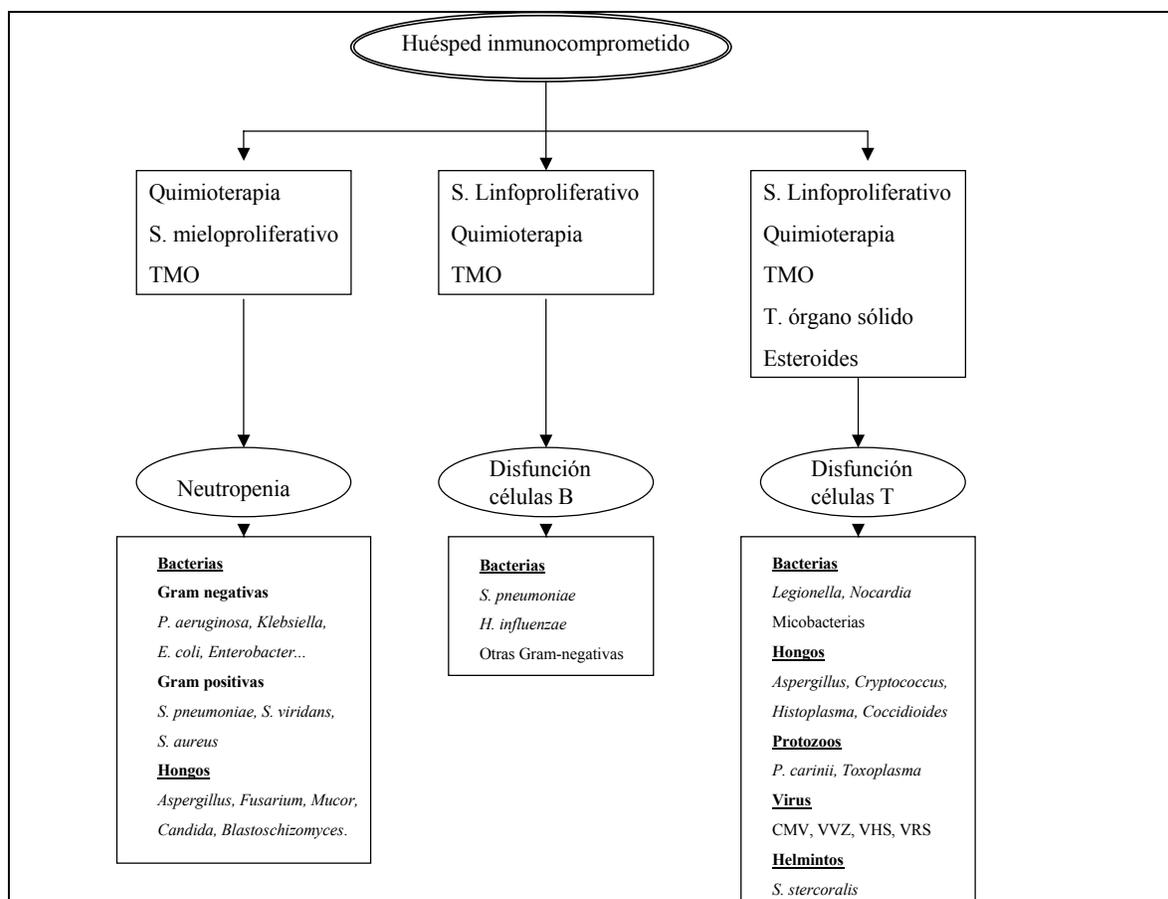
población más frecuente era el neumococo (39%), seguido de *P. aeruginosa* (18%) y *H. influenzae* (14%). No habían diferencias entre la etiología de la NAC y el subgrupo de NCG. No se relacionó de forma significativa ningún microorganismo con peor pronóstico, pero si se observó una mayor mortalidad en los episodios producidos por *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

En la serie publicada por Mundy y col. (85) se analizaban 385 episodios de NAC (15% definidas como NCG), de los cuales 221 acontecían en pacientes inmunodeprimidos por diferentes causas: infección por HIV (80%), transplantados, hipogammaglobulinemia, neoplasias malignas, tratamiento inmunosupresor. En el grupo general de inmunodeprimidos los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*, *Haemophilus influenzae* y bacilos Gram negativos. Solo en el 8,3% se aislaron microorganismos atípicos (*Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*). En el subgrupo de pacientes infectados por HIV el microorganismo causal más frecuentemente aislado fue *Pneumocystis carinii*.

En cuanto al paciente neutropénico es más vulnerable a la infección bacteriana en la fase precoz de la neutropenia, sobre todo por bacilos Gram negativos. Si la neutropenia persiste son más frecuentes las infecciones por hongos filamentosos oportunistas (*Aspergillus*); sin embargo hongos tipo *Candida* sp. son poco frecuentes en este grupo de pacientes. En los pacientes transplantados, si reciben tratamiento que les provoca neutropenia, la etiología de la neumonía es semejante a la de los pacientes neutropénicos. Tras la fase inicial post-transplante, a partir del segundo mes, en que se ha establecido la alteración de la inmunidad celular, la neumonía puede ser producida por microorganismos como: *Nocardia*, *Toxoplasma* y *P. carinii* (menos frecuente actualmente por la profilaxis antibiótica con trimethoprim-sulfamethoxazole).

La Figura 3 muestra los microorganismos causantes de neumonía según las diferentes causas de inmunodepresión (90).

Figura 3. Deficiencias inmunológicas y patógenos asociados más frecuentemente. (adaptado de Collin y col. (90))



Otra causa de inmunodepresión es el tratamiento crónico con corticoides, hecho frecuente en el paciente con EPOC. En un estudio publicado se revisaron las autopsias realizadas en el Hospital de Winthrop durante 5 años. Se objetivaron 30 episodios de neumonía por microorganismos oportunistas (91). De ellos 8 casos eran neumonías multilobares que no habían respondido al tratamiento antibiótico en pacientes con EPOC en tratamiento con

corticoides (4 casos de NAC y 4 neumonías nosocomiales). Los microorganismos aislados fueron *Aspergillus* (6 casos), *Candida albicans* y citomegalovirus. Por ello, como ya se había publicado con anterioridad (92-93), se deben sospechar oportunistas en los pacientes EPOC en tratamiento corticoideo que presentan una neumonía que no responde al tratamiento antibiótico habitual.

1.6.5 Parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio

Ciertos síntomas y signos de la enfermedad se han relacionado con el pronóstico. El nivel de conciencia bajo (relacionado o no con la hipoxia) (27,84) o un GCS < 15 (40) se han asociado a una mayor mortalidad en algunos estudios. La medición al ingreso de la frecuencia respiratoria y de la tensión arterial son variables relacionadas con la mortalidad (39,94). La frecuencia respiratoria es una variable clínica frecuentemente olvidada y que determina la gravedad del proceso en base a ser un marcador bastante fiel de insuficiencia respiratoria hipoxémica. La importancia de esta variable se ha constado en diferentes estudios (8,39,94). En la serie de Örqvist y col. (39) en 1990, donde se realiza el primer análisis multivariado de los factores pronóstico de la NAC en general, en 277 pacientes, tanto la taquipnea como la ausencia de escalofríos y de dolor torácico, se asociaban a una mayor mortalidad, de forma independiente. Este dato se ha comprobado en estudios posteriores (84).

Se han relacionado con la mortalidad algunos parámetros bioquímicos y sanguíneos. El estudio de Feldman y col. en 1989 (45), hace un análisis del valor pronóstico de diferentes parámetros analíticos de ingreso; objetiva como variables de mal pronóstico, la leucopenia, la trombocitopenia, la hipoproteinemia, la hipoalbuminemia y la elevación de creatinina y de fosfatos. Estos datos se comprueban en estudios posteriores (14,36,39,84). Un valor bajo

de leucocitos es un indicador de mal pronóstico, tanto en la era preantibiótica (95) como en la antibiótica (14,45,53,96-97). Otros parámetros descritos, con valor predictivo independiente, son la LDH y el pH (84).

Desde los años 60, los niveles de albúmina sérica se han utilizado como indicadores del status nutricional de los pacientes (98-100); un nivel por debajo del rango normal se asociaba a una deficiencia de proteínas en la dieta. Así, en los pacientes malnutridos puede descender la resistencia a la infección (101). En estudios posteriores al de Feldman y col. se confirma la importancia de la hipoalbuminemia como factor pronóstico negativo de la neumonía comunitaria y su valor como predictor de la necesidad de ingresar el paciente en UCI (36,39).

En cuanto a la radiografía inicial, su presentación puede ser muy variada, así en la serie de Álvarez-Sánchez y col. (22) fue unilobar (33%), unilateral bi o multilobar (37%), bilateral (40%), con (25%) o sin derrame pleural. La presentación inicial de la Rx tórax ha sido valorada como posible factor pronóstico de la enfermedad y en la serie de Leroy y col. (36) la presencia de neumonía bilateral al ingreso se asociaba a una mayor mortalidad en el análisis univariado.

1.6.6 Parámetros evolutivos

1.6.6.1 Bacteriemia

La bacteriemia se define por el aislamiento del microorganismo causante de la neumonía en el hemocultivo.

La importancia de la bacteriemia en la predicción de la evolución en los pacientes con neumonía neumocócica ya era bien conocida en los años 30 (102,103) y esto se sigue

comprobando en estudios recientes tanto en la neumonía neumocócica como en la NCG por otros microorganismos (27,36,45). La presencia de bacteriemia era un factor independiente asociado a mayor mortalidad en el estudio multivariado de Leroy y col. (36). También en la serie de Feldman y col. (45) (73 pacientes ingresados en UCI por NCG) es la variable más ligada a una mala evolución. De los 46 pacientes con hemocultivos positivos, 32 murieron (70%), frente a los 7 pacientes que fallecieron en el grupo de 27 con hemocultivos negativos (26%) (Con el mismo SAPS en ambos grupos).

1.6.6.2 Shock séptico

La presencia de shock séptico en la evolución de la NCG es un factor asociado a mayor mortalidad en diversos estudios realizados la pasada década (14,22,26-27,36-37).

En un estudio de Torres y col. (14) la presencia de shock séptico y un empeoramiento de la radiografía de tórax durante el ingreso en UCI, permiten predecir un mal pronóstico en el 82% de los pacientes con NCG; de esta manera, detectamos un subgrupo de pacientes en los que va a ser extremadamente importante detectar, lo más rápidamente posible, el microorganismo responsable, para establecer un tratamiento antibiótico correcto y mejorar la evolución clínica.

En una publicación reciente (15) en la que se analizan solo pacientes ingresados en UCI con NAC en estado de shock séptico, un total de 148 casos, la mortalidad fue del 53%. Se aisló el patógeno responsable en 77 pacientes (52%) y 24 pacientes (16%) tenían una infección polimicrobiana. El microorganismo aislado con más frecuencia era el *Streptococcus pneumoniae* (19%), seguido por *Staphylococcus aureus* (18%), *Haemophilus influenzae* (14%), *Klebsiella pneumoniae* (11%), y *Pseudomonas aeruginosa* (7%). La infección por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter sp.* conllevaron una mayor mortalidad (82%).

En esta serie, las comorbilidades se hallaban presentes en el 74% de los pacientes, siendo la más frecuente la cardiopatía. El análisis multivariado mostró que el APACHE II y el nivel sérico de interleuquina 6 (IL-6) eran variables predictivas independientes de mortalidad. Los pacientes con infección por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter sp.* tenían niveles superiores de IL-6 y niveles significativamente inferiores de factor de necrosis tumoral alfa cuando se comparaban con el resto de pacientes. Por el contrario, Puren y col. (104) demuestran que no existe asociación entre los niveles de citoquinas y la mortalidad. Este grupo concluye en su trabajo que la IL-1 β está asociada a la gravedad de la infección, la IL-6 refleja la severidad del stress (producido o no por infección) y el TNF- α puede ser un marcador de la gravedad de la neumonía.

El shock séptico se ha visto asociado a una mayor mortalidad, tanto en la neumonía comunitaria como en la neumonía nosocomial (53,105-106).

1.6.6.3 Insuficiencia respiratoria

En el estudio de Segado Soriano y col. (84) de un total de 330 pacientes ingresados consecutivamente desde un Servicio de Urgencias con el diagnóstico de NAC en un año, el 6% precisaron VM.

La insuficiencia respiratoria aguda grave o lo que es lo mismo, la hipoxia, se ha asociado a una mayor mortalidad en algunos estudios (38,40-41,107). Muchos investigadores (14,26-27,36,75,108-109) han coincidido en que la necesidad de ventilación mecánica o de PEEP elevada en la NAC que precisa ingreso en UCI está asociada a un aumento de la mortalidad, comparado con los pacientes no ventilados. Pascual y col. (41) proponen un modelo matemático basado en parámetros clínicos medidos en las primeras 24 horas de la

ventilación mecánica para identificar a los pacientes más graves, en los que el ingreso prolongado en UCI parece no beneficiarlos. Este método matemático era el siguiente:

$$\text{Score} = (0.077 \times \text{índice de hipoxemia}) + (2.4 \times \text{n}^\circ \text{ órganos no pulmonares afectados}) + (2.3 \text{ si inmunodepresión}) + (3.1 \text{ si la edad es } > 80 \text{ años}) + (3.6 \text{ si pronóstico médico } < 5 \text{ años}).$$

Índice de hipoxemia = $(1 - \text{menor } (\text{PaO}_2/\text{PAO}_2)) \times (\text{mínima } \text{FiO}_2 \text{ para mantener } \text{PaO}_2 > 60 \text{ mm Hg}) \times 100$

Clasificaban la predicción de la evolución en tres categorías basadas en el score: (1) score > 9.20 predecía un riesgo de mortalidad < 50%; (2) score entre 9.20 y 12.14 predecía un riesgo entre 50 y 95% ; y (3) score > 12.14 predecía una mortalidad > 95%.

1.6.6.4 Evolución radiológica

La mayoría de estudios enfocados a valorar los factores pronóstico de la NAC, no refieren esta variable, sino únicamente aportan como dato radiológico la radiografía al ingreso (36).

En una serie de Torres (14) el empeoramiento de la Rx de la neumonía era la variable que más se asociaba a una mayor mortalidad, tanto en el análisis univariado, como en el multivariado. De los 59 pacientes que no presentaban esta variable, no hubo ningún fallecimiento, mientras que de los 33 que si la presentaban, fallecieron el 61% .

En la serie de Álvarez-Sánchez y el grupo de trabajo de NCG español (22), confirman el valor pronóstico de la progresión radiológica de la neumonía en el análisis multivariado, definiendo como tal, el infiltrado pulmonar que aumenta $\geq 50\%$ en 48 horas a pesar del tratamiento.

1.6.6.5 Otras complicaciones

El fallo renal en el contexto de la NAC se ha asociado a una mayor mortalidad (40). Algunos estudios hallan relación entre el nivel de urea (94) y de creatinina (45,110) con el pronóstico de la NAC. Esta variable no se correlaciona con una mayor mortalidad en el estudio de Torres (14), incluso en aquellos pacientes que requirieron diálisis.

En general todas las complicaciones de la infección pulmonar y de la sepsis en general, shock séptico, SDRA, fracaso multiorgánico (FMO), o metástasis sépticas (p.e. meningitis), son factores pronóstico ligados a una mayor mortalidad (22,41,44).

1.6.6.6 Complicaciones no ligadas a la neumonía

A pesar de los avances en lo que respecta a la prevención y profilaxis en la medicina intensiva, algunas complicaciones (hemorragia digestiva, trombosis venosa profunda) son difíciles de prevenir. Estos eventos pueden representar el mecanismo de una evolución fatal y pueden conllevar una ineficacia del tratamiento. Leroy y col. (36), de 299 pacientes ingresados en UCI con el diagnóstico de NCG, las complicaciones no relacionadas con la neumonía (sangrado digestivo, infección relacionada con catéter, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), el desarrollo de shock séptico y la enfermedad de base evolucionada, eran los tres factores de mal pronóstico en el análisis multivariado.

La colonización y la infección secundaria durante el ingreso (39) también ha mostrado una mayor mortalidad, como factor independiente en el estudio multivariado.

1.6.6.7 Diagnóstico etiológico

El empleo de técnicas invasivas en el diagnóstico, no se ha visto que influya en la mortalidad (14,37). Determinados microorganismos se han relacionado con una mayor mortalidad en la NAC (14,22,26-27,40,45). La mayoría de ellos coinciden en que la neumonía grave se asocia con microorganismos como *S. pneumoniae*, particularmente el *S. pneumoniae* bacteriémico y bacilos Gram negativos (27). Sin embargo, otros autores han objetivado que tienen relevancia en el pronóstico microorganismos como, *S. aureus* (52,111), *Legionella* sp (112), *Klebsiella pneumoniae* (113-114) y *P. aeruginosa* (14).

La valoración del impacto del estudio microbiológico en la evolución de la neumonía comunitaria grave se valorará en el apartado de diagnóstico.

1.6.6.8 Tratamiento inicial

El tratamiento antibiótico inicial inefectivo es uno de los factores asociados a una mayor mortalidad de la neumonía comunitaria. En el análisis multivariado de los estudios de Leroy y col. (36) y de Torres (14) , el tratamiento inicial inadecuado está claramente relacionado con el pronóstico de la NCG. Sin embargo otros estudios no han comprobado esta influencia negativa del tratamiento antibiótico inicial inadecuado en la evolución de la NCG. En el estudio multicéntrico español (22) la mortalidad en el grupo de pacientes con cobertura antibiótica adecuada no varió significativamente respecto a la del grupo con cobertura inadecuada. Otros autores no han analizado este factor.

En cuanto a la rapidez con que se instaure el tratamiento antibiótico también se ha visto que tiene una influencia significativa en el pronóstico. Meehan y col. (115) hallaron que en la población anciana con neumonía, la mortalidad a los 30 días era inferior si se administraba

el antibiótico dentro de las primeras 8 horas a la llegada al hospital que si se retrasaba la administración del mismo.

Este factor tiene relevancia en cuanto los esfuerzos deberían ir dirigidos a aplicar técnicas diagnósticas rápidas en los pacientes con NCG para detectar en una fase precoz de la enfermedad el microorganismo responsable, para instituir lo más rápidamente posible el tratamiento antibiótico específico.

1.6.7 Otros

La aspiración ha sido señalado por algunos autores (36) como factor protector en la evolución de la NCG. En la serie de Leroy y colaboradores, la aspiración se dio en 47 del total de 299 pacientes, cifra elevada en comparación con otros estudios. Otros estudios, especialmente aquellos que se centran en la población anciana (56), han demostrado que la broncoaspiración masiva es un factor de riesgo para NAC. Otros han objetivado que se trata de un factor de mal pronóstico de la NAC (40). Algunos estudios sobre NAC excluyen la neumonía en el contexto de una broncoaspiración (38).

Ciertos tratamientos empleados en medicina intensiva, también se ha relacionado con un mayor mortalidad como la corticoterapia, los inotrópicos y la diálisis peritoneal (45)

La aplicación de determinados índices de gravedad como el APACHE-II (116) o el SAPS (117) se han relacionado con el pronóstico. Un SAPS > 13-12 está asociado a una mayor mortalidad en el análisis multivariado de dos estudios de la pasada década (26-27). Un APACHE II > 15 seleccionaba un subgrupo de pacientes con peor pronóstico en el análisis multivariado del estudio del grupo de trabajo de NCG español (22) y en estudios posteriores (15).

1.7 CONCLUSIONES

La neumonía comunitaria grave es un síndrome clínico con entidad propia. Los estudios de la pasada década han permitido conocer su epidemiología, así como sus factores de riesgo (edad y comorbilidades). Dado que la mortalidad por neumonía comunitaria grave se mantiene elevada (superior al 50% en algunas series), ha sido importante la identificación de los factores de mal pronóstico para el adecuado reconocimiento de los pacientes con mayor riesgo de mortalidad para instaurar una terapia antibiótica precoz, adecuada y realizar un diagnóstico etiológico rápido y preciso.

2. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

2.1 INTRODUCCIÓN

En principio, de acuerdo con las guías recientes al respecto (1-8), en todos los pacientes afectados de neumonía comunitaria grave se debe realizar un estudio microbiológico básico para establecer el diagnóstico etiológico de la neumonía.

La tabla 7 muestra las técnicas de diagnóstico microbiológico empleado, así como los microorganismos más frecuentemente aislados en varios estudios de la pasada década.

Como se observa en la tabla 7, en la última década, algunos de los estudios realizados sobre neumonía comunitaria grave han obtenido el diagnóstico microbiológico en una proporción de casos muy variable, desde el 40% hasta más del 75%. Esta amplia variación es debida a la variabilidad de la población estudiada, los métodos diagnósticos empleados, la proporción de pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico previo, entre otras

razones. En general los agentes responsables más frecuentes de la neumonía comunitaria grave en nuestro país son *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Tabla 7. Diagnóstico microbiológico en la neumonía comunitaria grave.

Autor Año/Ref.	Nº pacientes Grupo de estudio	Técnicas de Diagnóstico	% diagnóstico microbiológico	Microorganismos más frecuentes
Feldman 1989 (45 ^a)	73 NCG	Espuito Hemocultivos Serologías	78 %	<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>
Örtqvist 1990 (39)	277 NC	Espuito/PSB (cuantitativos) Hemocultivos Serologías/IFI	68%	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>
Pachon 1990 (37)	67 NCG	PNA/Broncoscopia Hemocultivos Serologías Necropsia	47,7%	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>
Torres 1991 (14)	92 NCG	PNA/PSB/BAL Hemocultivos Serologías/IFI Necropsia	52%	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>
Rello 1993 (38)	58 NCG	PSB/BAL Hemocultivos Serologías/IFI	60,3%	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>
Moine 1994 (27)	132 NCG	Espuito/BAS/PSB Hemocultivos Serologías/IFI	72%	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>
Almirall 1995 (26)	127 NCG/NAV	PSB/BAL Hemocultivos Serologías/IFI Necropsia	55,1%	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i> (NCG)
Leroy 1995 (36)	299 NCG	Espuito/BAS/PSB/BAL Hemocultivos Serologías	65,9%	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>
Álvarez-S. 1998 (22)	262 NCG	PSB/BAL Hemocultivos Serologías Necropsia	45,8%	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>
Luna 2000 (40)	343 NC	Espuito/BAL Hemocultivos Serologías/ IFI ATG urinario L.P. Histopatología	42%	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> (NCG)

Tabla 7. NC: neumonía comunitaria grave. NCG: neumonía comunitaria grave. NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica. IFI: inmunofluorescencia indirecta para *L. pneumophila*. PNA: punción pulmonar aspirativa con aguja fina. BAS: Broncoaspirado simple. BAL: Lavado broncoalveolar. PSB: cepillado bronquial protegido. ATG urinario LP: antígeno urinario de *Legionella pneumophila*.

La utilidad del estudio microbiológico en el manejo de la NAC ha sido motivo de controversia (118-124).

2.2 MICROORGANISMOS PATÓGENOS

Según algunos autores (48), la microbiología de la NCG de los pacientes ingresados en UCI es similar a la de los pacientes ingresados en el resto del hospital por NAC. Otros autores opinan que la microbiología es diferente (125).

Los patrones microbiológicos en los estudios realizados sobre NCG (14,26-27,36-38,45) y la NAC (39-40,45) en general, tienen diferencias considerables. Por un lado dependen de la epidemiología del área estudiada, la población incluida y, la cantidad y tipo de técnicas diagnósticas empleadas. Por ejemplo, en un estudio publicado de Little Rock, Arkansas (126), el microorganismo más frecuentemente aislado era *Legionella* sp. y los bacilos Gram negativos eran más frecuentes que *Streptococcus pneumoniae*, contrariamente a lo publicado en el resto de estudios al respecto. Esto es debido a la diferencia entre las poblaciones analizadas y el tipo de técnicas diagnósticas empleadas. En Little Rock, no se utilizaba el esputo como técnica diagnóstica y sin embargo, si se utilizaban con más frecuencia los métodos invasivos como el catéter telescópico por vía broncoscópica y la aspiración transtorácica con aguja fina.

En general los microorganismos que con más frecuencia son responsables de la NCG son *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y los bacilos Gram negativos (especialmente *K. pneumoniae*). Les siguen, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, y con mucha menos frecuencia las neumonías víricas, *P. carinii* y TBC.

El conocimiento de los patrones microbiológicos predominantes en la NCG representa la base para la decisión inicial en el tratamiento antibiótico empírico (1-8).

2.2.1 Neumonía neumocócica

El *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo causal más frecuente de la NCG (14,22,26-27,36-38,40,45) y de la NAC en general (39). En las guías de la ATS (1), *S. pneumoniae* era el patógeno más prevalente en cada una de las categorías de pacientes definidas: pacientes jóvenes ambulatorios, pacientes ambulatorios con comorbilidades y/o > 60 años de edad, pacientes hospitalizados con NAC y NCG. A pesar de ello probablemente su frecuencia esté infravalorada porque un alto porcentaje de pacientes han recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso (27,127). Estudios que utilizan métodos diagnósticos más agresivos han observado mayores porcentajes de neumonías neumocócicas (125,128-129).

Determinados factores tales como la edad avanzada, periodo prolongado entre la aparición de los síntomas y la instauración del tratamiento, la presencia de enfermedades de base, el alcoholismo crónico, ciertos serotipos de neumococo, la afectación pulmonar extensa, la ausencia de leucocitosis, la presencia de complicaciones intra o extrapulmonares y la presencia de bacteriemia, se relacionaron ya con la mortalidad en la era preantibiótica (95,102,130-131). Cuando aparecen los mencionados factores de riesgo que objetivaban estos estudios, a pesar de los avances en el tratamiento antibiótico (132-133) y en la terapia intensiva (53,134), sigue habiendo un mal pronóstico. La bacteriemia era la variable que más se asociaba a una mayor mortalidad en el estudio de Feldman y col. (45) en las neumonías neumocócicas (y en general en las neumonías). En una serie de Georges y col. (44) se comparan tres grupos de pacientes con neumonía comunitaria grave (población total de 505 pacientes), el primero por *S. pneumoniae* (27.1%), el segundo con diagnóstico microbiológico distinto a *S. pneumoniae* y el tercero sin diagnóstico microbiológico. Se objetivaba que la neumonía neumocócica grave, se asociaba de forma independiente con el

sexo masculino, la ausencia de antibiótico previo al ingreso, la no aspiración y el shock séptico. La mortalidad global y la del primer grupo fue similar (27.5% y 29.2%). En el grupo de pacientes con neumonía por *S. pneumoniae*, el análisis multivariado objetivaba que la leucopenia $< 3.500/\text{mm}^3$, la edad > 65 años, el shock séptico, las complicaciones relacionadas con la sepsis, las complicaciones de UCI y el tratamiento antibiótico inadecuado eran factores de mal pronóstico. Por ello concluían que el pronóstico de esta enfermedad se relaciona más con la gravedad de la enfermedad (leucopenia, shock séptico) que con las enfermedades de base; para conseguir disminuir la mortalidad de la neumonía neumocócica es esencial un manejo adecuado de la sepsis.

El hecho de que la neumonía sea producida por *S. pneumoniae*, ha sido definido como un factor pronóstico de la neumonía en un estudio de Moine y col. (27)

En cuanto al neumococo con resistencia intermedia o elevada “in vitro” a penicilina, es un problema creciente, tanto en España, como en el resto de Europa y EEUU (135-137). Sin embargo, la relevancia clínica del mismo ha sido muy discutida, ya que el fracaso terapéutico con dosis altas de betalactámicos es muy poco probable, en ausencia de meningitis (136,138). Aunque no conlleva una mayor mortalidad asociada como en la meningitis neumocócica, si se ha objetivado una estancia hospitalaria más prolongada en los pacientes afectos de NAC por neumococo resistente (136, 139,140-144) y una mayor tendencia a presentar complicaciones supurativas (tipo empiema) (145), aún recibiendo tratamiento antibiótico correcto. Se ha asociado a una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes HIV con neumonía comunitaria por neumococo con elevada resistencia a penicilina (146). Actualmente, la NCCLS establece el punto de corte para definir el neumococo con alto nivel de resistencia a penicilina en $\text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/ml}$. En el trabajo de Feikin y col. (147), a este nivel, la resistencia del neumococo, se ha asociado con un

aumento de mortalidad en los pacientes con enfermedad invasiva (bacteriemia), teniendo en cuenta que en su análisis excluía el subgrupo de pacientes que fallecía dentro de los primeros 4 días de tratamiento. Las guías de la ATS (7), reconocen los siguientes factores de riesgo para DRSP (drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*; sensibilidad intermedia y resistencia elevada a penicilina): edad > 65 años, alcoholismo, enfermedad no invasiva, tratamiento con betalactámicos los tres meses previos, múltiples comorbilidades médicas, exposición a niños y enfermedad inmunosupresora. En cuanto a la resistencia del neumococo a otros antibióticos; más de la mitad de colonias con susceptibilidad reducida a la penicilina también poseen reducida su sensibilidad a las cefalosporinas. Además los organismos resistentes a los betalactámicos a menudo, adquieren genes que les confieren resistencias a otras clases de antibióticos mediante transformación o conjugación de transposones. Los macrólidos son un ejemplo de ello. En cuanto a las fluoroquinolonas son activas frente a más del 98% de las colonias, incluyendo las resistentes a la penicilina; aunque la resistencia a esta clase de antibióticos ha aumentado en ciertas áreas como consecuencia del abuso de su utilización (148-151). Recientemente se han descrito resistencia a las nuevas quinolonas (levofloxacino) durante el tratamiento o tras tratamiento previo con ciprofloxacino (152). De los nuevos grupos antibióticos, las oxazolidinonas (153) y los nuevos glicopéptidos (154) parecen ser los mas prometedores. Las resistencias a las streptograminas parecen ir paralelas a las de los macrólidos.

2.2.2 Neumonía por *Legionella*

El número de casos de NAC causada por patógenos “atípicos” (*Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*) varía entre los diferentes estudios. Una posible explicación de esta variación sería la diferencia en el área geográfica estudiada, la variación demográfica

entre las poblaciones estudiadas y las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico microbiológico de la neumonía. En concreto en la NCG, la incidencia de patógenos “atípicos” varía también. Moine y col. (27) hallaron en su serie de 132 pacientes con NCG únicamente seis pacientes (4.6%) con neumonía causada por este tipo de patógenos, cuatro de estos aislamientos fueron *Legionella pneumophila*. Rello y col. (38) hallaron *L. pneumophila* en el 22.8% de los casos de 58 episodios de NCG ingresados en UCI.

En general, los estudios de la pasada década coincidían en que *Legionella pneumophila* era el segundo agente responsable de NCG. Sin embargo, estudios más recientes comprueban una disminución de su incidencia; Barlett en 1993 (155) afirmaba que la neumonía por *Legionella* era una enfermedad infradiagnosticada pero también sobretratada. En el estudio publicado en Am J Respir Crit Care Med por Ruiz y col. (30) objetivaban una menor participación de *Legionella* como agente causal de neumonía comunitaria grave, cuando comparaban con estudios previos realizados por el mismo grupo y un aumento de incidencia de *C. pneumoniae* y neumonías víricas (20). De todos modos, el hecho de que pueda estar infradiagnosticada (por la baja sensibilidad de algunas técnicas de diagnóstico y porque no todos los hospitales realizan cultivos selectivos, inmunofluorescencia o antígenos urinarios) y su potencial gravedad, es imperativa la cobertura de *Legionella* en el tratamiento antibiótico de la neumonía comunitaria grave, más en el área mediterránea.

En cuanto al diagnóstico de la neumonía causada por *Legionella*, el cultivo de esputo tiene una sensibilidad del 80-90%, y una especificidad del 100%, pero requiere un medio especial (BCYE- α) y una técnica selectiva que no se realiza en todos los centros. La inmunofluorescencia directa permite el diagnóstico rápido pero requiere una tecnología para

su interpretación muy cuidadosa; tiene una sensibilidad del 50-70% y una especificidad del 95-99% ; su resultado puede ser negativo tras 4 a 6 días de tratamiento antibiótico apropiado. La especificidad del test con anticuerpos monoclonales para *Legionella pneumophila* es de casi el 100%. (156). En la mayoría de hospitales, en la actualidad, el diagnóstico se realiza por serología o por detección del antígeno urinario. El problema del diagnóstico por serología es que se realiza retrospectivamente y es limitado por ello para la práctica clínica. En cuanto a la detección del antígeno urinario, tiene una sensibilidad de más del 90% y una especificidad del 99%; la sensibilidad no desciende tras la administración de tratamiento antibiótico. Actualmente estos tests solo pueden detectar la *L. pneumophila* serogrupo 1, aunque se estima que este serogrupo causa 90% de los casos de *Legionella* (157). En cuanto al estudio de PCR para *Legionella*, que garantiza un diagnóstico rápido y específico, no se halla disponible en la práctica clínica habitual, pero es motivo de estudio en la actualidad (158).

La mortalidad de los pacientes con neumonía por *L. pneumophila* que requieren ingreso en UCI es del 25-30% (22). El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado de la neumonía por *Legionella* sp. está asociado con una mayor mortalidad (159). Nuestro grupo analizó los factores pronóstico en 84 casos de neumonía grave por *Legionella* (35). El análisis multivariado identificó las siguientes variables asociadas a una mayor mortalidad: APACHE II inicial mayor de 15 (RR: 11,5; IC 95% 1,75-76,1) y/o la hiponatremia (<136 mEq/l) (RR: 21,3; IC 95% 1,11-408). El análisis univariado identificaba también como variables significativas relacionadas con un mal pronóstico, la presencia de comorbilidades, la extensión radiográfica, la necesidad de ventilación mecánica y las alteraciones bioquímicas, incluyendo el fallo renal. La triada neumonía por *Legionella*, rabdomiolisis y fallo renal se ha asociado con una mortalidad del 40% (160) en el estudio de Byrd y col..

2.2.3 Neumonía por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*

Respecto a los otros microorganismos responsables de las “Neumonías Atípicas”: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. burnetii* o *C. psittaci*, aunque se han descrito en algunos casos de NCG (30,40,161-163), su curso suele ser relativamente benigno, encontrándose solo como responsables de NAC y (raramente) en la NCG (26,164-166). Su incidencia depende además del área estudiada y de si se halla o no en el contexto de una epidemia.

2.2.4 Neumonía por enterobacterias

Es el tercer grupo de agentes causales de NCG, variando su incidencia entre el 0% y el 34% según las series (27,36,45,52). La neumonía por enterobacterias acontece generalmente en pacientes con enfermedades crónicas de base tales como la EPOC (48). Este tipo de neumonías es dos o tres veces más frecuente en el grupo de pacientes ingresados en UCI que en el grupo global de NAC (29).

La neumonía por enterobacterias (27), especialmente las producidas por *E. coli* (27,167) y *K. pneumoniae* se han asociado a una elevada mortalidad. Feldman y col. (45), atribuyen, junto a la elevada proporción de neumonías bacteriémicas, la elevada mortalidad de la neumonía comunitaria grave en 73 pacientes a la elevada proporción de neumonías por *K. pneumoniae* (23/73). *Klebsiella pneumoniae* es el segundo microorganismo responsable de NCG en este estudio.

En las guías de la ATS (7), se definen como factores de riesgo para bacilos Gram negativos entéricos los siguientes: residencia en un centro de crónicos, enfermedad cardiopulmonar de base, comorbilidades médicas múltiples y tratamiento antibiótico reciente (28,30,168-169).

2.2.5 Neumonía por *S. aureus*

La frecuencia de *S. aureus* como microorganismo responsable de la NCG es muy variable según las diferentes series revisadas, oscilando entre un 1 y un 22% de los pacientes. Aunque en algunas series el *Staphylococcus aureus* no se halla como causa de NAC (14) en otras (36,44), donde por ejemplo no se objetivan casos de *Legionella*, el *S. aureus* es el segundo patógeno causal de la NCG después del neumococo, con una incidencia del 12% (109). También se ha objetivado una elevada incidencia de *Staphylococcus spp.* (18%) en un segundo estudio multicéntrico de cuatro UCIs del norte de Francia (36), aunque se puede sospechar que en muchos casos de los catalogados como infección podría tratarse de colonización, ya que en esta serie se consideraba diagnóstico definitivo el microorganismo aislado en cultivo de esputo y de aspirado traqueal, y únicamente se diagnosticaron 12 episodios de bacteriemia por *S. aureus* de las 57 neumonías catalogadas como estafilocócicas. Otro estudio multicéntrico que incluía una amplia variedad de regiones francesas objetivaba una incidencia baja de *S. aureus* (27).

Generalmente cuando se obtiene su crecimiento en el cultivo de esputo, se considera contaminación de la vía aérea superior (125). Sin embargo, la neumonía por *S. aureus* existe y en la mayoría de los casos es una complicación de la neumonía viral, particularmente la producida por *influenza A*. El problema es que en muchos casos de neumonía, la serología vírica no se realiza.

Factores de riesgo para infección por este microorganismo incluye la infección por virus de *influenza*, la diabetes y el fallo renal (170).

2.2.6 Neumonía por *P. aeruginosa*

Aunque la *P. aeruginosa* es un microorganismo poco frecuente en la NCG, su mortalidad le da un papel relevante (61,1% en el meta-análisis de Fine) (42). Su incidencia varía entre el 5-10% del total de las neumonías ingresadas en UCI con diagnóstico microbiológico (14-15,26). Aparece como microorganismo causal con mayor frecuencia en los pacientes con NCG que en los pacientes con NAC en general. Normalmente en estos enfermos existe una enfermedad pulmonar estructural crónica, como fibrosis quística o bronquiectasias o una enfermedad maligna, como la neutropenia (14,40,42,171).

En la serie de Torres y col. (14), del total de 92 pacientes, únicamente en 5 de ellos la neumonía era producida por este microorganismo. Todos ellos estaban afectados de bronquiectasias. También en la serie de Luna y col. (40) era el bacilo Gram negativo aislado con más frecuencia. De 8 neumonías producidas por *P. aeruginosa*, en 6 casos subyacía una enfermedad crónica pulmonar.

Aunque muchos pacientes con EPOC están colonizados con *P. aeruginosa* (81), el rol de este microorganismo en el episodio neumónico ha sido cuestionado. En pacientes previamente sanos, una revisión reciente de Hachette y col. (82), a raíz de un caso de neumonía comunitaria grave por *Pseudomonas aeruginosa* en una paciente previamente sana, solo hallan en la literatura (desde los años 60), 11 casos descritos.

Es importante tener en cuenta este microorganismo como agente causal de la NAC en determinados casos (p.e. bronquiectasias) de cara al tratamiento empírico inicial. Luna y col. recomiendan el tratamiento para *P. aeruginosa* en todos los casos de NCG (40). Las guías de la ATS y las canadienses (4,7) recomiendan que los pacientes con enfermedad pulmonar estructural crónica que presenten un episodio de NAC reciban tratamiento antibiótico efectivo contra *P. aeruginosa*. En la revisión reciente de las guías de la ATS, se

consideran factores de riesgo para *P. aeruginosa* la presencia de enfermedad estructural pulmonar como las bronquiectasias, el tratamiento corticoideo (> 10 mg de prednisona al día), tratamiento antibiótico de amplio espectro durante más de 7 días en el mes previo, malnutrición y neutropenia (14,30,172).

En cuanto a monoterapia o tratamiento combinado frente a *P. aeruginosa*, no existen estudios randomizados controlados al respecto. El riesgo de administrar únicamente tratamiento con un betalactámico es la aparición de resistencias al mismo (82) o la demora de iniciar tratamiento efectivo al resultar resistente a la opción seleccionada. Por ello la mayoría de autores se inclinan por la administración de tratamiento combinado.

2.2.7 Neumonía por *P. carinii*

Dado que en la mayoría de estudios dedicados al estudio de factores pronóstico se excluyen los pacientes inmunodeprimidos por cualquier causa, *P. carinii* es en raras ocasiones el responsable de la neumonía (38). Johns Hopkins Hospital, el 13% de los casos revisados eran producidos por *P. carinii*, siendo este el segundo agente causal después del *S. pneumoniae*, ya que el 37% de la población eran pacientes HIV (85).

Es importante remarcar que la infección por *P. carinii* es la forma más común de definir inicialmente el diagnóstico del SIDA y se debe sospechar en determinados pacientes, incluso en ausencia de inmunodeficiencia conocida (3), dado que normalmente el tratamiento recomendado para la neumonía comunitaria grave no es efectivo contra *P. carinii*. En la serie de Rello y col. (38) los tres casos de neumonía comunitaria grave por *P. carinii* (de un total de 58 casos) desconocían estar expuestos al HIV y con posterioridad al diagnóstico microbiológico de la neumonía, la serología para HIV resultó positiva.

Su clínica suele presentarse de forma menos aguda que la neumonía bacteriana, es característica la linfopenia (< 1000 células/ml), la linfopenia CD4 (< 200 células/ml) y la Rx tórax suele presentar un infiltrado intersticial bilateral, aunque en la neumonía por *Pneumocystis carinii* puede parecer normal en un 10-30% de los casos (173).

El tratamiento antibiótico de elección de la neumonía por *P. carinii* es trimetoprim-sulfametoxazol, aunque la clindamicina-primaquina ha mostrado resultados similares en cuanto a eficacia en la enfermedad moderadamente grave (174).

2.2.8 Neumonías víricas

Las neumonías víricas en general son más frecuentes en la población joven y sin enfermedades de base (74). Normalmente son causa de neumonía comunitaria leve-moderada, raramente son responsables de NCG. Ruiz y col. (30) encontraban una proporción mayor de neumonías víricas en un trabajo reciente respecto a trabajos previos del mismo grupo, que atribuían en gran medida a la aportación de nuevas técnicas diagnósticas de rutina en la NAC (serología vírica). Hallaban como causa de NCG: virus influenza, virus parainfluenza y adenovirus.

Dos estudios ingleses observaban un aumento de la infección meningocócica acontecida varias semanas después de infección epidémica por influenza A (175-176). Los autores especulaban que la infección por influenza A produce una supresión inmune que predispone a la infección meningocócica.

El virus influenza es claramente el agente etiológico más frecuente en las infecciones respiratorias de origen vírico, en terminos de morbilidad y mortalidad. En Estados Unidos las epidemias estacionales se han asociado con más de 20.000 fallecimientos debidos a esta infección y sus complicaciones, principalmente las superinfecciones bacterianas (177). La neumonía es una complicación en el 2,9% de los casos (8). La causa más frecuente de

superinfección bacteriana es *Streptococcus pneumoniae*. La frecuencia real de neumonía estafilocócica asociada no se ha establecido. En Inglaterra, de todos los casos ingresados por neumonía comunitaria en los que se confirma infección por influenza, el 10% presentan infección por *S. aureus*, y en el caso de neumonía comunitaria grave, este porcentaje se eleva al 67% (8). Existe un test rápido de identificación de este microorganismo (en 15-20'), con una sensibilidad del 70-90%. En general el virus influenza A conlleva una mayor gravedad y muestra una mayor heterogenicidad antigénica que el virus influenza B (3). La amantidina y la rimantidina parecen reducir la duración y la gravedad de los síntomas en los pacientes con infección por virus influenza A, pero no tienen actividad frente a influenza B. Zanamivir y oseltamivir son activos frente a los dos (3). La prevención más efectiva es la administración anual de la vacuna, con una eficacia superior al 60%. Esta eficacia es menor en la población anciana, aunque si ha mostrado una prevención en cuanto a mortalidad del 70-80% (3). Está indicada en las personas de ≥ 65 años, en pacientes con enfermedad cardiopulmonar, en residentes en centros de larga estancia y en el personal de estos centros.

El virus respiratorio sincitial es una causa importante de neumonía en niños (178), pero se han descrito también brotes de infección por virus respiratorio sincitial en adultos e incluso en la población anciana. Aunque estas infecciones son generalmente autolimitadas, se han descrito casos de neumonitis severa (179). Por ello, la infección por virus respiratorio sincitial debe considerarse cuando se objetiva un infiltrado pulmonar difuso en el contexto de una neumonía. Se ha descrito de forma anecdótica que la ribavirina aerosolizada puede ser efectiva (179).

Un patógeno respiratorio importante que se ha descrito en los últimos años, es el *Hantavirus* (180). Duchin y col. describían con detalle los hallazgos clínicos de 17 pacientes con el síndrome pulmonar por *Hantavirus*, de los cuales 14 fallecieron. Los síntomas iniciales eran fiebre, mialgias, tos, disnea, síntomas gastrointestinales y cefalea. Todos los pacientes se hallaban taquipneicos, la mitad hipotensos y, 15 de 17 de ellos presentaron un edema pulmonar rápidamente progresivo, conllevando el éxitus en 13 pacientes tras una fase corta de pródromos. No se ha identificado un tratamiento específico para esta enfermedad. La epidemiología de esta infección no está bien precisada, pero se sabe que el virus reside en vectores roedores, aunque la enfermedad se ha dado tanto en zonas rurales como urbanas (181).

La neumonía varicelosa, representa una complicación grave de la varicela y habitualmente acontece en la población adulta. Cuando se presenta con insuficiencia respiratoria aguda y precisa ventilación mecánica tiene una elevada mortalidad (50%) (182). Los factores de riesgo descritos para neumonía por virus varicella-zoster son tabaquismo, embarazo, inmunodeficiencia y sexo masculino. Su presentación es en el contexto del exantema típico variceloso (habitualmente a los 3-5 días del inicio del mismo). Recientemente se ha sugerido el diagnóstico mediante PCR del virus en el BAL (183). El tratamiento recomendado es aciclovir y medidas de soporte. En cuanto a la indicación de corticoides sistémicos con terapia coadyuvante ha sido una controversia en las últimas décadas. Mer y col. (184) objetivaron una menor estancia en UCI y hospitalaria en un grupo reducido de casos tratados con corticoides precozmente (200 mg hidrocortisona/6 horas), cuando comparaban con un grupo control.

2.2.9 Neumonías fúngicas

Las neumonías por *Aspergillus spp.* y *Candida albicans* son excepcionales en el paciente previamente sano. Únicamente se han descrito en pacientes con alteración de la inmunidad celular (tratamiento corticoideo) (91) y en pacientes neutropénicos (90).

La neumonía por *Cryptococcus neoformans* también ha sido descrita como causa de NAC, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, pero también en inmunocompetentes (185). Luna y col. (40) en su reciente serie, diagnostican tres casos en pacientes inmunocompetentes mediante antígeno de criptococo en suero. El método diagnóstico estándar de confirmación incluye el cultivo en muestra respiratoria y su histopatología.

Otras causas de neumonía fúngicas son *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*; que deben entrar a formar parte del diagnóstico diferencial de neumonía comunitaria únicamente en pacientes que provienen de un área endémica (Sudamérica y sur de EEUU). Habitualmente producen enfermedad respiratoria autolimitada, pero se han descrito casos de neumonía comunitaria grave, insuficiencia respiratoria grave secundaria con SDRA producida por estos patógenos (186).

2.2.10 Neumonía y TBC

Muchos estudios no incluyen la TBC como causa de NAC (45,27). Aunque la TBC se considera una enfermedad crónica pulmonar, su clínica se puede confundir con la de la NAC (40). En la serie de Rello y col. (38) *M. tuberculosis* fue el tercer microorganismo causal por orden de frecuencia de la NCG (la misma proporción que BGN). Hay que remarcar que se trata de un estudio realizado en un área de elevada prevalencia de TBC (Barcelona) y esos datos no se pueden extrapolar a otras áreas (EEUU). La causa de muerte de dos de los cuatro pacientes con TBC en este estudio fue la hemoptisis masiva. Otros

estudios de la década de los 80 en la misma área geográfica describen la tuberculosis miliar como causa de SDRA, con una elevada mortalidad (75%) (187-188).

En general la TBC supone el 1-2% de NAC, su detección, obviamente, es importante por la necesidad de realizar un correcto tratamiento y proteger a la población sana (125).

2.2.11 Neumonía aspirativa. Infección pleuropulmonar anaeróbica

La neumonía por aspiración se define como el resultado de la entrada anormal de material del estómago o del tracto respiratorio superior en la vía aérea inferior (3). El término se aplica normalmente a amplios volúmenes de aspiración. Hay tres formas bien diferenciadas (189): el daño tóxico al pulmón, la obstrucción bronquial y la infección. En general, en la mayoría de estudios al respecto, la aspiración se sospecha en el 5-10% de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de neumonía comunitaria, aunque no hay un criterio diagnóstico bien definido en la literatura. Las bacterias anaeróbicas son los microorganismos dominantes en la neumonía por aspiración, el absceso pulmonar, o el empiema (190), pero su papel en la neumonía no complicada no se ha establecido adecuadamente. Los estudios de Barlett y col. (191), de aspirados transtraqueales indican que las neumonitis por anaerobios no se pueden distinguir clínicamente de otras formas de neumonía bacteriana. Uno de los pocos estudios que han utilizado el aspirado transtraqueal en pacientes no seleccionados con NAC objetivan anaerobios en el 33% de los casos (192). También Pollock y col. hallan anaerobios en el 22% de 172 pacientes diagnosticados mediante cultivo cuantitativo de aspirado traqueal (193). P. Marik cuestionaba la elevada incidencia de anaerobios en estos estudios, atribuyendo esta elevada incidencia a la técnica de diagnóstico, con probable contaminación por flora bucal y al diagnóstico microbiológico tardío (cuando ya se hallaba en fase de absceso pulmonar o neumonía necrotizante); asigna

un papel más relevante a *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y enterobacterias, como patógenos en la neumonía aspirativa (194).

Los tres grupos de patógenos más importantes en la etiología de la infección pulmonar aspirativa son cocos anaerobios Gram-positivos (*Peptostreptococcus*), bacilos Gram-negativos (*Prevotella* sp, *Porphyromonas* sp. y varios tipos de *Bacteroides*, incluyendo *Bacteroides fragilis*) y *Fusobacterium* sp (especialmente, *Fusobacterium nucleatum*).

Los aspectos clave asociados con la infección pleuropulmonar aneróbica son la morfología única en la tinción de Gram, el crecimiento en la zona anaerobia del medio de cultivo, las colonias características en la placa de agar, la ausencia de crecimiento en los medios de cultivo de rutina (“pus estéril”), la presencia de gas en los tejidos, la necrosis tisular, gangrena o absceso, la tromboflebitis séptica, el cáncer como enfermedad de base y el tratamiento antibiótico previo con aminoglucósido, trimetoprim/sulfametoxazol, las quinolonas o las cefalosporinas con pobre actividad frente anaerobios (195).

En cuanto al tratamiento recomendado por la IDSA (3) cuando se sospecha este grupo de patógenos como responsable de la infección pulmonar es amoxicilina/clavulánico (u otro betalactámico/inhibidor de betalactamasa), clindamicina, imipenem o meropenem.

2.2.12 Otras causas

H. influenzae es un microorganismo infravalorado por la técnica diagnóstica; porque la mayoría de pacientes ya han recibido tratamiento previo (14). En algunas series es frecuente (27, 75), más en la población anciana (196) o con enfermedades crónicas de base (40). La resistencia de este microorganismo causada por la producción de betalactamasas se está describiendo con mayor frecuencia en los últimos años (197).

Agentes patógenos menos frecuentes son: agentes bacterianos, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, fiebre Q y *Neisseria meningitidis*; parásitos (*strongyloides stercolaris*); *Nocardia*. Otros agentes patógenos productores de enfermedad infecciosa sistémica con afectación pulmonar (endémicos en determinadas áreas geográficas son: *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Babesia microti* (babesiosis), *F. tularensis* (Tularemia), *R. Rickettsii* (enfermedad de la Montañas Rocosas), *Ehrlichia chaffeensis* (198).

2.3 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS CLÁSICAS

La **clínica**, el **laboratorio convencional** y la **radiología** no se puede emplear como métodos orientativos en la etiología de la neumonía (27, 40,199), como se había hecho en anteriores décadas, de ahí, la importancia de obtener un diagnóstico microbiológico. En la serie de Ruiz y col. (74), la sensibilidad de seis características clínicas de la neumonía atípica, la leucocitosis y el infiltrado alveolar para la neumonía neumocócica era baja (entre 24 y 82%), y la especificidad no excedía el 70% para legionelosis o para bacterias atípicas o virus (7-67%). Estos autores, en su estudio, llegan a la conclusión de que la edad, las enfermedades de base y la gravedad de la neumonía si que tienen una asociación con los diferentes patrones etiológicos de la NAC.

Aunque los hallazgos en la radiografía de tórax no pueden distinguir la neumonía bacteriana de la no bacteriana, si puede reflejar la gravedad de la enfermedad, determinando la necesidad de determinados estudios diagnósticos y ayudando a la selección de los agentes antibióticos (125). La tomografía axial computarizada se considera más sensible que la radiografía convencional para la detección de infiltrados y puede ser especialmente útil en el diagnóstico de enfermedad intersticial, empiema, cavitación, enfermedad multifocal y adenopatías.

Así, para establecer la etiología de la neumonía comunitaria, debemos recurrir al estudio microbiológico. Sin embargo, como veremos más adelante, algunos autores han objetivado que la identificación del microorganismo causal no tiene impacto en la mortalidad (40, 118-120). La confirmación de que la neumonía está producida por un determinado microorganismo requiere obtener crecimiento del posible agente en una muestra no contaminada (sangre, líquido pleural, aspirado transtraqueal, aspirado transtorácico, etc.), resultados positivos de los tests serológicos, o detección de determinados microorganismos, que no colonizan en ausencia de enfermedad el tracto respiratorio, en las secreciones respiratorias. Estos microorganismos de la última categoría incluyen *P. carinii*, *Toxoplasma gondii*, *strongyloides*, *Legionella*, *Micoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, influenza virus, virus respiratorio sincitial, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis* (125).

No se puede establecer una estrategia diagnóstica inicial extensa que a menudo no va a ser rentable, las razones de utilizar una determinada estrategia, va a depender de: 1.) la situación clínica del paciente, 2.) la disponibilidad de ciertas técnicas diagnósticas y de si el resultado se puede obtener “al día”, 3.) la sensibilidad y la especificidad de las técnicas, 4.) si se administrado tratamiento antibiótico previo, 5.) preferencia por las técnicas no invasivas (no se ha demostrado un descenso en la mortalidad con el empleo de técnicas invasivas) (29).

La IDSA (3) considera **diagnóstico definitivo** si este se realiza ante un síndrome clínico compatible y la obtención de crecimiento de un agente etiológico probable de una muestra no contaminada (sangre, líquido pleural, aspirado transtraqueal o aspirado transtorácico) o se obtiene crecimiento en una muestra de secreciones respiratorias de un microorganismo que habitualmente no colonice la vía aérea superior (*M. tuberculosis*, *Legionella* sp.,

influenza virus, o *P. carinii*). Algunas técnicas diagnósticas serológicas también son consideradas como pruebas de diagnóstico seguro, pero habitualmente no se dispone de su resultado precozmente, por lo que su valor como criterio definitivo ha sido controvertido. Se define como **diagnóstico probable** aquel que se establece por un síndrome clínico compatible y la detección (por tinción o cultivo) de un microorganismo posible responsable de infección pulmonar en las secreciones respiratorias (esputo, aspirado broncoscópico, cultivo cuantitativo de lavado broncoalveolar o cepillado bronquial protegido obtenidos por broncoscopia).

El valor diagnóstico de la tinción de **Gram y el cultivo de esputo** ha sido muy debatido en las tres últimas décadas (1,200-204). Algunos estudios desechan el esputo como técnica de diagnóstico microbiológico en la NAC (14,26,38), otros no (27,40,205). Son problemas frecuentes que el 10-30% de los pacientes tienen tos no productiva, el 15-30% han recibido tratamiento antibiótico previo a la hospitalización y se han descrito resultados negativos en el 30-65% de cultivos de esputo. El rendimiento del cultivo de esputo para *Streptococcus pneumoniae* de pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica es únicamente del 50% (206) y su especificidad puede ser superior al 80% (125,207-208). En un estudio prospectivo de 144 pacientes ingresados en un hospital con el diagnóstico de neumonía comunitaria, en 59 de ellos (41%) se pudo obtener una muestra de esputo válida (> 25 PMN y < 10 células epiteliales escamosas). La tinción de Gram en 47 de ellos objetivaba un morfotipo de bacteria predominante que predijo su aislamiento por cultivo en 40 casos (85%); los médicos pudieron seleccionar un tratamiento antibiótico inicial apropiado en más del 90% de los pacientes en base a los resultados de la tinción de Gram (208).

A pesar de estas limitaciones se considera válido, como diagnóstico de certeza en la NCG, el cultivo de esputo para el diagnóstico de *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium*

tuberculosis o *Pneumocystis carinii* (26,38). Para microorganismos responsables de NCG habituales en la flora bucal, cuando el diagnóstico se realiza mediante cultivo de esputo, se considera diagnóstico de presunción, que precisa otras técnicas (hemocultivo, cultivo de líquido pleural, seroconversiones, antígenos o PCR) para diagnóstico definitivo y, se exigirá que en la tinción del Gram, la muestra contenga > 25 granulocitos y < 10 células epiteliales (observado a microscopio con una magnificación x 100) y; que en al cultivo se obtenga crecimiento predominante de algún microorganismo. En general, si la tinción de Gram objetiva múltiples polimorfonucleares con un gran número de bacterias que posean las características morfológicas de un posible patógeno pulmonar, esto es una base apropiada para interpretar posteriormente los resultados del cultivo y para diseñar la decisión terapéutica inicial (205).

En cuanto al cultivo de esputo, es importante valorar la calidad de la muestra (por microscopio) antes de sembrarla. Si todas las fases de recogida y procesamiento de la muestra se realizan correctamente (recogida por personal experto, traslado inmediato de la muestra, screening de contaminación por células epiteliales, y cultivo adecuado), el rendimiento de la técnica aumenta (209).

Otra técnica diagnóstica frecuente para el diagnóstico de la NCG es el cultivo de **aspirado traqueal**. Es recomendable que la muestra se recoja inmediatamente después de la intubación orotraqueal (antes de 1 hora) y que el conteo de colonias del mismo supere 10^5 ufc/ml . Esta muestra se considera válida para cultivo si tiene más de 25 neutrófilos y menos de 5 células epiteliales.

En cuanto al **hemocultivo** es positivo alrededor del 10% de casos de NAC y el microorganismo más frecuentemente aislado es el *Streptococcus pneumoniae* (209-210). Dado que los hemocultivos son positivos con tan baja frecuencia (25%), con frecuencia se

pueden contaminar con flora cutánea, y rara vez dirigen un cambio en el tratamiento antibiótico, su coste-eficacia en el manejo de la NAC en pacientes inmunocompetentes ha sido cuestionado (118-120). Sin embargo, los hemocultivos son fáciles de obtener, relativamente baratos y su especificidad y su valor predictivo positivo son altos. Además, los hemocultivos también proporcionan información pronóstica, ya que un hemocultivo positivo identifica a los pacientes de mayor riesgo (12,27,36-37,45,118). Waterer y col. objetivaban en un estudio prospectivo de NAC que el rendimiento de los hemocultivos aumentaba significativamente con la gravedad de la neumonía. Así, un hemocultivo positivo, solo tenía impacto en el manejo de los pacientes con un nivel de gravedad IV-V de Fine (122). Por ello concluían en su estudio que los hemocultivos no debían realizarse rutinariamente en todos los casos de NAC. Hay que destacar que en esta serie, se había excluido los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo a la extracción de muestras para hemocultivo, y por ello su porcentaje de cultivos positivos era mayor que en otras series.

La **serología** de determinados microorganismos (*M. pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnettii*, *Legionella pneumophila* y serologías víricas) es otra técnica no invasiva utilizada en el diagnóstico. Se acepta su valor diagnóstico si se cuadriplica el título de anticuerpos entre la primera muestra obtenida al ingreso y la obtenida a la 3-4ª semana. La detección de un aumento en los títulos de IgM en una muestra aislada también puede ser útil en el diagnóstico, pero es menos sensible y menos específica (155,209,211); un estudio demostró que este título elevado tiene un valor predictivo positivo de solo un 15% (211). La serologías son útiles en los estudios epidemiológicos y en el diagnóstico retrospectivo pero no como guía en el tratamiento de cada caso aislado de neumonía.

La **inmunofluorescencia directa**, se emplea para la detección de anticuerpos de determinados microorganismos como *Chlamydia pneumoniae* o *Legionella pneumophila*.

El **derrame pleural** paraneumónico acontece en el 30-50% de los pacientes con NAC. La toracocentesis diagnóstica se debe realizar en todos aquellos derrames que miden más de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral (212). Se deben medir en el los niveles de: pH, glucosa, proteínas, LDH, recuento leucocitario; así como realizarse la tinción de Gram y cultivo de bacterias, hongos y micobacterias. Un pH por encima de 7,0 predice una respuesta al tratamiento antibiótico y un pH inferior indica el drenaje del líquido (212-213).

Una de las controversias en la neumonía comunitaria es si las denominadas **técnicas invasivas** (fibrobroncoscopia con catéter telescopado o lavado broncoalveolar y punción percutánea pulmonar) deben utilizarse en el manejo de estas neumonías. Teniendo en cuenta que el hemocultivo es poco sensible (25%) y las muestras de esputo difíciles de obtener y en muchos casos poco específicas, en los últimos años ha surgido multitud de trabajos que analizan el valor diagnóstico de los diferentes métodos invasivos, particularmente en la neumonía comunitaria. De entre todas estas técnicas invasivas, la punción percutánea pulmonar aspirativa (PPA) es la que puede ser usada con más facilidad en pacientes no intubados. Además, la utilización de agujas ultrafinas (22 a 25 gauges), comporta un riesgo bajo de neumotórax. La mayoría de trabajos sobre PPA provienen de España (214-218). En general, la sensibilidad no supera el 50% y esto está condicionado al pequeño volumen de muestra obtenido, y a que gran parte de los pacientes con neumonía comunitaria han recibido tratamiento antibiótico previo cuando se realiza la técnica. Con respecto a la especificidad de la técnica, oscila entre el 90% y el 100%, y los resultados falso-positivos suelen deberse a contaminantes de la piel. Las indicaciones de la PPA se restringirían a aquellas neumonías con mala evolución a partir del tercer día de tratamiento,

y en pacientes inmunodeprimidos; en los casos que no se requiera ventilación artificial (contraindicación formal para la PPA).

El catéter telescopado protegido y el lavado broncoalveolar (14) estarían reservados a los casos que precisan ventilación mecánica y que no se conoce el microorganismo causal, o en pacientes inmunodeprimidos (27,38,48). El problema de estas técnicas es su pobre porcentaje en diagnósticos positivos(27,123), entre otras razones porque en muchos casos, los pacientes ya han recibido tratamiento antibiótico previamente (14, 199). Algunos autores han objetivado tanto en estudios retrospectivos como prospectivos que la sensibilidad de los cultivos de cepillado bronquial y BAL en pacientes con ventilación mecánica es menor en los casos de neumonía comunitaria que en los de neumonía nosocomial (123,219). En el estudio de Ruiz y col. (74) se analizan 395 casos de NAC que precisaron ingreso hospitalario. El rendimiento de las diferentes técnicas empleadas fue: aspirado traqueal 58%, esputo 53%, serología 45%, cepillado bronquial protegido 30%, lavado broncoalveolar 20%, punción transtorácica con aguja fina 20%, cultivo de líquido pleural 14%, y hemocultivo 13%. Curiosamente, el rendimiento no fue significativamente diferente entre los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo y los que no lo habían recibido. Estos datos coinciden con los del estudio de Ewig y col. (123); de 93 casos de NAC (32 tratados en UCI), se realizaron 25 broncoscopias (18 con cepillado bronquial y 20 con BAL), únicamente se estableció el diagnóstico definitivo en 1 caso (en el que también se había obtenido crecimiento en el hemocultivo) y el microorganismo aislado había sido *Streptococcus pneumoniae*. Los autores atribuyen esta baja rentabilidad de las técnicas invasivas a que la mayoría de los pacientes llevaban tratamiento antibiótico previo y, dado que el microorganismo causal más frecuente es el neumococo, es habitual que no se obtenga su crecimiento en los cultivos de PSB y BAL. En general, las dos

técnicas broncoscópicas tienen la misma sensibilidad, aunque el BAL obtiene muestras de mayor área del pulmón que el PSB (220-221), siendo el método de elección para el diagnóstico de infecciones causadas por *P. carinii* o citomegalovirus, particularmente útil para la evaluación de individuos inmunodeprimidos con infiltrados pulmonares difusos.

A la práctica, en todos los pacientes ingresados en UCI, se le debería realizar, hemocultivos, tinción de Gram y cultivos de esputo, y una muestra de suero para serología de *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. burnettii* y virus respiratorios (influenza A y B, parainfluenza 1-3, virus respiratorio sincitial y adenovirus). Se debe investigar el antígeno urinario de *Legionella* y neumococo. Si existe derrame pleural suficiente, cultivo del mismo. En los pacientes no intubados que puedan colaborar, se puede considerar la realización de punción transtorácica aspirativa con aguja fina. En los pacientes intubados se debería realizar cultivo cuantitativo de aspirado traqueal (a poder ser inmediatamente después de la intubación) (29). En los pacientes en los que el diagnóstico etiológico no ha sido posible mediante estas técnicas iniciales, se puede obtener un muestra de suero en la convalecencia para realizar el estudio de serologías (3).

2.4 NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

En la actualidad, el gold estándar del estudio microbiológico de la NAC es el hallazgo de técnicas específicas, rápidas y sensibles. En esta línea, el estudio de antígenos urinarios y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las técnicas que más se acercan a este objetivo.

2.4.1 Antígenos bacterianos

Los métodos de detección de antígenos para la identificación de microorganismos en esputo o en otros fluidos se han estudiado durante las últimas décadas mediante una amplia variedad de técnicas (contraelectroforesis, aglutinación por látex, inmunofluorescencia y enzimoimmunoensayo).

El método de detección de antígenos urinarios es otro modo de identificar el microorganismo causal de la NAC, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, y virus respiratorios (virus respiratorio sincytial, adenovirus y virus parainfluenza 1,2 y 3). Las sensibilidades de estas pruebas supera el 80% (el 90% para *Legionella*). El papel de la detección del antígeno de un determinado microorganismo en muestras clínicas es decisivo por cuanto el diagnóstico se realiza rápidamente, tienen una elevada especificidad y se ve menos afectado por el tratamiento antibiótico que las técnicas de cultivo. Aunque, estos tests tienen una sensibilidad baja porque solo detectan determinados serotipos de los microorganismos estudiados.

La detección del antígeno del *S. pneumoniae* se ha evaluado y discutido en la pasada década, sobre todo en los estudios europeos (222-223). Boersma y col. (223) hallaron que la detección del antígeno capsular mediante aglutinación por latex en esputo era sensible (73% si el gold estándar era hemocultivo positivo) y específico (87%). Concluían que la detección del antígeno neumocócico en esputo o en líquido pleural es un método rápido y fiable para el diagnóstico de la neumonía neumocócica, especialmente en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico. La especificidad de la detección del antígeno neumocócico en esputo ha sido debatida porque *S. pneumoniae* puede estar presente en el esputo sin causar infección (especialmente en pacientes bronquíticos crónicos) y porque puede dar reacciones cruzadas con otros estreptococos orales (224-225). Sin embargo, la positividad de este test en esputo requiere la presencia de una cantidad suficientemente alta

de neumococo y así su especificidad en la neumonía es mayor al 80% (224,226). La sensibilidad de esta técnica también se ve mermada si se ha administrado tratamiento antibiótico previamente, aunque menos que la tinción de Gram y el cultivo de esputo (223). En cuanto a la detección del antígeno de neumococo en suero o en orina, su sensibilidad es menor que en esputo.

El antígeno urinario de *Legionella* es un test rápido que detecta el antígeno de *Legionella pneumophila* en orina. Está comercializado con el método de enzimoimmunoanálisis (EIA), tienen una sensibilidad de más del 90% si la orina se concentra previamente mediante ultrafiltración (227) y una especificidad de casi el 100% (156, 228-229). Esta sensibilidad y especificidad se mantienen con el método rápido de inmunocromatografía (resultado en 15 minutos) comercializado en nuestro país en los últimos 3 años (230). El problema de esta técnica es que únicamente detecta el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, aunque la mayoría de casos de neumonía están producidos por este serogrupo (157).

De cualquier modo, es más simple obtener una muestra de orina que de esputo en la mayoría de los pacientes, ya que no es un hecho infrecuente que los pacientes presenten tos no productiva. Estos tests permanecen positivos durante varias semanas a pesar de haber recibido el tratamiento antibiótico correcto, incluso se ha descrito una persistencia del antígeno en orina de un año (231); aunque menos del 10% de casos confirmados por cultivo, son positivos más de 60 días tras el inicio de la enfermedad.

2.4.2 Reacción en cadena de la polimerasa. PCR

La detección de ácido nucleico microbiano es la base de las técnicas diagnósticas más nuevas en el diagnóstico de la infección respiratoria. Entre ellas, las técnicas de amplificación del DNA, en especial la reacción en cadena de la polimerasa, son las más

empleadas en la clínica (209,232-233). Estos métodos ofrecen potencialmente un diagnóstico rápido (menos de 24 horas) de una amplia variedad de microorganismos. Aunque los más ampliamente estudiados son: *M. tuberculosis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *P. carinii* y cytomegalovirus (CMV), esta técnica puede emplearse para el diagnóstico de cualquier microorganismo responsable de la NAC (128,234-235). En el estudio español de la Dra. Menéndez y col. (235), el diagnóstico etiológico de la neumonía causada por neumococo, tradicionalmente asociado a una baja sensibilidad en las muestras no invasivas, mostraba una sensibilidad cinco veces mayor empleando PCR en suero con respecto al hemocultivo. Se detectaron dos falsos negativos (que se atribuían a una incorrecta preparación de la muestra). En esta serie de 184 casos ingresados con el diagnóstico de NAC, en 41 pacientes la PCR en suero para neumococo fue positiva (de ellos, solo 5 hemocultivos positivos). En todos los controles (no evidencia de infección neumocócica), la PCR fue negativa (especificidad del 100%). En otro estudio donde se compara PCR de *Legionella* y cultivo en muestras respiratorias (234), la PCR detectaba *Legionella* en el 100% de casos de cultivos positivos. En 12 muestras con PCR positiva el cultivo resultó negativo; aunque, en 4 de ellos se confirmó el diagnóstico por secuenciación, alcanzando una especificidad del 98%.

Los métodos de amplificación del ácido nucleico tiene varias ventajas. Es un método sensible, es positivo precozmente en el curso de la infección, no se afecta por la administración previa de antibióticos o por la presencia de otros microorganismos, y no depende de la respuesta del huésped (producción de anticuerpos). Además, el DNA extraído es estable y puede estudiarse meses o años después de su extracción.

El coste elevado y la extremada sensibilidad de la amplificación del ácido nucleico son los mayores problemas de la técnica. El procedimiento está sujeto a riesgo de contaminación

con material exógeno, particularmente en el laboratorio. También puede ser difícil diferenciar infección activa de infección latente, de infección reciente o de colonización. Por ejemplo, puede ser un problema diferenciar si la presencia de DNA de neumococo es por infección activa o simplemente por colonización de este microorganismo en las secreciones respiratorias. Una mejora en la cuantificación del material genético podría resolver este problema. En general se trata de una técnica en desarrollo; precisa una mejor estandarización tanto en cuanto a elegir la muestra clínica ideal (esputo, sangre, orina) como en los métodos de extracción, amplificación y detección. Asimismo, se requieren estudios que validen su utilidad en la NCG, dado que en la actualidad solo se utiliza esta metodología en ciertos casos de diagnóstico para TBC, *P. carinii* e infección vírica (CMV, VRS) en la práctica habitual (233).

2.5 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO Y MORBIMORTALIDAD

Dado que se dispone de antibióticos de amplio espectro y que sucesivamente van apareciendo nuevos agentes, en muchas ocasiones, el clínico no realiza grandes esfuerzos en iniciar el tratamiento antibiótico tras obtener muestras adecuadas para establecer el diagnóstico microbiológico. Además disponemos de un amplio abanico de guías de tratamiento (1-8) que nos ayudan a elegir el antibiótico más adecuado, dependiendo de la edad, las enfermedades subyacentes y de la gravedad de cada episodio, de forma empírica. Pero, ¿Se adaptan estas guías a la realidad de cada centro, a su epidemiología?, ¿Empleamos todos la misma definición de neumonía comunitaria grave?, ¿Llamamos todos a los mismo cuando hablamos de neumonía con buena resolución o de tratamiento antibiótico correcto?, ¿Son tan poco rentables las técnicas diagnósticas empleadas?, ¿La

realización del diagnóstico microbiológico no influye en el pronóstico de la enfermedad?.

Estas cuestiones son habitualmente motivo de debate.

En una editorial de Niederman (236), éste remarcaba la importancia de la falta de consenso en cuanto a lo que diferentes autores califican de neumonía comunitaria grave, sin referirse al mismo concepto, ya que en diferentes estudios la ventilación mecánica en esta población puede oscilar del 50-90%; ¿Están hablando de lo mismo?. Ocurre algo similar con el concepto de buena o mala resolución clínica; de que hablamos: ¿de mejoría clínica a las 72 horas?, ¿de erradicación microbiológica?. Otro punto importante es: nos basamos en la utilización de las “guidelines americanas” para iniciar el tratamiento empírico de la neumonía, ya que la bacteriología de la neumonía es similar en las diferentes series publicadas; pero existen microorganismos como *Legionella* o *P. aeruginosa*, cuya incidencia es muy variable, dependiendo del área geográfica estudiada o del grupo de población analizada.

Estudios pronóstico realizados en la pasada década ya habían demostrado que el tratamiento empírico inapropiado es un factor de riesgo independiente en los pacientes con NAC (14,36).

La utilidad y rentabilidad de las técnicas diagnósticas en la Neumonía Comunitaria ha sido motivo de controversia (118-124). Chalasani y col. (118) en un grupo seleccionado de 517 pacientes (sin factores de riesgo definidos: HIV, malignidad, esteroides, quimioterapia y residencia en centro de crónicos) solo hallaron un 6,6% de hemocultivos positivos y únicamente en 7 de estos 34 pacientes se cambió el tratamiento antibiótico inicial; siendo solo en uno de ellos por resistencia antibiótica. Es por ello que este grupo concluye que la utilidad clínica de los hemocultivos es limitada y su coste/beneficio es cuestionable. En un estudio similar realizado por Sanyal y col. (119) se analizaban 184 casos, de los cuales 54

eran NCG (criterios de ATS). Hubieron 19 casos de no respuesta al tratamiento inicial entre los casos graves; de ellos en 13 se obtuvieron resultados positivos de microbiología, en 11 de ellos se había cambiado el tratamiento empíricamente y el inicial era adecuado, en otros tres se cambió el tratamiento antibiótico guiado por microbiología. La mortalidad entre ambos grupos (cambio empírico y cambio guiado por microbiología) fue la misma, aunque teniendo en cuenta que se analizaron muy pocos casos (11 frente a 3). Este grupo concluye que las guías de la ATS dan una buena orientación en cuanto al tratamiento empírico y que el estudio microbiológico en la NAC tiene una baja rentabilidad. Más recientemente Theerthakarai y col. (120) en un estudio prospectivo, tras excluir los casos de NCG entre otros, analizan 74 casos de NAC; de ellos, no se obtuvo ningún hemocultivo positivo y se detectó una mejoría en todos los casos en los primeros 2-4 días. Su conclusión era que el estudio microbiológico no tiene ningún valor en la NAC no grave y sin comorbilidades. En el mismo número del Chest, Wunderink (121) expone argumentos a favor y en contra de la realización de técnicas de microbiología en la NAC. Sus argumentos a favor eran: 1. identificar los microorganismos resistentes al tratamiento antibiótico empírico inicial, 2. ajustar el antibiótico según los resultados y, con ello, reducir costes y resistencias, y 3. conocer la epidemiología. Sin embargo, la baja rentabilidad de las técnicas y el rendimiento variable según la disponibilidad de las mismas, la experiencia y la epidemiología de cada centro eran sus argumentos en contra. Wunderink (121) recomienda estratificar la NAC, indica el estudio microbiológico en los casos graves y propone un papel relevante a las nuevas técnicas diagnósticas. El mismo autor (122) analiza el impacto del estudio microbiológico en la NAC según el nivel de gravedad de Fine (12). Concluye que los hemocultivos tienen un valor mínimo en la neumonía leve-moderada y se deben limitar a los casos de neumonía comunitaria con nivel de gravedad IV ó V, a menos que el

paciente presente factores de riesgo para microorganismos resistentes al tratamiento antibiótico empírico, en los casos más leves. Sin embargo, no habían diferencias significativas entre el grupo en el que se realizaba cambio de antibiótico empírico, y el que se hacía guiado por microbiología. Los cambios guiados no se realizaban por resistencia al antibiótico empírico. Ewig y col. (123) valoró además de los hemocultivos, el impacto de otras técnicas en la NAC, que no se habían valorado en otros estudios. Objetiva un rendimiento mayor de la serologías y un rendimiento muy bajo de las técnicas invasivas (PSB o BAL) en los casos de NAC ya tratadas.

2.6 CONCLUSIONES

Si bien ninguno de los estudios revisados ha mostrado una menor morbi-mortalidad en los pacientes en que el cambio del tratamiento antibiótico empírico es dirigido por los resultados del estudio microbiológico, si que se ha objetivado una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con tratamiento antibiótico inicial inapropiado. Probablemente, el factor tiempo es muy importante, como ya se señaló en décadas pasadas. Si se dispone del resultado de la microbiología en los primeros tres días y el cambio es precoz, los resultados probablemente serían mucho mejores que si se realiza al 5º-6º día. De ahí la importancia de las técnicas de diagnóstico rápido y con mayor sensibilidad (características que no presentan las técnicas empleadas en los estudios revisados), como son los antígenos urinarios y el estudio de PCR.

En general, se recomienda realizar el estudio microbiológico en la NCG por varios motivos:

1. Conocer el agente causante de la neumonía para realizar un tratamiento antibiótico y mejorar la evolución,
2. disminuir el espectro bacteriano, y con ello, los costes y las

resistencias, 3. conocer la epidemiología de cada área y así poder tener una buena guía de tratamiento antibiótico empírico inicial, y disminuir la mortalidad.

3. TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

3.1 INTRODUCCIÓN

Tanto la introducción de la penicilina y otros antibióticos posteriores como la aparición de los cuidados intensivos modernos han contribuido a la reducción de la mortalidad de la neumonía comunitaria grave (53,134,237), aunque esta sigue siendo del 30-50% en la actualidad. A pesar de que el envejecimiento de la población, con un mayor número de comorbilidades y el SIDA han contribuido en los últimos años a esta elevada mortalidad, hay pacientes jóvenes y aparentemente sanos que continúan muriendo como consecuencia de la neumonía comunitaria.

El tratamiento de la neumonía comunitaria grave consta de dos partes, el tratamiento antibiótico y el tratamiento de soporte. El tratamiento antibiótico debe iniciarse de forma precoz. Se ha observado que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico > 8 horas tras el ingreso en el hospital se asociaba con una mayor mortalidad (115).

3.2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

3.2.1 Grupos de antibióticos. Elección del antibiótico.

En general los tres grupos de antibióticos más empleados en el tratamiento de la neumonía comunitaria grave son: betalactámicos, macrólidos y quinolonas.

Betalactámicos: El espectro de actividad de este grupo de antibióticos es muy variable, según el subgrupo de agentes que se considere; desde penicilinas de espectro limitado a cocos Gram positivos (penicilina G, penicilina V, y oxacilina) a antibióticos de amplio espectro con actividad frente a bacilos Gram negativos (piperacilina). Las penicilinas que combinan un inhibidor de las betalactamasas, éste les confiere actividad frente a organismos productores de betalactamasas, como *H. influenzae*, anaerobios y *M. catarrhalis*. En este grupo la piperacilina/tazobactam añade además actividad frente a *P. aeruginosa*. En cuanto al subgrupo de las cefalosporinas, muestran actividad creciente frente a bacilos Gram negativos aeróbicos. En esta clase, las más activas frente a *S. pneumoniae* son la cefotaxima y la ceftriaxona. El grupo de carbapenems (imipenem y meropenem) son activos frente a un amplio abanico de microorganismos: cocos Gram positivos aerobios y anaerobios y organismos Gram negativos, incluyendo la mayoría de cepas de *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

Macrolidos: Eritromicina, claritromicina y azitromicina son los tres macrolidos más utilizados en el tratamiento de la NAC. Este grupo de antibióticos se caracteriza por su alto grado de penetración de las secreciones respiratorias y a nivel intracelular. Los tres poseen actividad frente a *Legionella sp.*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. Existe un elevado porcentaje (60%) de resistencia de neumococo a macrolidos coincidiendo con la resistencia a penicilina (238-239). Probablemente, la claritromicina sea el antibiótico dentro del grupo de los macrolidos más activo frente a neumococo (3).

Quinolonas: El papel de las quinolonas en el tratamiento de la neumonía comunitaria ha ido aumentando en los últimos años con la aparición de nuevos agentes con mejor actividad frente a neumococo (7). La ventaja que se les ha atribuido a las nuevas quinolonas es que son activas también frente a otros cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos y bacterias

atípicas , permitiendo en determinados casos de neumonía comunitaria (no grave) el tratamiento con monoterapia (240-241). Los nuevos agentes tienen CMI semejantes para neumococo sensible y resistente a penicilina; aunque, se ha observado que cuando se trata de resistencia elevada (> 4 mg/l) puede estar asociada a resistencia a quinolonas, particularmente a aquellas con valores de CMI superiores (ciprofloxacino, levofloxacino) (148). De entre los agentes nuevos, moxifloxacino y gatifloxacino, son los más activos frente a neumococo, y continua siendo ciprofloxacino la única quinolona antipseudomona disponible en la actualidad.

Otros antibióticos: Los aminoglucósidos tienen la ventaja de ser activos frente a bacilos Gram negativos incluida *Pseudomonas aeruginosa*; el inconveniente es la baja concentración alcanzada a nivel tisular pulmonar y además se inactivan en el medio ácido (242), aunque ciertos autores siguen defendiendo su utilización en terapia combinada frente a otras asociaciones de antibióticos apoyados en un mayor número de estudios clínicos y metaanálisis (243).

Se desaconseja universalmente (3,7) la utilización de la vancomicina en el tratamiento de la neumonía comunitaria, porque favorece la aparición de enterococo resistente a vancomicina y estafilococo con sensibilidad intermedia a la misma, recomendándose únicamente en las guías de la ATS (72) en los casos de neumonía neumocócica con resistencia elevada a penicilina, o cuando la neumonía se presente asociada a meningitis.

3.2.2 Tratamiento antibiótico empírico

Generalmente, el tratamiento antibiótico empírico inicial se decide de acuerdo con unos patrones epidemiológicos generales, descritos en cada centro o en cada área geográfica con anterioridad. Los autores de diferentes trabajos y distintas sociedades científicas, realizan

unas guías generales para decidir este tratamiento inicial. Estas guías generales se modifican según diferentes factores, como edad, comorbilidades, gravedad de la enfermedad, factores de riesgo para determinados microorganismos en concreto, o patrones epidemiológicos o de susceptibilidad antibiótica locales.

Según la ATS (7) los pacientes que ingresan en la UCI con el diagnóstico de Neumonía Comunitaria Grave (grupo IV de la ATS) se pueden clasificar en dos grupos, dependiendo del riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa*. En el primer grupo (sin riesgo para *P. aeruginosa*), los microorganismos que con más frecuencia son responsables de neumonía son: *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* spp., *Haemophilus influenzae*, bacilos Gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus respiratorios y otros (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y hongos). Por ello, en este grupo, la ATS recomienda como tratamiento antibiótico la asociación de un betalactámico no activo frente a *Pseudomonas* sp. (cefotaxima o ceftriaxona) más un macrólido o una fluoroquinolona. En el grupo de pacientes que presenten factores de riesgo para *Pseudomonas* sp. el tratamiento recomendado incluye la asociación de un betalactámico con actividad antipseudomonas (cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam) y una quinolona antipseudomónica (ciprofloxacino) o la triple asociación de un betalactámico con actividad frente a *Pseudomonas* sp. más un aminoglucósido más un macrólido o una quinolona no antipseudomónica. La utilización de una quinolona con actividad frente a neumococo como monoterapia, aún no está admitida por esta sociedad científica puesto que no hay trabajos que incluyan un número significativo de pacientes graves (147).

La IDSA (3) recomienda para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere ingreso en UCI la asociación de un betalactámico (cefotaxima, ceftriaxona,

ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam) a un macrólido o una fluoroquinolona. Las consideraciones que se realizan en las guías de la IDSA son: 1. En los pacientes con enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias o fibrosis quística, considerar la utilización de un régimen antibiótico activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*. 2. En los pacientes con alergia a betalactámicos considerar la administración de una fluoroquinolona con/sin clindamicina. 3. Si existe sospecha de broncoaspiración, considerar la utilización de una fluoroquinolona con o sin un betalactámico/inhibidor de betalactamasas (ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam), metronidazol, o clindamicina (algunas fluoroquinolonas tienen una buena actividad in vitro frente anaerobios y puede no requerirse la combinación de un segundo antibiótico).

Las guías canadienses (4) en los casos sin riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*, recomiendan las mismas pautas que las sociedades anteriores. Si existe riesgo para este microorganismo, se recomienda la asociación de fluoroquinolona más un betalactámico antipseudomónico o un aminoglucósido (considerando riesgo para *P. aeruginosa* la enfermedad estructural pulmonar avanzada o el haber completado recientemente un tratamiento antibiótico o corticoideo). Una alternativa a esta última asociación es la triple asociación de betalactámico, aminoglucósido y macrólido. Se hace hincapié en las mencionadas guías, que se ha demostrado un sinergismo entre un betalactámico y un aminoglucósido contra *P. aeruginosa* in vitro, siendo poco común este sinergismo entre una fluoroquinolona y un aminoglucósido.

Waterer y col. (244) han publicado que la monoterapia en la neumonía grave bacteriémica por neumococo estaba asociada a una mayor mortalidad que cuando se administraba terapia dual o más de dos antibióticos (ajustado por el índice de severidad de la neumonía).

3.2.3 Tratamiento dirigido

Una vez se conoce el diagnóstico etiológico o es altamente sugestivo un determinado microorganismo como responsable de la neumonía por las pruebas rápidas (tinciones

Tabla 8. Tratamiento antibiótico dirigido en la neumonía comunitaria grave

<i>S. pneumoniae</i>	
Sensible a penicilina	Penicilina, amoxicilina
Resistente a penicilina	Cefotaxima, ceftriaxona, quinolona (dependiendo del antibiograma)
<i>Legionella</i>	Macrolido, quinolona
<i>H. influenzae</i>	Cefalosporina 2 ^a -3 ^a G, betalactámico/inh. betalactamasa, quinolonas
<i>S. aureus</i>	
Meticilin-sensible	Cloxacilina, cefazolina
Meticilin-resistente	Vancomicina ± cloxacilina ó rifampicina, linezolid
Enterobacterias	Cefalosporina 3 ^a G, betalactámico/inh. betalactamasa, quinolona, carbapenem (dependiendo del antibiograma)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Betalactámico antipseudomónico + quinolona ó aminoglucósido
Anaerobios	Betalactámico/inh. betalactamasa, clindamicina, carbapenem

especiales, detección de antígenos, técnicas de amplificación del DNA), se simplifican las opciones terapéuticas y se pasa al tratamiento antibiótico dirigido.

La tabla 8 muestra una guía de tratamiento antibiótico específico según la etiología de la neumonía.

3.2.4 Farmacocinética y farmacodinámica del antibiótico en la infección respiratoria.

La evolución de una infección bacteriana tratada con un antibiótico depende de tres factores y de la interacción entre ellos: (1) la bacteria responsable de la infección, su patrón de

resistencias y su estado de crecimiento; (2) el huésped (paciente), sus defensas inmunológicas, interacciones entre el huésped y la bacteria (opsonización, fagocitosis, y la respuesta inmune mediada por células), y sus enfermedades de base; y (3) el antibiótico, sus parámetros farmacocinéticos, y su distribución en el foco de infección.

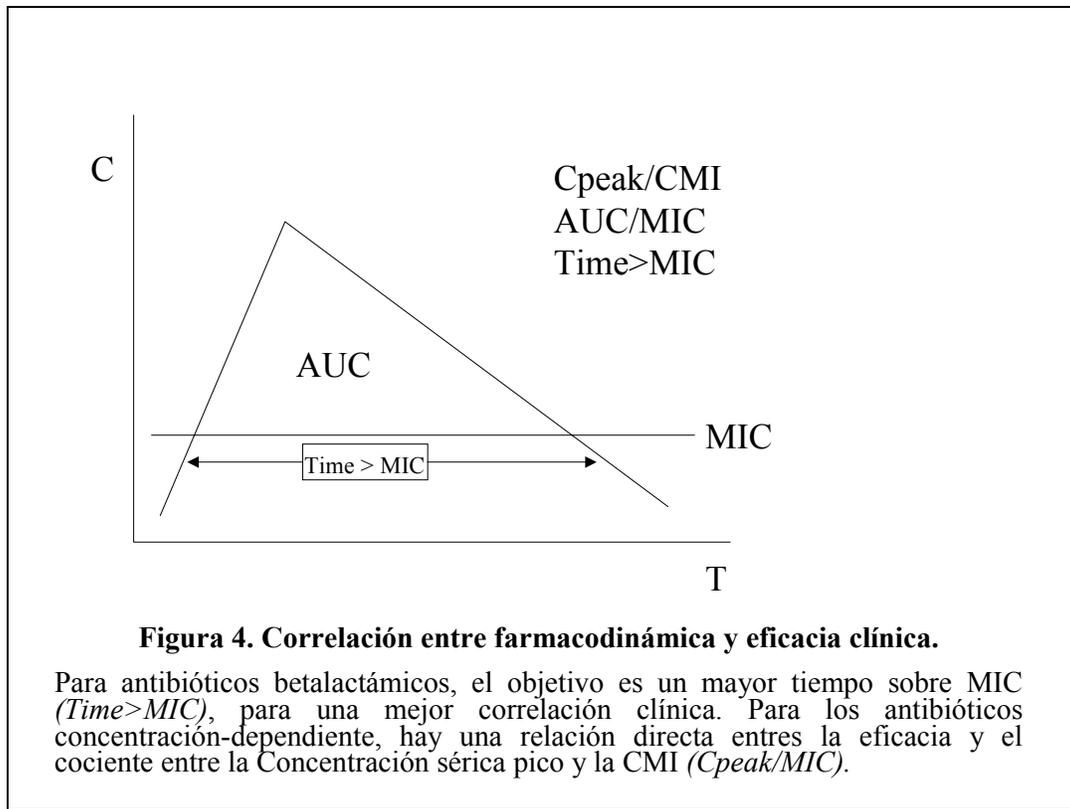
La farmacodinámica de los antibióticos examina la relación entre la farmacocinética de los mismos en el tiempo y su efecto en el tratamiento y la evolución clínica. Dentro de los parámetros farmacodinámicos se deben tener en cuenta los siguientes puntos (245):

- a. La naturaleza de los microorganismos responsables y su localización; la mucosa bronquial o la luz, el espacio intraalveolar, o en el espacio intracelular.
- b. La habilidad de las diferentes clases de antibióticos para concentrarse en el tejido intersticial, en las secreciones o intracelularmente, dependiendo de su solubilidad y el grado de ionización de los mismos.
- c. La farmacocinética de los antibióticos, su concentración y la persistencia o la rápida eliminación del tejido pulmonar y del plasma.

El adecuado conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinámica de los antibióticos va a permitir una elección apropiada de tratamiento; del agente antibiótico, y su óptimo régimen de dosificación (dosis e intervalo entre dosis) (246).

Según las propiedades farmacodinámicas, los agentes antimicrobianos pueden dividirse en dos grandes grupos (tabla 9). El primer grupo, los antibióticos concentración-dependiente, incluye las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y los ketolidos (246). En el segundo grupo se incluyen los antibióticos betalactámicos, macrólidos, glicopéptidos, oxazolidinonas y cloranfenicol, que pertenecen al grupo de agentes antimicrobianos concentración-independiente o tiempo-dependiente. Los antibióticos concentración-dependiente poseen un efecto postantibiótico prolongado y la AUC/MIC (AUC es el área

bajo la curva de concentración sérica/tiempo) y la Peak/MIC (concentración pico/CMI) son los mejores parámetros predictivos de eficacia. Para los antibióticos tiempo-dependiente, que poseen un efecto postantibiótico mínimo o moderado, lo es el $T > MIC$ (tiempo en el que los niveles séricos se mantienen por encima de la CMI). Se ha comprobado que estas características poseen un valor predictivo de la evolución clínica y proporcionan la base para prevenir la aparición de resistencias de los agentes patógenos a los antibióticos (por dosificaciones subóptimas) (Figura 4). La AUC/MIC puede utilizarse también para predecir la eficacia de los antibióticos tiempo-dependiente con efecto postantibiótico prolongado, tales como la azitromicina, las tetraciclinas y las estreptograminas (246). Tanto los betalactámicos como los macrólidos poseen su máxima eficacia para *Streptococcus pneumoniae* y otros patógenos respiratorios cuando sus niveles séricos se mantienen por encima de la CMI el 40-50% del tiempo del intervalo entre dosis (tanto en neumococo resistente como sensible) (246-247).



Para los macrólidos de larga acción, azitromicina, una ratio AUC/MIC de 25-30 es predictiva de eficacia adecuada (246). Una ratio similar se ha visto que es necesaria para la eficacia de las fluoroquinolonas en el tratamiento de las infecciones neumocócicas. Sin embargo hay autores que sugieren que esta ratio debe ser superior, dado que se han descrito fallos de tratamiento con este nivel de ratio AUC/MIC y recomiendan que esta sea de 50 (248). Es destacable que en la el escenario de la neumonía asociada a la ventilación mecánica para evitar la aparición de resistencias en el caso de las fluoroquinolonas, se recomienda que la AUC/MIC supere 100 y la Peak/MIC a 8 (249). Para el grupo de fluorquinolonas y aminoglucósidos, tanto estudios animales como in-vitro sugieren que la ratio Peak/MIC 8-10 son efectivas y pueden reducir significativamente la aparición de subpoblaciones resistentes (250-251).

Tabla 9. Clasificación de antibióticos según su farmacodinámica.

	Antibióticos Concentración-dependiente	Antibióticos Tiempo-dependiente
Clases de antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminoglucosidos ▪ Fluoroquinolonas ▪ Metronidazol ▪ Ketolidos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Betalactámicos ▪ Macrolidos ▪ Glicopeptidos ▪ Cloranfenicol ▪ Oxazolidinonas
Objetivo del régimen de dosificación	Maximizar la concentración	Maximizar el tiempo de exposición
Parámetros correlacionados con la eficacia clínica	Cpico/CMI AUC/CMI	Tiempo de C>CMI

3.2.5 Parámetros marcadores de resolución clínica

La respuesta al tratamiento antibiótico se ha de valorar teniendo en cuenta la capacidad inmunológica del huésped, la gravedad de la neumonía, y el microorganismo responsable (3).

En general, en la neumonía comunitaria, habitualmente la mejoría subjetiva de la clínica y de algunos parámetros objetivos como la fiebre (parámetro más valorado) se produce el tercer día. Sin embargo, en la neumonía comunitaria grave, el inicio de la mejoría puede retrasarse hasta el 5º-10º día según los trabajos. Atendiendo a factores relacionados con el huésped, la edad o la presencia de otras enfermedades de base son variables que pueden determinar el inicio de la mejoría. Factores como el alcoholismo, la edad avanzada, la neumonía multilobar o la presencia de bacteriemia se ha relacionado con un retraso en la resolución clínica (252). En pacientes presumiblemente sanos, la fiebre puede mejorar entre el 2-4º día, acortándose este tiempo en el caso de infección por *S. pneumoniae* o *M. pneumoniae*, y alargándose en neumonías por otros microorganismos, como en el caso de *Legionella pneumophila*. Los hallazgos patológicos en la radiografía de tórax mejoran más lentamente que la clínica, también dependiendo del microorganismo responsable de la

infección y de la gravedad de la misma. Habitualmente, los primeros días, suele empeorar a pesar de una buena respuesta clínica al tratamiento. Esto tiene menos importancia en la neumonía comunitaria no grave, sin embargo en la neumonía grave, se ha relacionado este empeoramiento inicial con una mayor mortalidad (14). Entre los pacientes jóvenes previamente sanos, solo en el 60% de los casos de neumonía por neumococo se normaliza la radiografía de tórax en las primeras cuatro semanas (252-253). Si existe enfermedad de base, alcoholismo, EPOC, bacteriemia o en pacientes ancianos, solo lo es en el 25% de los casos (253). En el caso de infección por *Legionella* sp. la mejoría aún es más lenta de lo habitual (254).

En las guías de la ATS (7) se recomienda no cambiar el tratamiento antibiótico dentro de las primeras 48-72 horas en la neumonía leve-moderada, a no ser que haya un empeoramiento clínico importante o de acuerdo a resultados de bacteriología, porque ya se asume que es en este periodo de tiempo cuando se produce el inicio de la resolución clínica. Sin embargo, en el caso de la neumonía comunitaria grave, el deterioro radiológico acompañando un deterioro clínico requiere una evaluación más agresiva y un cambio de antibiótico dentro de las primeras 72 horas, si se considera necesario.

En un trabajo reciente de Kazzaz y col. (97), se aboga por un mecanismo más íntimo que supondrá la resolución o la fibrosis pulmonar como final de la neumonía dependiendo de la apoptosis celular como un componente prominente; una apoptosis descontrolada y persistente (aproximadamente al 8º día en el mencionado trabajo) se asocia con una no resolución del proceso neumónico, que conlleva una progresión de la fibrosis.

3.2.6 Neumonía de mala resolución clínica

La mayor dificultad para definir la neumonía de mala resolución clínica es que no está bien descrito cual es el perfil de la resolución clínica normal de la neumonía comunitaria grave. Es importante una definición adecuada para evitar pruebas diagnósticas innecesarias. La ATS (7) recomienda una cuidadosa reevaluación para identificar causas tratables que justifiquen la mala resolución de una neumonía comunitaria si es necesario, si esta no responde tras 7 días de tratamiento o si existe deterioro clínico después de 24 horas de tratamiento. La IDSA (3) considera que si el paciente presenta una mala resolución clínica de la neumonía se deben tener en cuenta las siguientes posibilidades:

1. Diagnóstico incorrecto. Puede ocurrir que se trate de una enfermedad no infecciosa, o que el paciente presente complicaciones de la propia neumonía.

Por encima del 10% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica pueden tener infecciones metastásicas, tales como meningitis, artritis, endocarditis, pericarditis, peritonitis y empiema (256). Además, si el paciente ha desarrollado sepsis grave puede ocurrir el deterioro clínico por la presencia de SDRA y fallo multiorgánico, o incluso pueden aparecer complicaciones más tardías como neumonía asociada a ventilación mecánica que puede complicar el curso de la enfermedad y simular una aparente no respuesta al tratamiento.

En cuanto a las enfermedades no infecciosas también pueden remedar una neumonía y pueden confundirse de entrada. Estas incluyen: embolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca izquierda, carcinoma broncogénico obstructivo, linfoma, hemorragia intrapulmonar, y otras enfermedades inflamatorias pulmonares (bronquiolitis obliterante, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis intersticial aguda, enfermedad pulmonar inducida por drogas, y neumonía eosinofílica) (257-259).

2. Diagnóstico correcto.

- a. Problemas relacionados con el huésped. Es bien conocido que la mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad no es despreciable, aún cuando es producida por neumococo sensible y está adecuadamente tratada con penicilina. Esto puede ser debido a diversos factores relacionados con el huésped. Pueden tener un efecto negativo importante la presencia de comorbilidades sobre todo el alcoholismo, la EPOC, la diabetes y la edad, como ya se ha comentado en el apartado de factores pronóstico. Asimismo, el desarrollo de empiema como complicación u otros factores tales como la obstrucción de la vía aérea por neoplasia o cuerpo extraño pueden evitar una respuesta óptima al tratamiento antibiótico. Otras complicaciones incluyen, reacciones adversas a medicamentos y otras complicaciones del tratamiento médico como la sobrecarga de fluidos, la sobreinfección pulmonar u otros focos de sepsis como la bacteriemia por catéter.

También puede haber una respuesta inadecuada al tratamiento secundaria a ciertas alteraciones en la función inmune, como el SIDA u otros síndromes asociados a deficiencias de la inmunidad humoral. La neumonía bacteriana es la infección de vías respiratorias bajas más frecuente en el paciente SIDA (260) y por ello es importante considerar la posible infección por HIV en los pacientes con neumonía de mala resolución clínica. Si se diagnostica la infección por HIV en un paciente que no era conocido, el espectro de los posible patógenos causales cambia dramáticamente. Las Centers for Disease Control and Prevention recomiendan solicitar la serología de HIV, previo consentimiento informado, en todos los pacientes hospitalizados por NAC con edad comprendida entre los 15 y los 54 años,

en aquellos hospitales con una prevalencia de SIDA de 1 por mil altas o más (261). La linfopenia (contaje absoluto de linfocitos $< 1000/\text{mm}^3$) o niveles bajos de CD4 ($<200/\text{mm}^3$) sugieren el diagnóstico de infección por HIV avanzada (125).

b. Problemas relacionados con el tratamiento. Si el diagnóstico de neumonía es correcto, se ha podido aislar el microorganismo responsable y no hay respuesta al tratamiento antibiótico, el médico debería considerar las siguientes posibilidades (3):

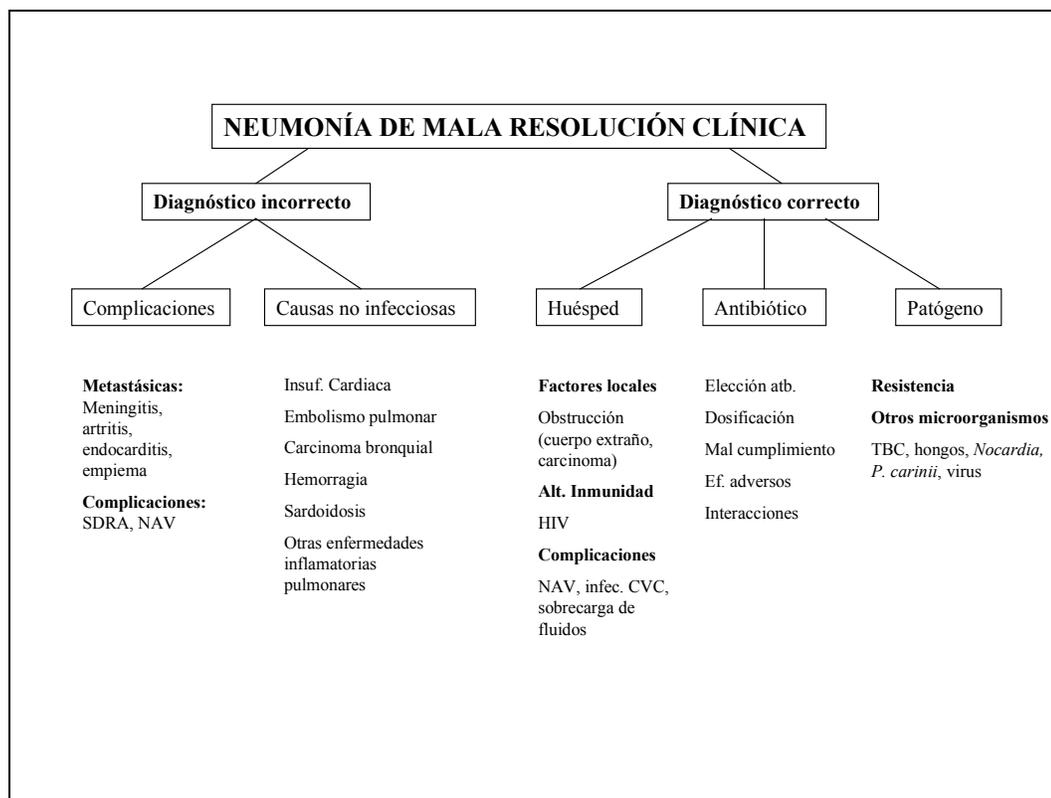
- Se ha elegido erróneamente el antibiótico
- El regimen de dosificación es inapropiado
- No hay cumplimiento de la prescripción
- Existe malabsorción
- Interacciona con otros medicamentos que disminuyen sus niveles
- Otros factores que alteran la penetración del fármaco en el punto de infección.

Para evitar estos factores se debe conocer la farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos (245-246).

c. Problemas relacionados con el microorganismo responsable.

La mejoría clínica y radiológica de la neumonía también va a depender del agente responsable. Aunque el diagnóstico microbiológico se haya realizado correctamente, el microorganismo responsable puede ser resistente al tratamiento antibiótico administrado; por ejemplo, neumococo resistente a penicilina, *S. aureus* resistente a meticilina, bacilos Gram negativos multiresistentes. Sin embargo, si no

Figura 5. Causas de neumonía comunitaria grave de mala resolución clínica



se alcanza el diagnóstico microbiológico, aunque existen potencialmente un número ilimitado de patógenos “inusuales” que pueden ser causantes de una neumonía de mala resolución clínica. Los más importantes son: tuberculosis, hongos, *Nocardia* y *Actinomyces*, *Coxiella burnetii* (fiebre Q) y *Pneumocystis carinii* (262).

3.3 TRATAMIENTO NO ANTIMICROBIANO

Aunque determinados microorganismos causales, como *Pseudomonas sp.*, y algunas cepas de microorganismos más comúnmente responsables de NAC parecen ser más virulentos, la mayoría de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que mueren, lo hacen infectados por microorganismos sensibles a los antibióticos prescritos de inicio. Por ello, la

investigación también debe ir dirigida al estudio de medidas terapéuticas no antibióticas (medidas de soporte). Estas medidas se pueden separar en dos grupos: 1. Terapia inmunomoduladora de la respuesta sistémica inflamatoria inducida por la neumonía y 2. Terapia de soporte para mejorar el intercambio gaseoso.

3.3.1 Terapia inmunomoduladora

Los pacientes afectos de neumonía comunitaria grave se pueden clasificar en dos grupos según la respuesta inmune; en el primer grupo parece existir una respuesta exagerada, incluyendo aquellos que desarrollan shock séptico, síndrome de distres respiratorio agudo y fallo multiorgánico. El segundo grupo es el de los pacientes que se caracterizan por tener una respuesta inadecuada a la infección, incluyendo los pacientes ancianos, alcohólicos, diabéticos o con otras comorbilidades, tales como insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática (263). La estrategia inmunomoduladora tendrá diferentes efectos en cada uno de los grupos. Lo que si está claro es que ante un mismo microorganismo responsable de infección, cada paciente desarrolla una respuesta clínica diferente. La causa de esta variabilidad entre individuos es multifactorial, aunque puede tener una base genética importante (264). Waterer y col. objetivaron una asociación entre al genotipo AA en el locus del $LT\alpha+250$ y el shock séptico en la neumonía comunitaria grave. Esta asociación ya se había descrito con anterioridad en el shock séptico en general, relacionado con una mayor producción de $TNF\alpha$ en el shock séptico. Polimorfismos genéticos de otras citoquinas también parecen ser importantes en el shock séptico, como la $IL-1\beta$, el antagonista del receptor de la $IL-1$, la $IL-6$ y la $IL-10$ (265-268). Sin embargo, en el estudio de Waterer y col. (264), el fallo respiratorio no se asociaba con un genotipo hipersecretor de TNF como el shock séptico, sino con un genotipo hiposecretor ($LT\alpha+250$ GG). Estas conclusiones podrían afectar al

tratamiento del síndrome de disfunción multiorgánica, dependiendo de los órganos que estén afectados.

A continuación se describen diferentes terapias propuestas para modular la respuesta inmune.

3.3.1.1 Inmunosupresión

Corticoides

El beneficio de los corticoides en la neumonía comunitaria se ha demostrado en los pacientes con SIDA y neumonía por *Pneumocystis carinii*, en los que disminuye la mortalidad (269). Un estudio retrospectivo de un grupo pequeño de 15 pacientes con neumonía grave por virus varicella/zoster sugiere que también puede mejorar la evolución (184). Lo mismo ocurre en la tuberculosis miliar (270).

Marik y col. (271) estudiaron el efecto de una única dosis de hidrocortisona 30 minutos antes de iniciar el tratamiento antibiótico en un estudio piloto, placebo, randomizado, controlado en 30 pacientes con neumonía comunitaria grave. No se detectaron variaciones en la producción de TNF α en las siguientes 12 horas, ni variación en la mortalidad ni en el tiempo de estancia en UCI.

Terapias anticitoquinas

Se han estudiado los anticuerpos monoclonales anti-TNF α , el antagonista del receptor de la IL-1 (IL1-Ra), los receptores solubles del TNF α , los antagonistas de las prostaglandinas, los antagonistas de la bradiquinina y los antagonistas del factor activador de las plaquetas, en los pacientes con sepsis y shock séptico (269). En la mayoría de los estudios la causa

primaria de sepsis era la neumonía. A pesar de los resultados prometedores de los estudios iniciales, los estudios randomizados controlados en fase III no han demostrado los efectos beneficiosos de estos agentes (272-273).

Una visión diferente ofrecía Nelson más recientemente (274). Defendía la expresión de las citokinas (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) a nivel pulmonar en la neumonía, basándose en que la defensa efectiva del huésped contra la infección depende de la activación y el reclutamiento de las células fagocíticas; siendo el inicio, el mantenimiento y la resolución de la respuesta inflamatoria en el punto de infección dependiente de la expresión de las citoquinas. Esto abre nuevas puertas a la investigación en la estrategia terapéutica de la neumonía y la sepsis.

3.3.1.2 Inmunoestimulación

Estimulación de las inmunoglobulinas

Aunque la inmunización pasiva fue una terapia utilizada antes de la aparición de los antibióticos en los pacientes con neumonía (131), posteriormente fue una medida que se abandonó, excepto en los casos de deficiencias específicas de inmunoglobulinas, dada la mayor eficacia del tratamiento antibiótico.

La eficacia de la inmunización de neumococo ha sido debatida. Estudios realizados al principio de la década de los 90 aconsejaban su utilización por una visión positiva del coste-eficacia (275). Estudios realizados más recientemente han puesto en duda esta visión inicial. En una serie publicada en el Lancet por Ortqvist y col. (276), concluían que la vacuna neumocócica 23-valent no prevenía la neumonía en general ni la neumonía neumocócica en los pacientes de edad media ni en ancianos; se randomizaron 691 pacientes

a los que se les había diagnosticado neumonía comunitaria, recibiendo la vacuna un subgrupo de 339 pacientes. El porcentaje de neumonías en general y de neumonías neumocócicas entre los que fueron vacunados (19% y 5,6%) y los no vacunados (16% y 4,5%) fue similar. Se ha evidenciado que la vacuna neumocócica en general ofrece una protección substancial contra la aparición de neumonía y bacteriemia entre los adultos sanos de bajo riesgo , pero únicamente contra bacteriemia en aquellos considerados de alto riesgo (enfermedades crónicas de base) (277). Esta disparidad de resultados entre los diferentes estudios realizados al respecto podría deberse a la importancia de la respuesta de cada huésped en cuanto al desarrollo de anticuerpos ante la vacuna. Hedlund y col. (278) observaban un menor riesgo de recurrencias de neumonía en los pacientes cuya respuesta de anticuerpos era superior a cuatro veces el título pre-vacunación. Tanto la ATS (7) como la IDSA (3) recomiendan la administración de la vacuna neumocócica y antigripal previamente al alta hospitalaria en los pacientes ingresados por neumonía comunitaria así como en todos aquellos pacientes > 65 años o con enfermedades crónicas de base (nivel II de evidencia científica).

Aunque la utilización de anticuerpos anti-exotoxina de *Pseudomonas sp.* había demostrado una mejor respuesta a la terapia antibiótica en modelos de sepsis en animales de experimentación (279-281), esto no ha sido comprobado en estudios humanos (en los que la mayoría la neumonía era la principal causa de sepsis) y no se ha objetivado beneficio alguno (282-283).

Estimulación de los neutrófilos

La utilización de G-CSF también ha sido analizada en estudios recientes. El primer estudio realizado por deBoisblanc y col. (284) en una serie de 30 pacientes con neumonía

comunitaria grave apoyaba su uso por su seguridad (dosis 75-600 µg/d), aunque no se analizaba su efecto sobre la morbilidad y mortalidad. El mismo grupo (285) posteriormente llevó a cabo un estudio placebo, prospectivo multicéntrico, randomizado, controlado en 756 pacientes diagnosticados de neumonía comunitaria; 380 de ellos recibieron G-CSF, hallándose una menor tendencia a desarrollar SDRA y CID, aunque no fue valorable por el bajo porcentaje de este tipo de complicaciones que aparecieron. También se objetivó una mejor evolución en aquellos pacientes con neumonía multilobar. Esto fue ratificado en un estudio posterior (286); y más recientemente un estudio con neumonía comunitaria y nosocomial grave (287), y en un estudio multicéntrico en pacientes con neumonía y shock séptico o sepsis severa, que requerían VM (288).

Estimulación de los macrófagos

La administración intratraqueal de interferon- γ (potente estimulador de la función de los macrófagos) se ha estudiado en ratas con neumonía experimental por *Legionella* (289) pero esto no se ha analizado en humanos. Si se ha comprobado su seguridad en pacientes con tuberculosis multirresistente (290) y puede jugar una papel importante en el tratamiento de estos casos, aunque su eficacia no se ha comprobado.

Proteína C activada

La proteína C activada puede restaurar las alteraciones mayores producidas en la sepsis y la disfunción de órganos (el aumento de la coagulación, la supresión de la fibrinólisis y la inflamación excesiva); por sus propiedades anticoagulantes, profibrinolíticas, y antiinflamatorias (291).

El estudio internacional fase III, randomizado, doble ciego, placebo-control (PROWESS; recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis) (292) ha evaluado la eficacia y seguridad de la forma humana recombinada de la proteína C activada (alfa drotrecogina) en la sepsis grave (53,6% eran infecciones pulmonares). Este estudio se paró cuando se comprobó que la ratio de mortalidad entre los dos grupos excedía las reglas iniciales para su suspensión. La infusión endovenosa durante 4 días de drotrecogin alfa (24 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$; n= 850), se asociaba a una reducción en el riesgo relativo de muerte del 19,4% (IC: 6,6%-30,5%) y una reducción absoluta en el riesgo de muerte del 6,1% (p= 0,005) vs placebo. La mortalidad a los 28 días fue del 24,7% para el grupo de drotrecogin alfa versus 30,8% para el grupo placebo. Los grupos eran comparables basados en el sexo, edad, enfermedades basales, cirugía reciente, APACHE II, número de órganos disfuncionantes, origen y tipo de infección, tratamiento antibiótico apropiado, concentración de Proteína C, D-dímeros y IL-6.

3.3.2 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Dentro del tratamiento no antibiótico de la neumonía comunitaria, se han estudiado dos tipos de medidas: la ventilación no invasiva y las medidas de tratamiento de la hipoxemia en los pacientes sometidos a ventilación mecánica convencional.

3.3.2.1 Ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva ha sido una medida terapéutica muy extendida en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo en la última década, con el objetivo de intentar evitar la morbilidad que provoca el hecho de la intubación orotraqueal y la

ventilación mecánica convencional. Existen sólidas evidencias que apoyan la utilización de la ventilación mecánica no invasiva. Aunque ya había sido utilizada con eficacia probada en los síndromes de hipoventilación crónica (293); es en 1995 cuando se publica la primera serie en pacientes agudos. Brochard y col. (294) en un estudio prospectivo randomizado, demuestran que en una población seleccionada de pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la ventilación mecánica no invasiva puede reducir la necesidad de intubación orotraqueal, la estancia hospitalaria y la mortalidad. En este estudio, la presencia neumonía grave como causa de descompensación era uno de los criterios de exclusión. Tanto en la serie de Brochard y col. (294) como en otras series estudiadas en la misma época (295-297), se demostraba que la adición de la VMNI en la terapia del fallo respiratorio agudo hipercápnico disminuía la necesidad de intubación orotraqueal; al igual que ocurría en los pacientes con fallo respiratorio agudo secundario a edema agudo de pulmón cuando se utilizaba CPAP con mascarilla facial (298). Wysocki y col. (299) observaron que los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda no-EPOC tenían una mala respuesta a la VMNI, a menos que presentasen hipercapnia. Comparaban dos grupos uno que recibía tratamiento médico convencional y otro que además era sometido a VMNI; con características demográficas, gravedad (SAPS) y diagnóstico de ingreso en UCI idénticos; no hubieron diferencias entre ambos grupos en el tratamiento médico realizado. La tasa de intubación, la estancia en UCI, y la mortalidad no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes con $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg, la VMNI se asociaba a una reducción en la tasa de intubación ($p = 0,02$), en la estancia en UCI ($p = 0,04$) y en la mortalidad ($p = 0,06$), por ello concluían que la VMNI no beneficia cuando se utiliza sistemáticamente en las formas de fallo respiratorio agudo no relacionado con EPOC, aunque el subgrupo de pacientes que presentan hipercapnia puede

beneficiarse de esta técnica. El problema de este estudio es que se comparaba dos grupos pequeños de pacientes (20 tratamiento convencional vs 21 con VMNI) y hay pocos casos de neumonía comunitaria grave incluidos (5 y 3 respectivamente), con un ratio alto de fracaso de la VMNI en este subgrupo de pacientes (todos los pacientes con neumonía comunitaria como diagnóstico de ingreso que fueron sometidos a VMNI requirieron intubación). Antonelli y col. (300) compararon la utilización de VMNI vs intubación orotraqueal y ventilación mecánica convencional en pacientes no-EPOC con fallo respiratorio agudo. Las características basales entre los dos grupos era similar. La mejoría en el intercambio gaseoso fue tan efectiva en un grupo como en el otro; sin embargo las complicaciones en el grupo de ventilación convencional fueron superiores a las del grupo de VMNI. Asimismo, la mortalidad fue más elevada en el grupo de intubación orotraqueal (15 de 32) que en el de VMNI (9 de 32; todos ellos habían precisado intubación y VM convencional). La incidencia de neumonía nosocomial fue del 25% en el grupo de pacientes intubados y dos pacientes murieron a consecuencia de ella. Al igual que en estudios previos, los pacientes con $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg del grupo de VMNI tuvieron una mejor evolución y una estancia más corta en UCI. El problema de estos estudios y de otros realizados con el mismo objetivo (valorar el impacto de la VMNI en la morbimortalidad) (301) es que no incluyen la neumonía comunitaria grave o lo hacen pero de una forma minoritaria (menos de 10 pacientes); no queda incluida por motivos de criterios de exclusión (neumonía grave en sí, incapacidad para expectorar, $\text{pH} < 7,20$, shock séptico, etc.). En un estudio multicéntrico publicado recientemente (302), en el que se analizaron 354 casos de insuficiencia respiratoria aguda sometidos a VMNI, la neumonía comunitaria y el SDRA como causa del fallo respiratorio agudo eran un factor independiente asociado al fallo de la VMNI (OR 3,75, 95% CI 2,25-6,24); la tasa mayor de intubación en los

pacientes sometidos a VMNI era en los subgrupos con ARDS (51%) y con neumonía (50%). Otros factores asociados independientemente al fallo de la VMNI eran la edad > 40 años, un SAPS II ≥ 35 , y una $PaO_2 : FiO_2 \leq 146$ después de 1 h de VMNI. Hasta los últimos años no se han realizado estudios dirigidos a valorar el impacto de la VMNI en la neumonía comunitaria grave. Con anterioridad se habían publicado “cases reports” (303) o series únicamente dirigidas a valorar el impacto de la utilización de CPAP en la neumonía por *P. carinii* (304-305).

Confalonieri y col. (306) llevaron a cabo un estudio prospectivo evaluando la VMNI en pacientes con neumonía comunitaria grave; comparaban un grupo en el que se utilizó VMNI asociada al tratamiento médico estándar con otro que únicamente recibió tratamiento médico estándar (28 pacientes en cada grupo). Observaron que la utilización de VMNI era bien tolerada, segura y se asociaba con una reducción significativa del requerimiento de intubación orotraqueal (12% vs 50%; $p = 0,03$) y de la estancia en UCI ($1,8 \pm 0,7$ vs $6 \pm 1,8$; $p = 0,04$). Los dos grupos requirieron las mismas cargas de enfermería y fueron similares los tiempos hasta la intubación cuando fue precisa, de estancia media hospitalaria y la mortalidad. Sin embargo, en la población EPOC, tenían una menor carga de enfermería en el grupo de VMNI y la mortalidad a los dos meses fue menor (11,1% vs 62,5%; $p = 0,05$). Es importante señalar que el estudio está realizado en tres unidades de cuidados intermedios respiratorios y que a pesar de que el APACHE II es relativamente elevado (20 ± 5 y 18 ± 5), la FiO_2 inicial requerida en el grupo de VMNI es de 0,3 con una PAS media de 133 ± 30 y una estancia media de 1,8 días, parámetros no esperados en la neumonía comunitaria definida como grave. También es importante destacar que si se excluyen los pacientes EPOC en cada grupo, probablemente las diferencias en cuanto a

intubación orotraqueal y estancia en UCI no serían significativas. Los autores atribuyen el beneficio de la técnica a que facilita el drenaje de secreciones, al igual que ocurre en el paciente postoperado; pero probablemente se debería atribuir a la ayuda que proporciona el respirador a la bomba muscular respiratoria, comentario realizado por Navalesi y Pollini en la editorial del artículo (307). Con motivo de evitar la influencia de la EPOC en el impacto de la VMNI en el pronóstico de la NCG, Jolliet y col. (308) realizaron un estudio prospectivo y observacional, analizando 24 casos de NCG en pacientes no EPOC con un APACHE II medio de ingreso de 13 ± 5 , y observaron que mejoraban la frecuencia respiratoria y la $PaO_2 : FiO_2$ inicialmente, pero la ratio de intubación fue del 66% a los $1,3 \pm 1$ días. Los pacientes que requirieron intubación y ventilación mecánica eran mayores (55 ± 15 vs 37 ± 12 años) y con una hipoxemia inicial más grave (63 ± 11 vs 80 ± 15 mm Hg). Los pacientes intubados tuvieron una estancia media mayor. A tener en cuenta que se trata de un estudio observacional y no hay grupo control para comparar las diferentes variables del estudio (309).

Aunque por los estudios revisados la VMNI es una técnica que mejora la evolución en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, sobretudo en los pacientes EPOC y con hipercapnia, se debe ser cauto en cuanto a la utilización en los pacientes con NCG. En este grupo de pacientes mejora la evolución y disminuye la estancia media y la incidencia de complicaciones (como neumonía nosocomial) en el subgrupo de pacientes EPOC o hipercápnicos y en los pacientes más jóvenes y con menor gravedad; teniendo en cuenta que la gravedad de la neumonía viene definida por la presencia de insuficiencia respiratoria grave y/o inestabilidad hemodinámica, más que por índices de gravedad, tales como el APACHE II o el SAPS. Se debe valorar su utilización de forma individual en cada caso.

3.3.2.2 Tratamiento de la hipoxemia

El mecanismo fisiopatológico de la hipoxemia grave en la NCG que precisa ventilación mecánica es la presencia de shunt intrapulmonar y alteración de la ventilación-perfusión con disminución de las unidades de ventilación-perfusión. En estos casos el espacio muerto puede superar el 60% de la ventilación alveolar (29). En algunos casos la hipoxemia puede ser refractaria a la ventilación mecánica y administración de oxígeno. Se han ensayado diferentes técnicas con mayor o menor éxito:

- a. Tratamiento postural en la neumonía unilateral. En la neumonía unilateral, la posición de “pulmón sano abajo” puede aumentar entre 10-15 mm Hg la PaO₂ por un aumento del flujo sanguíneo en las áreas bien ventiladas (310).
- b. Prostaciclina aerosolizada (PGI₂). Se ha observado que la aerosolización de bajas dosis de PGI₂ puede disminuir el shunt intrapulmonar y la hipertensión pulmonar sin cambios en el gasto cardiaco, aumentando la PaO₂ una media de 20 mm Hg, porque produce una vasodilatación local en las áreas de pulmón en las que los alveolos tienen una ratio ventilación-perfusión normal (311).
- c. Óxido nítrico. El efecto de la inhalación de una baja concentración de óxido nítrico había sido estudiado primariamente en los pacientes con SDRA (312). Produce una vasodilatación pulmonar y mejora la oxigenación arterial disminuyendo el shunt intrapulmonar. En un estudio preliminar de pacientes con neumonía grave unilateral, el óxido nítrico mostró unos resultados favorables, aumentando la PaO₂ 20 mm Hg (313).

Tanto la prostaciclina aerosolizada como el óxido nítrico precisan estudios que confirmen su efecto en la neumonía comunitaria grave en un número amplio de casos, valorando los efectos a más largo plazo y su impacto en la evolución.

3.4 TRATAMIENTO Y MORBIMORTALIDAD

El impacto en la morbilidad y en la mortalidad del tratamiento antibiótico en la neumonía comunitaria grave ha sido valorado por diferentes autores.

Por un lado, la calidad de la atención hospitalaria inicial en la neumonía comunitaria fue valorada por Meehan y col. (115). Se llevó a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó un total de 14.069 pacientes mayores de 65 años hospitalizados con neumonía comunitaria. En el se demostraba que aproximadamente la cuarta parte de pacientes hospitalizados con neumonía no recibían la primera dosis de antibiótico dentro de las primeras ocho horas tras su llegada al hospital; y que aproximadamente a un tercio del mismo grupo no se le extraía muestras para hemocultivos en las primeras 24 horas tras su llegada al hospital. Se observaba que la administración de antibióticos dentro de las primeras 8 horas y la extracción de hemocultivos las primeras 24 horas de estancia en el hospital se asociaba con un descenso en la mortalidad a los 30 días (OR 0.85; 95% IC, 0.75-0.96 y OR 0.9; 95% IC, 0.81-1.00). No se realizó el análisis por grupos de gravedad. Este impacto en la mortalidad de la calidad de la atención en la neumonía comunitaria (mediante un protocolo estandarizado) ya había sido comprobado en un estudio previo realizado en un único hospital (314).

También ha sido valorado el impacto que tienen en la morbimortalidad los diferentes regímenes antibióticos en la neumonía comunitaria. Stahl y col. (315) examinaron el impacto de la elección del antibiótico inicial en la estancia hospitalaria. Objetivaron que los pacientes (de un total de 76 casos analizados) que recibían macrólidos en las primeras 24 horas de ingreso por neumonía comunitaria tenían una estancia clínica menor (la mitad 2.8 vs 5.3 días; $p = 0.01$) que los pacientes en los que no se incluía este grupo de antibióticos. Es importante destacar que en este estudio no se incluían pacientes que ingresaban en UCI

y además, en el grupo que había recibido macrólidos existía un menor número de pacientes que provenían de centros de larga estancia que en el resto. El grupo de Gleason y Meehan (316) revisaron la base de datos multicéntrica de neumonía comunitaria (Medicare Quality Indicator System) en pacientes de más de 65 años. Se analizaron 13.000 casos, comparándose el impacto en la mortalidad a los 30 días de diferentes pautas antibióticas iniciales. El grupo de referencia fue el de pacientes tratados con una cefalosporina de tercera generación no-antipseudomónica. Se observó una mortalidad menor en los grupos que habían recibido una cefalosporina de segunda generación con un macrolido (OR 0.71; IC 95%, 0.52-0.96), una cefalosporina de tercera generación no antipseudomónica más un macrólido (OR 0.74; IC 95%, 0.60-0.92) o una fluoroquinolona sola (OR 0.64; IC 95%, 0.43-0.94). Sin embargo, la asociación de un betalactámico / inhibidor de betalactamasas más un macrólido (OR 1.77; IC 95%, 1.28-2.46) y un aminoglucósido asociado a otro antibiótico (OR 1.21; IC 95%, 1.02-1.43) se asociaban a un aumento de mortalidad a los 30 días. En este estudio se incluyeron pacientes con riesgo de clase V (n = 3135) pero solo en un 20.8% se había empleado una de las cinco pautas con impacto significativo en la mortalidad (1.8% para betalactámico/inhibidor de betalactamasas más un macrólido). Houck y col. (317) examinaron también el impacto de las diferentes pautas antibióticas iniciales en la mortalidad en los primeros 30 días tras el ingreso en el hospital en pacientes de > 65 años por neumonía comunitaria. Se compararon de forma retrospectiva entre diferentes años (1993, 1995 y 1997). Concluían que la inclusión de un macrólido o una fluoroquinolona en el tratamiento antibiótico inicial de la neumonía comunitaria grave estaba asociado con una supervivencia superior, pero esto variaba en los años analizados. En una revisión de 225 casos de neumonía neumocócica bacteriémica realizada por Waterer y col. (244) se halló que la monoterapia se asociaba con una mayor mortalidad comparada

con la utilización de terapia combinada (OR 3.0; IC 95%, 1.2-7.6). Todos los casos de muerte se dieron en pacientes con un Pneumonia Severity Index superior a 90, y la mortalidad en este grupo (PSI clase IV-V) aumentaba 5 veces si se trataba con un solo antibiótico, comparada con la del subgrupo de terapia combinada.

Hay varios mecanismos que pueden explicar el beneficio de la asociación de un segundo antibiótico. La sinergia o un efecto aditivo sería uno de ellos, sobre todo en los pacientes más graves y en el paciente inmunodeprimido. Además, la modulación de la respuesta inmune en la infección por neumococo puede ser importante. Los betalactámicos, comparados con otras clases de antibióticos, producen una mayor liberación de endotoxinas y una producción de citoquinas, incluido TNF- α . Los macrólidos, sin embargo, poseen propiedades inmunomoduladoras, y esto puede ser beneficioso, sobretodo en casos de sepsis grave; además disminuyen la adherencia y lesión de las células epiteliales respiratorias por el neumococo. Otro mecanismo sería la actividad de las diferentes clases de antibióticos en el caso de que se trate de infecciones mixtas (por ejemplo neumococo y bacterias “atípicas”).

Es importante destacar que todos estos estudios son retrospectivos y que únicamente incluyen una pequeña proporción de enfermos con neumonía comunitaria grave, requiriéndose estudios prospectivos, diseñados con objetivos bien definidos y en pacientes graves.

HIPOTESIS

La hipótesis fue que la utilización de técnicas de diagnóstico microbiológico va a tener un impacto en la evolución clínica de la neumonía comunitaria grave.

INDICE

INDICE	9
INTRODUCCIÓN	16
MOTIVACIONES GENERALES	17
MOTIVACIONES PERSONALES	19
FUNDAMENTOS DE LA TESIS: NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE	22
1. EPIDEMIOLOGIA DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE	22
1.1 Introducción	22
1.2 Concepto de neumonía comunitaria grave	22
1.2.1 Definiciones	22
1.2.2 Parámetros de gravedad. Criterios de ingreso en UCI	23
1.3 Incidencia	32
1.4 Factores de riesgo	33
1.4.1 Edad e inmunidad	34
1.4.2 Presencia de comorbilidades	35
1.5 Mortalidad	37
1.6 Factores pronóstico	38
1.6.1 Efecto de la edad	40

1.6.2	Efecto de la enfermedad de base	43
1.6.3	Neumonía comunitaria grave y EPOC	45
1.6.4	Neumonía comunitaria grave e inmunodepresión	47
1.6.5	Parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio	51
1.6.6	Parámetros evolutivos	52
1.6.6.1	Bacteriemia	52
1.6.6.2	Shock séptico	53
1.6.6.3	Insuficiencia respiratoria	54
1.6.6.4	Evolución radiológica	55
1.6.6.5	Otras complicaciones	56
1.6.6.6	Complicaciones no ligadas a la neumonía	56
1.6.6.7	Diagnóstico etiológico	57
1.6.6.8	Tratamiento inicial	57
1.6.7	Otros	58
1.7	Conclusiones	59
2.	DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE	59
2.1	Introducción	59
2.2	Microorganismos patógenos	61
2.2.1	Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	62
2.2.2	Neumonía por <i>Legionella pneumophila</i>	64
2.2.3	Neumonía por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y <i>Chlamydia pneumoniae</i>	67

2.2.4	Neumonía por enterobacterias	67
2.2.5	Neumonía por <i>Staphylococcus aureus</i>	68
2.2.6	Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69
2.2.7	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	70
2.2.8	Neumonías víricas	71
2.2.9	Otras neumonías fúngicas	74
2.2.10	Neumonía y Tuberculosis	74
2.2.11	Neumonía aspirativa. Infección pleuropulmonar anaeróbica	75
2.2.12	Otras causas	76
2.3	Técnicas diagnósticas clásicas	77
2.4	Nuevas técnicas diagnósticas	84
2.4.1	Antígenos bacterianos	84
2.4.2	Reacción en cadena de la polimerasa. PCR	86
2.5	Diagnóstico microbiológico y morbimortalidad	88
2.6	Conclusiones	91
3.	TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE	92
3.1	Introducción	92
3.2	Tratamiento antibiótico	92
3.2.1	Grupos de antibióticos. Elección del antibiótico	92
3.2.2	Tratamiento antibiótico empírico	94
3.2.3	Tratamiento dirigido	97
3.2.4	Farmacocinética y farmacodinámica del antibiótico en la infección	

respiratoria	97
3.2.5 Parámetros marcadores de resolución clínica	101
3.2.6 Neumonía de mala resolución clínica	102
3.3 Tratamiento no antimicrobiano	106
3.3.1 Terapia inmunomoduladora	107
3.3.1.1 Inmunosupresión	108
3.3.1.2 Inmunoestimulación	109
3.3.2 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria	112
3.3.2.1 Ventilación mecánica no invasiva	112
3.3.2.2 Tratamiento de la hipoxemia	117
3.4 Tratamiento y morbimortalidad	118
HIPÓTESIS	121
OBJETIVOS	123
MATERIAL Y METODOS	125
1. Tipo de estudio	126
2. Criterios de inclusión	127
3. Criterios de exclusión	128
4. Protocolo clínico	129
5. Definiciones	132

6. Indicación de ventilación mecánica. Protocolo de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda	136
7. Diagnóstico microbiológico	138
8. Tratamiento antibiótico	140
9. Registro de mortalidad y sus causas	141
10. Estudio estadístico	142
RESULTADOS	143
1. Población estudiada	144
1.1. Edad	144
1.2. Sexo	144
1.3. Antecedentes patológicos	145
1.4. Incidencia de ventilación mecánica	145
2. Diagnóstico microbiológico	148
2.1. Microorganismos responsables	148
2.1.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	148
2.1.2. <i>Legionella pneumophila</i>	150
2.1.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	150
2.1.4. <i>Pseumonas aeruginosa</i>	151
2.1.5. <i>Pneumocystis carinii</i>	151
2.1.6. <i>Staphylococcus aureus</i>	151
2.1.7. Bacterias atípicas	152

2.1.8. Otros patógenos responsables	152
2.2. Técnicas de diagnóstico microbiológico	152
2.3. Rendimiento de las técnicas diagnósticas	154
3. Tratamiento	156
3.1. Tratamiento antibiótico previo al ingreso	156
3.2. Descripción del tratamiento antibiótico inicial realizado	157
3.3. Adaptación a las guías de la ATS y la IDSA	157
4. Impacto del estudio microbiológico en el tratamiento y en la evolución	159
5. Evolución	162
5.1. Complicaciones	162
5.1.1. Sobreinfecciones	162
5.1.2. Shock	162
5.2. Mortalidad	163
5.2.1. Mortalidad global	163
5.2.2. Edad y mortalidad	163
5.2.3. Etiología y mortalidad	164
5.3. Estancia media	165
DISCUSIÓN	166
1. Epidemiología	167
1.1. Edad	167
1.2. Comorbilidades	169

2. Soporte ventilatorio. VMNI en la neumonía comunitaria grave	172
3. Diagnóstico microbiológico	176
3.1. Rendimiento e impacto del estudio microbiológico en la neumonía comunitaria grave	176
3.2. Microorganismos aislados	183
4. Tratamiento	189
CONCLUSIONES	195
ABREVIATURAS	199
BIBLIOGRAFÍA	202

MATERIAL Y METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio prospectivo realizado durante siete años, entre el 1 de enero de 1993 y el 1 de enero de 2000, en dos Unidades de Cuidados Intensivos españolas. Se registraron prospectivamente en una base de datos unas variables seleccionadas previamente, de todos los pacientes ingresados consecutivamente con el diagnóstico de Neumonía Comunitaria Grave, con unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes de más de 18 años, con el diagnóstico de Neumonía Comunitaria Grave; ingresados de forma consecutiva en la UCI de la Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell y en la UCI del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. Los pacientes se ingresaban en UCI porque eran posibles candidatos a ventilación mecánica o porque se juzgaba que se hallaban en una condición inestable que requería tratamiento médico intensivo o cuidados de enfermería.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron:

- la enfermedad fatal a corto plazo: aquellos casos de enfermedad crónica grave o mala calidad de vida previa en que la neumonía formaba parte de un proceso terminal; no considerándose en este caso tributario de ingreso en UCI.
- casos con evidencia clínica sugestiva de neumonía por virus de varicella/zoster o neumonía causada por virus respiratorios.
- pacientes receptores de transplante.
- pacientes con neutropenia secundaria a tratamiento quimioterápico o enfermedad hematológica maligna.
- neumonía por aspiración.

4. PROTOCOLO CLÍNICO.

Tras el diagnóstico de neumonía comunitaria grave, se realizaba la extracción de muestras para diagnóstico microbiológico y se iniciaba inmediatamente tratamiento antibiótico empírico.

Las siguientes variables se recogían al ingreso utilizando métodos estandarizados:

- Fecha de ingreso en el servicio de cuidados intensivos y fecha de alta del mismo.
- Edad
- Sexo
- Valoración de gravedad por el método APACHE II máximo durante las primeras 24 horas.
- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol y adicción a drogas por vía parenteral.
- Enfermedades previas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía, hepatopatía, insuficiencia renal crónica, enfermedad neuromuscular, inmunodeficiencia, diabetes mellitus, obesidad.
- Trastorno del nivel de conciencia al ingreso.
- Antecedente de episodio de aspiración.
- Necesidad de ventilación mecánica.
- Estado de shock.
- Tratamiento antibiótico previo.
- Tratamiento empírico inicial.
- Características de la radiografía de tórax al ingreso: infiltrado neumónico lobar, unilateral, bilateral, existencia de derrame pleural.

- Datos analíticos de laboratorio.

Diariamente se realizaba determinación de gasometría arterial, así como una radiografía de tórax. Se registraban los tratamientos requeridos (drogas vasoactivas, técnicas de depuración extrarrenal).

Durante su estancia en el servicio de medicina intensiva, la información recogida era:

- Complicaciones: bacteriemia, empeoramiento del infiltrado radiológico, necesidad de intubación orotraqueal, empiema, insuficiencia renal aguda, shock (o requerimiento de drogas vasoactivas), fallo multiorgánico, desarrollo de complicaciones infecciosas (neumonía asociada a ventilación mecánica, infección por catéter venoso central).
- Resultados de microbiología: realización o no de las diferentes técnicas diagnósticas empleadas (hemocultivo, cultivo de esputo, aspirado traqueal, cepillado bronquial protegido, lavado broncoalveolar, líquido pleural, serologías bacterianas y víricas, antígenos urinarios de legionella o neumococo); se registraban los microorganismos aislados, así como su cuantificación en el caso de que se realizase.
- Cambios de antibióticos realizados, y si estos se hacían por los resultados de las pruebas microbiológicas, con objeto de: disminuir espectro, aumentarlo, por resistencia al antibiótico inicial o por efectos secundarios.
- Requerimiento de ventilación mecánica: ventilación mecánica convencional o ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Se apuntaban los días de ventilación mecánica.

Al alta del servicio de medicina intensiva, los datos registrados eran:

7. Días de estancia en el servicio.
8. Supervivencia o éxitus (relacionado o no con la neumonía).

9. En caso de éxitus, se analizaba la causa que lo provocaba (shock refractario, insuficiencia respiratoria aguda refractaria, fallo multiorgánico).

5. DEFINICIONES.

Neumonía comunitaria

Infección aguda del tracto respiratorio inferior, caracterizada por:

- infiltrado pulmonar agudo evidente en la radiografía de tórax y compatible con neumonía,
- examen clínico compatible, y
- adquisición extrahospitalaria de la infección, esto es: no adquirida en el hospital, ni en un centro de larga estancia, ni en un centro de asistencia de la tercera edad.

Neumonía comunitaria grave

Comprende aquellos pacientes que por su neumonía comunitaria requieren soporte ventilatorio o hemodinámico o; requieren cuidados de soporte o de enfermería especiales por riesgo de complicaciones.

Hábitos tóxicos

Se consideraba al paciente fumador si este había fumado más de 20 cigarrillos/día en los últimos 10 años. El alcoholismo se definía por el consumo de más de 80 gramos de alcohol al día en los últimos 10 años.

Inmunosupresión

Inmunodeficiencia primaria o secundaria a radioterapia, drogas citotóxicas o tratamiento con esteroides o SIDA. La serología de HIV se realizaba, previo consentimiento informado, en los pacientes que se objetivaba en la analítica menos de 1000 linfocitos/mm³.

EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se diagnosticaba combinando los criterios clínicos con la existencia de un patrón ventilatorio obstructivo en las pruebas funcionales respiratorias realizadas previamente al ingreso, o durante el mismo; según los criterios de la American Lung Association (318).

Hepatopatía

Se consideraba al paciente hepatópata si, previamente al ingreso por el episodio neumónico, había sido diagnosticado de cirrosis hepática.

Cardiopatía

Insuficiencia cardíaca congestiva que precisa tratamiento vasodilatador, inotrópico o diurético para realizar su vida habitual.

Insuficiencia renal crónica

Se consideraba insuficiencia renal crónica en el paciente que tenía el antecedente de hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica.

Obesidad

Índice de masa corporal grado III (319).

Diabetes mellitus

Diagnóstico previo al ingreso de diabetes mellitus, con cifras elevadas de glucosa que requería tratamiento con hipoglucemiantes orales o con insulina.

Neumonía aspirativa

Confirmación o sospecha de episodio de aspiración de contenido gástrico previo a la aparición de la fiebre y el infiltrado en la radiografía de tórax.

Insuficiencia respiratoria aguda

Alteración gasométrica con una PaO₂ inferior a 60 mm Hg o PACO₂ superior a 50 mm Hg respirando aire ambiente o cuando el índice PaO₂/FiO₂ era inferior a 250 (320-321).

Shock

Siguiendo los criterios de Bone y col. (322), que incluyen la presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o la necesidad de fármacos vasopresores durante más de 4 horas.

Insuficiencia renal aguda

El diagnóstico de fracaso renal se efectuó cuando existía un aumento de la concentración de creatinina sérica superior a 2 mg/dl en los sujetos con función renal previa normal (o elevación de 2 mg/dl sobre las cifras previas iniciales en los pacientes con función renal alterada); o menos de 20 ml/h o menos de 40 ml/4h, después de descartar otras causas (323).

Enfermedad fatal a corto plazo

Aquellos casos de enfermedad crónica grave o mala calidad de vida previa en que la neumonía formaba parte de un proceso terminal; siguiendo los criterios de McCabe y Jackson, (fallecimiento probable durante su estancia en el hospital) (68).

Extensión radiográfica

Infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax que aumenta $\geq 50\%$ en 48 horas, a pesar del tratamiento. No se incluyó en esta categoría la aparición de atelectasias, derrame pleural o edema pulmonar cardiogénico (14).

SDRA

Según los criterios de Murray y col. (324). Se tenía en cuenta la presencia de consolidación alveolar en la Radiografía de tórax, el grado de hipoxemia, el nivel de PEEP y el grado de compliancia pulmonar.

CID

Existencia de disminución de las cifras de plaquetas por debajo de $50.000/\text{mm}^3$, alargamiento de los tiempos de coagulación, aumento de PDF o dímeros D y disminución de la concentración de fibrinógeno (22).

Fracaso multiorgánico

Fracaso de tres o más órganos (323), secundario a neumonía; en el contexto de un SIRS como consecuencia de la respuesta inflamatoria del huésped.

6. INDICACIÓN DE VENTILACIÓN MECÁNICA. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.

El tratamiento médico empleado fue similar en todos los pacientes: tratamiento antibiótico empírico, oxigenoterapia, broncodilatadores, fisioterapia respiratoria y corticoides sistémicos (a criterio del médico responsable del paciente).

La administración de oxígeno se ajustó según la saturación de oxígeno por oximetría, para conseguir que ésta fuera superior al 90%. Si el paciente presentaba signos de insuficiencia respiratoria aguda que requería ventilación mecánica, se iniciaba ventilación mecánica no invasiva, antes de considerar la intubación orotraqueal. Se indicaba la ventilación mecánica no invasiva si:

- Distress respiratorio agudo, con disnea grave en reposo, con utilización de musculatura accesoria y frecuencia respiratoria aguda > 35 por minuto
- $SaO_2 < 90\%$ con $O_2 \geq 50\%$; o, $PaO_2/FiO_2 < 300$.
- Hipercapnia ($PaCO_2 > 55$ mm Hg) con acidosis respiratoria ($pH < 7,33$).

Se consideraba contraindicación para Ventilación mecánica no invasiva:

- Necesidad de intubación inmediata por paro cardiorrespiratorio o paro respiratorio.
- Inestabilidad hemodinámica (requerimiento de dopamina > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).
- Arritmias graves: taquicardia ventricular no sostenida o taquicardia ventricular con pulso, o arritmias supraventriculares con repercusión hemodinámica.
- Falta de colaboración por parte del paciente.
- Disminución del nivel de conciencia no debido a hipercapnia.

- Alteraciones faciales, orales, cirugía esofágica o gástrica.

El protocolo de ventilación mecánica que se siguió fue: 1) Inicio con presión soporte de 5-10 cm H₂O; buscando la adaptación facial y sincronía con la ventilación mecánica. 2) Aumento progresivo de la presión soporte hasta obtener un volumen corriente expirado superior a 6 ml/Kg y una frecuencia respiratoria inferior a 30 por minuto, el cese de la utilización de la musculatura accesoria y el confort del paciente. 3) El nivel de CPAP, se iniciaba a 2 cm H₂O y se ajustaba hasta un máximo de 10 cm H₂O para mejorar la oxigenación, si era necesario. Los parámetros ventilatorios se ajustaban en base a la pulsioximetría continua, la frecuencia respiratoria, la presencia de fugas de aire alrededor de la mascarilla, los volúmenes corrientes y los gases arteriales. Todos los pacientes se hallaban bajo monitorización electrocardiográfica y de pulsioximetría continuas.

Utilizamos cuatro tipos de ventiladores: Puritan Bennett 7200 (Puritan Bennett Co., Overland Park, KS), Servo 900C (Siemens Elema, Uppsala, Sweden), EVITA 2 (Dragger, Germany) y EVITA 4 (Dragger, Germany).

Los criterios de intubación fueron los empleados por Brochard y col. (294), presencia de un criterio mayor o persistencia de dos o más criterios menores, tras al menos una hora de tratamiento. Los criterios mayores incluyen paro respiratorio, disminución del nivel de conciencia con pausas respiratorias, inestabilidad hemodinámica severa (frecuencia cardíaca < 50 latidos/minuto con disminución del nivel de conciencia, y/o presión arterial sistólica < 70 mm Hg), y agitación psicomotriz que imposibilite el cuidado de enfermería y precise sedación. Los criterios menores son: frecuencia respiratoria > 35/minuto o mayor que al ingreso, PaO₂/FiO₂ < 150, aumento de la PaCO₂ >20% respecto a la determinación de gasometría arterial previa, y el deterioro del nivel de encefalopatía atribuible al fracaso respiratorio.

7. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.

En los pacientes incluidos en el estudio, se extrajo muestra para la realización de hemocultivos y para la primera determinación de serología. La determinación de la segunda serología se realizó en la mayoría de los pacientes. La serología realizada determinaba los anticuerpos de virus influenza A y B, virus parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincitial, *Chlamydia* sp., *Coxiella burnetii*, y *Mycoplasma pneumoniae*. La determinación de serogrupos de *Legionella pneumophila* se realizaba mediante fluorescencia indirecta. El test de ELISA en orina (Binax *Legionella* Urinary Antigen Test) se utilizaba para la identificación de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en los pacientes con cultivos negativos. En los pacientes que requirieron ventilación mecánica convencional de entrada se realizó broncoscopia y cultivo cuantitativo de cepillado bronquial protegido; en los pacientes inmunodeprimidos se realizó cultivo cuantitativo de lavado broncoalveolar. Si el paciente presentaba derrame pleural, se realizaba cultivo del mismo. La identificación del microorganismo responsable y su susceptibilidad se realizó con los métodos estándar.

Se consideraba que un microorganismo era el agente etiológico de la neumonía (28) si se obtenía su aislamiento en el hemocultivo, el cultivo del derrame pleural, el cultivo del cepillado bronquial protegido (más de 1.000 ufc/ml) o del lavado broncoalveolar (más de 10.000 ufc/ml). El aislamiento en cualquier muestra de *Pneumocystis carinii*, *Legionella pneumophila* o *Mycobacterium tuberculosis* era considerado también como diagnóstico definitivo. El aislamiento de cualquier otro microorganismo en esputo o aspirado traqueal simple (obtenido dentro de la primera hora tras la intubación) se consideraba como

diagnóstico probable. Se consideraba que la muestra se hallaba contaminada si se visualizaban < 25 PMN y > 10 células escamosas, en el caso de esputo; y < 25 PMN y > 5 células escamosas en el caso del aspirado traqueal. La serología se consideraba como diagnóstico definitivo cuando la segunda determinación rebelaba un título cuatro veces superior al del ingreso.

8. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

Se registraba:

Tratamiento antibiótico previo: tratamiento que había recibido el paciente dentro del mes previo al ingreso.

Tratamiento antibiótico inicial: tratamiento antibiótico instaurado al ingreso en la unidad de cuidados intensivos, tras el diagnóstico de neumonía. La elección del tratamiento se realizaba de acuerdo con las guías locales.

Nuevo tratamiento antibiótico: Era el antibiótico que sustituía al inicial con motivo del mismo proceso neumónico, cuyo cambio venía indicado por diversas causas:

- Guiado por los resultados de microbiología, por:
 - Resistencia del microorganismo aislado al tratamiento inicial
 - Disminuir el espectro
 - Aumentar el espectro
 - Cobertura antibiótica con terapia combinada por aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.
- No guiado por los resultados de microbiología, por:
 - Mala evolución clínica
 - Efectos secundarios

Se consideraba que el tratamiento antibiótico inicial era apropiado si el microorganismo aislado en los estudios microbiológicos era sensible “in vitro” al menos a uno de los antibióticos instaurados (o se suponía su sensibilidad en el caso de *P. carinii* o *L. pneumophila*).

9. REGISTRO DE MORTALIDAD Y SUS CAUSAS.

Se evaluó la mortalidad en el grupo global. Se valoró si esta fue debida primariamente a la neumonía o fue secundaria a otras causas (enfermedades previas o complicaciones no relacionadas con la neumonía). Se determinaron las causas que llevaron finalmente a la muerte: shock refractario, SDRA, síndrome de disfunción multiorgánica, u otras causas.

Se estudió si la mortalidad se relacionaba con variables epidemiológicas, clínicas, de laboratorio o radiológicas, diagnóstico microbiológico, ventilación mecánica o complicaciones relacionadas con la neumonía.

10. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó el estudio descriptivo.

Las medias se compararon utilizando el test de Mann-Whitney.

Las proporciones se comparaban utilizando Chi-cuadrado y en caso necesario la corrección de Yates o el método exacto de Fisher. En las proporciones, el cálculo de los intervalos de confianza se obtenía asumiendo una distribución binomial.

Todos los intervalos de confianza estimados eran del 95%.

Una $p < 0,05$ se consideraba estadísticamente significativa.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Evaluar la utilización de los métodos de diagnóstico en la neumonía comunitaria grave, en la práctica clínica.
2. Determinar si la realización del diagnóstico microbiológico posee impacto en el pronóstico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la epidemiología de la neumonía comunitaria grave. Describir la presencia de enfermedades crónicas de base y la distribución por edades; así como su influencia en la mortalidad.
2. Evaluar la necesidad de soporte ventilatorio artificial.
3. Identificar los agentes etiológicos responsables de la infección; su distribución dependiendo de la necesidad de intubación.
4. Analizar el tratamiento antibiótico realizado; el grado de acuerdo o desacuerdo con las guías de la ATS y de la IDSA.
5. Describir las complicaciones acontecidas.
6. Conocer la mortalidad, su relación con la edad y la etiología de la infección.

RESULTADOS

1. POBLACIÓN ESTUDIADA

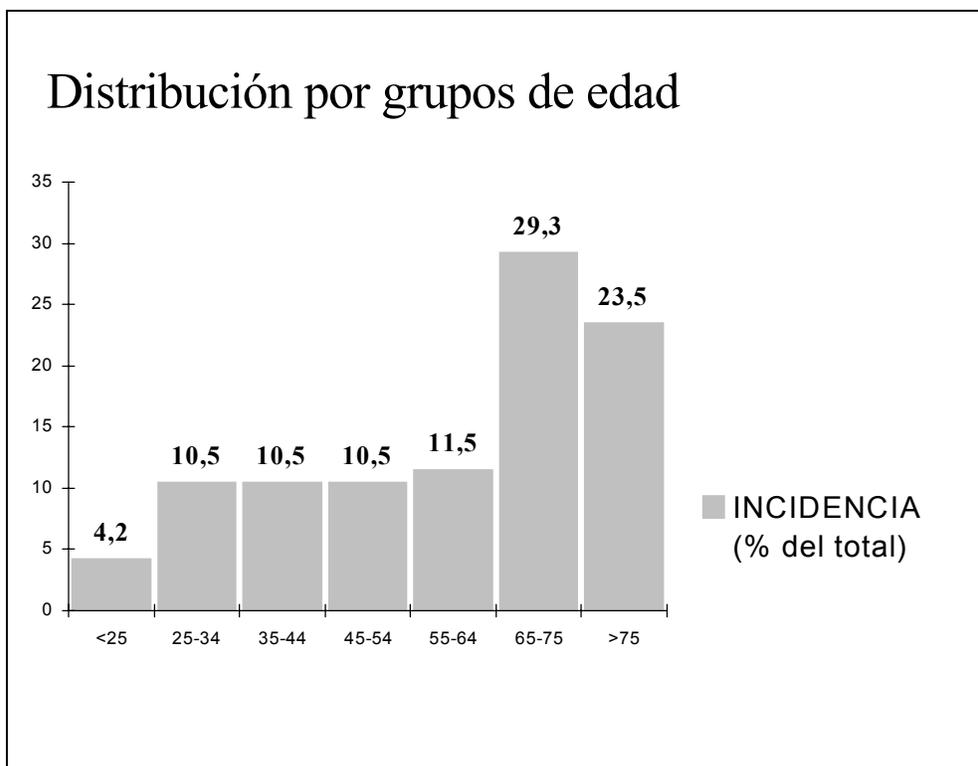
El estudio se realizó en siete años consecutivos (del 1 de enero de 1993 al 1 de enero del 2000). Se recogieron 210 casos de neumonía comunitaria grave. De los 210 casos reclutados, se excluyeron seis neumonías comunitarias por virus varicella/zoster.

1.1. Edad

La edad media del grupo estudiado fue $61,1 \pm 17,9$ años. La mediana fue de 60 años. El rango de edad osciló entre 19 y 88 años (el 53% de los pacientes de más de 65 años).

La figura 6 muestra la distribución de edad por grupos.

Figura 6. Distribución por grupos de edad.



1.2. Sexo

Fueron 164 hombres (80,3%) y 40 mujeres (19,6%).

1.3. Antecedentes patológicos

Las características del grupos en cuanto a hábitos tóxicos previos y antecedentes patológicos, se detallan en la tabla 10.

Tabla 10. Características de base de los pacientes (hábitos tóxicos, antecedentes patológicos).

Característica	N	(%)
Antibiótico previo	131	(64,2%)
EPOC	85	(41,6%)
Inmunosupresión	54	(26,5%)
Cardiopatía	25	(12,2%)
Corticoides	24	(11,7%)
Alcohol	23	(11,3%)
Infección HIV	17	(8,3%)
Diabetes	15	(7,3%)
Enfermedad maligna	11	(5,4%)
ADVP	8	(4,0%)
Aspiración	1	(0,5%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

El antecedente más frecuentemente hallado entre el grupo de pacientes estudiados fue la EPOC (41,6%). Del total de casos analizados, en 17 (8,3%) se halló infección por HIV, y de estos en 11 pacientes, no se conocía este antecedente al ingreso en la unidad.

El 64,2% había recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso hospitalario.

1.4. Incidencia de ventilación mecánica

Del total del grupo estudiado, 106 pacientes requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica convencional; 81 pacientes se mantuvieron con ventilación mecánica no invasiva, y; en 17 casos no se precisó soporte ventilatorio.

La tabla 11 muestra la distribución del grupo de estudio según el requerimiento de ventilación mecánica, así como las características de edad y sexo en cada subgrupo.

Tabla 11. Requerimiento de ventilación mecánica. Edad y sexo.

Características demográficas	IOT N = 106	noIOT N = 98	p
Sexo (masculino)	86 (81,1%)	78 (79,6%)	NS
Edad en años: mediana	63	58	NS
(rango)	(22-88)	(19-86)	

IOT: pacientes que requirieron intubación y ventilación mecánica convencional.

noIOT: pacientes que no requirieron intubación; incluye ventilación mecánica no invasiva y no ventilación mecánica.

No existían diferencias significativas en cuanto a edad y sexo entre los dos subgrupos (pacientes intubados y pacientes no intubados). Tampoco se objetivaron diferencias en cuanto a los antecedentes previos (hábitos tóxicos y antecedentes patológicos) entre ambos subgrupos (tabla 12).

Tabla 12. Requerimiento de ventilación mecánica. Hábitos tóxicos y antecedentes patológicos.

Características	IOT N = 106	noIOT N = 98	p
Alcohol	11 (10,3%)	12 (12,2%)	NS
ADVP	5 (4,7%)	3 (3,0%)	NS
Enfermedad maligna	8 (7,5%)	3 (3,0%)	NS
Inmunosupresión	32 (30,2%)	22 (22,4%)	NS
Infección HIV	9 (8,4%)	8 (8,1%)	NS
Antibiótico previo	44 (41,5%)	29 (29,6%)	NS
EPOC	47 (44,3%)	38 (38,8%)	NS
Cardiopatía	14 (13,2%)	11 (11,2%)	NS
Diabetes	8 (7,5%)	7 (7,1%)	NS
Corticoides	14 (13,2%)	10 (10,2%)	NS
Aspiración	1 (0,9%)	0	NS

2. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

Se obtuvo el diagnóstico microbiológico en 117 casos (57,3%).

2.1. Microorganismos responsables.

Los microorganismos más frecuentemente aislados como responsables de la neumonía comunitaria grave fueron *Streptococcus pneumoniae* (41 casos) y *Legionella pneumophila* (23 casos). En más de la mitad de los casos (54,7%) en los que se obtuvo el diagnóstico microbiológico, uno de estos dos eran los microorganismos responsables. *Haemophilus influenzae* (11 casos) y *Pneumocystis carinii* (10 casos) fueron los siguientes microorganismos responsables de neumonía por orden de frecuencia. *Pseudomonas aeruginosa* únicamente se documentó en 8 casos (3,9%). Hubieron 4 casos de etiología polimicrobiana: dos pacientes presentaron neumonía por neumococo asociado con a otro microorganismo (en uno a *Moraxella catarrhalis* y en otro a *H. influenzae*) y dos por *S. aureus* (en uno asociado a *P. carinii* y en otro a *Peptostreptococcus sp*). La tabla 13 muestra los microorganismos responsables de neumonía en el grupo estudiado.

2.1.1 *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae fue el microorganismo más frecuentemente aislado como responsable de los casos analizados. Se demostró en 41 episodios de neumonía comunitaria, esto es en el 35% del total de los casos en los que se alcanzó el diagnóstico microbiológico y en el 20,1% del total del grupo. Veintidós casos acontecieron en la población mayor de 65 años. La mortalidad del grupo de neumonías neumocócicas no mostró diferencias significativas respecto a la mortalidad global (17% vs 23,5%, NS).

Entre los episodios de neumonía neumocócica, 27 cursaron con bacteriemia (65,8%).

Tabla 13. Microorganismos causantes de neumonía comunitaria grave.

MICROORGANISMOS	NUMERO (%) N=204	MORTALIDAD	OR (IC 95%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	41 (20,1%)	7 (17%)	NS
<i>Legionella pneumophila</i>	23 (11,2%)	5 (21,7%)	NS
<i>Haemophilus influenzae</i>	11 (5,3%)	3 (27,2%)	NS
<i>Pneumocystis carinii</i>	10 (4,9%)	4 (40%)	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (3,9%)	7 (87,5%)	P < 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (2,4%)	2 (40%)	NS
<i>Escherichia coli</i>	2 (0,9%)	1 (50%)	NS
Flora mixta anaerobia	2 (0,9%)		NS
<i>Nocardia asteroides</i>	2 (0,9%)	1 (50%)	NS
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (0,9%)	1 (50%)	NS
<i>Mycoplasma sp.</i>	2 (0,9%)		NS
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,5%)	1 (100%)	NS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,5%)		NS
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,5%)		NS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0,5%)		NS
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (0,5%)		NS
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (0,5%)		NS
Virus Epstein-Barr	1 (0,5%)		NS
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1 (0,5%)		NS
Cocos Gram positivos	1 (0,5%)		NS
Causa desconocida	87 (42,6%)	17 (34,7%)	NS

En cuatro casos se obtuvo crecimiento de *Streptococcus pneumoniae* en el líquido pleural (dos de ellos con hemocultivos positivos). Se diagnosticó la etiología por antígeno en orina positivo en dos casos. En el resto de los casos (10 episodios) se obtuvo el diagnóstico por cultivo en muestras respiratorias.

2.1.2 Legionella pneumophila

Legionella pneumophila fue el segundo microorganismo responsable de neumonía comunitaria grave por orden de frecuencia (23 episodios). Su incidencia fue significativamente superior en el grupo de pacientes intubados que en el de los no intubados; 15,1% (16/106) vs 7,1% (7/98) ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre la neumonía por *Legionella* (21,7%) y el grupo global (23,5%).

El diagnóstico de neumonía por *Legionella* se realizó por aislamiento en cultivo de muestras respiratorias en 8 casos y por detección de su antígeno urinario en 10 casos (se detectaron además dos antígenos urinarios de *Legionella* en dos casos diagnosticados por cultivo en muestras respiratorias). En cinco episodios el diagnóstico etiológico se obtuvo de forma retrospectiva por serología.

2.1.3 Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae fue el patógeno responsable en 11 casos de neumonía comunitaria grave (5,3%; tercer microorganismo por orden de frecuencia). Ocho episodios acontecieron en pacientes de > 65 años. El diagnóstico se realizó por hemocultivo en 5 y por aislamiento en muestras respiratorias en el resto. Tres de los pacientes fallecieron.

2.1.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Aunque *Pseudomonas aeruginosa* únicamente se aisló en 8 casos de neumonía, siete pacientes fallecieron a consecuencia de ella (87,5%). Ninguno de los pacientes con neumonía por *Pseudomonas* sp. presentaba como antecedente neutropenia ni enfermedad estructural pulmonar (bronquiectasias). Cuatro eran mayores de 65 años y cuatro pacientes tenían EPOC como antecedente.

Su incidencia fue mayor en el grupo de pacientes intubados (7 casos; 6,6%) que en el grupo de los no intubados (1 caso; 1,0%), y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La mortalidad en este subgrupo fue superior a la de los otros subgrupos y de la población global ($p < 0,05$).

2.1.5 *Pneumocystis carinii*

Pneumocystis carinii se aisló en 10 episodios; fue el cuarto microorganismo por orden de frecuencia documentado como responsable de neumonía comunitaria grave. En tres casos se requirió ventilación mecánica.

El diagnóstico se realizó mediante tinción de Grocott en BAL (6 casos) o esputo (4 casos).

Cuatro pacientes afectados de neumonía por *Pneumocystis carinii* fallecieron.

2.1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus se aisló en 5 episodios. En dos casos de neumonía estafilocócica se requirió ventilación mecánica y fueron finalmente éxitus. El diagnóstico se realizó por aislamiento en hemocultivo en dos casos, en cultivo en derrame pleural en uno y en cultivo de muestra respiratoria obtenida por broncoscopio en los dos restantes.

2.1.6 Bacterias atípicas

Únicamente hubieron dos neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* y una por *Chlamydia pneumoniae*. Ninguna precisó ventilación mecánica y sobrevivieron al alta.

2.1.7 Otros patógenos responsables

Otros microorganismos documentados como responsables de neumonía fueron: *E. coli* (2), flora mixta anaerobia (2), *Nocardia asteroides* (2), *Mycobacterium tuberculosis* (2), *Enterobacter aerogenes* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Moraxella catarrhalis* (1), *Streptococcus pyogenes* (1), *Bacteroides fragilis* (1), *Neisseria meningitidis* (1), virus Epstein-Barr (1) y Coco Gram positivo (1).

2.2 Técnicas de diagnóstico microbiológico empleadas.

Se realizaron hemocultivos en prácticamente la totalidad del grupo estudiado (189 episodios). Se extrajeron muestras sanguíneas para determinación de serologías en 73 pacientes. En 66 casos (el 74,2% en pacientes intubados) se realizó broncoscopia para obtención de muestra de cepillado bronquial protegido (PSB) o lavado broncoalveolar (BAL). Se realizó determinación de antígeno urinario de Legionella en 64 episodios. Se obtuvo muestra de esputo o aspirado traqueal simple en 54 neumonías. Únicamente se realizó cultivo de líquido pleural en 40 pacientes.

Los microorganismos aislados por hemocultivo fueron: *S. pneumoniae* (27), *H. influenzae* (5), *P. aeruginosa* (3), *S. aureus* (2), *E. coli* (2) y *K. pneumoniae* (1).

La figura 7 muestra las técnicas de diagnóstico microbiológico empleadas en el estudio en la población global, y la figura 8 compara su empleo en los subgrupos de pacientes intubados y en los no intubados.

Figura 7. Técnicas de diagnóstico microbiológico en la población global.

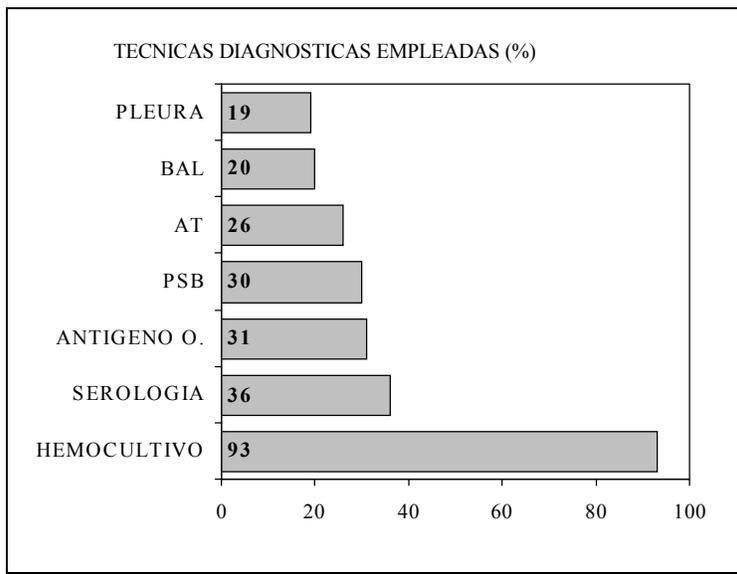
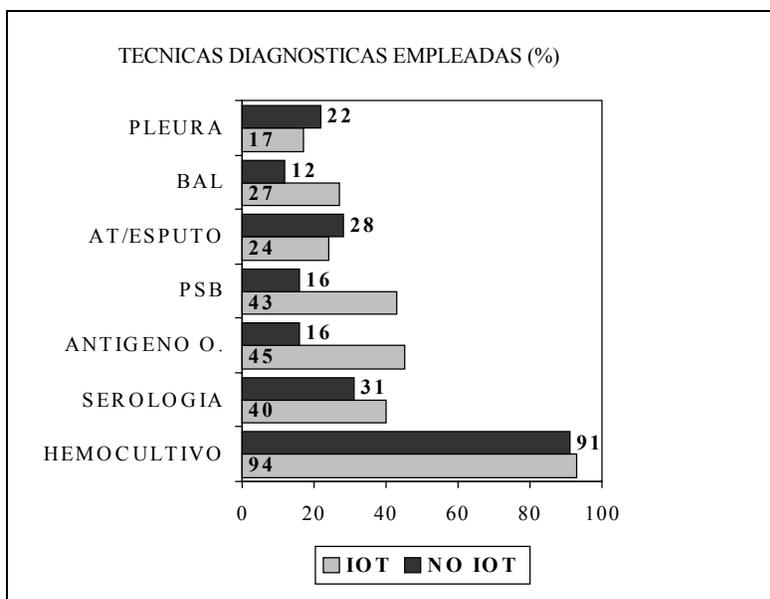


Figura 8. Técnicas de diagnóstico microbiológico en la población de pacientes intubados y en los no intubados



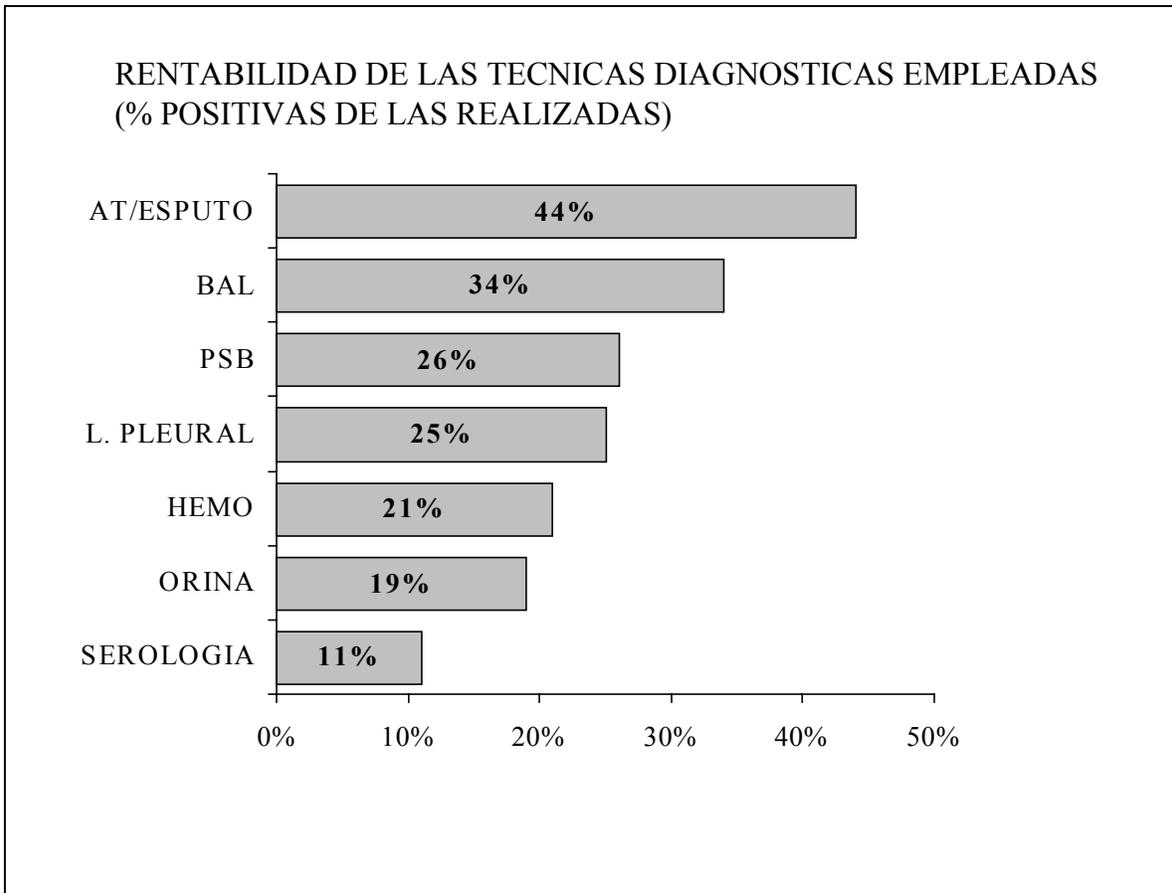
Nótese como se realizaron una mayor proporción de técnicas diagnósticas en los pacientes intubados, a excepción únicamente del cultivo de esputo y del líquido pleural (que se realizó en una mayor proporción entre los pacientes que no precisaron intubación orotraqueal).

2.3 Rendimiento de las técnicas diagnósticas.

En el 21,1% de los casos el episodio neumónico cursó con bacteriemia; de los 189 pares de hemocultivos realizados, se aisló el microorganismo responsable en 40 casos. La técnica que con más frecuencia demostró la etiología de la neumonía fue el cultivo de esputo o aspirado traqueal que fue positivo en el 44,4% (24 de los 54 casos en los que se realizó). En cuanto a las técnicas invasivas, fueron las que mostraron una mayor rentabilidad en el diagnóstico definitivo; se aisló el microorganismo responsable en el cultivo de PSB en el 25,8% y de BAL en el 34,1%. De los 40 cultivos de líquido pleural realizados, este determinó el agente responsable en 10 casos (25%). Se detectó el antígeno urinario de *Legionella* en 12 pacientes del total de 64 casos en el que se realizó la técnica (18,7%). Las serologías respiratorias únicamente fueron demostrativas el 10,9% de los episodios en los que se determinaron (8 de 73).

La figura 9 muestra una visión gráfica de la rentabilidad de las técnicas de diagnóstico microbiológico empleadas.

Figura 9. Rentabilidad de las técnicas de diagnóstico microbiológico.



3 TRATAMIENTO

3.1 Tratamiento antibiótico previo al ingreso

Del total de la población estudiada, 131 pacientes (64,2 %) habían recibido tratamiento antibiótico previo a la admisión en el hospital. Del grupo de pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo, se alcanzó el diagnóstico microbiológico en 53 casos (40,4%), no habiendo diferencias entre este grupo y el que no había recibido tratamiento previamente (46,6%) (Tabla 14).

Tabla 14. Tratamiento antibiótico previo y diagnóstico microbiológico.

	Con diagnóstico (N=117)	Sin diagnóstico (N=87)
ATB previo (N=131)	53 (40,4%)	78 (59,6%)
No ATB previo (N=73)	34 (46,6%)	39 (53,4%)

ATB: antibiótico.

Si excluimos los 6 casos en que se obtuvo el diagnóstico por serología o antígeno urinario y llevaban tratamiento antibiótico, únicamente se hubiese obtenido el diagnóstico microbiológico en el 35,8% de los casos ; un 10% menos ($p > 0,05$) que en los pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico previo.

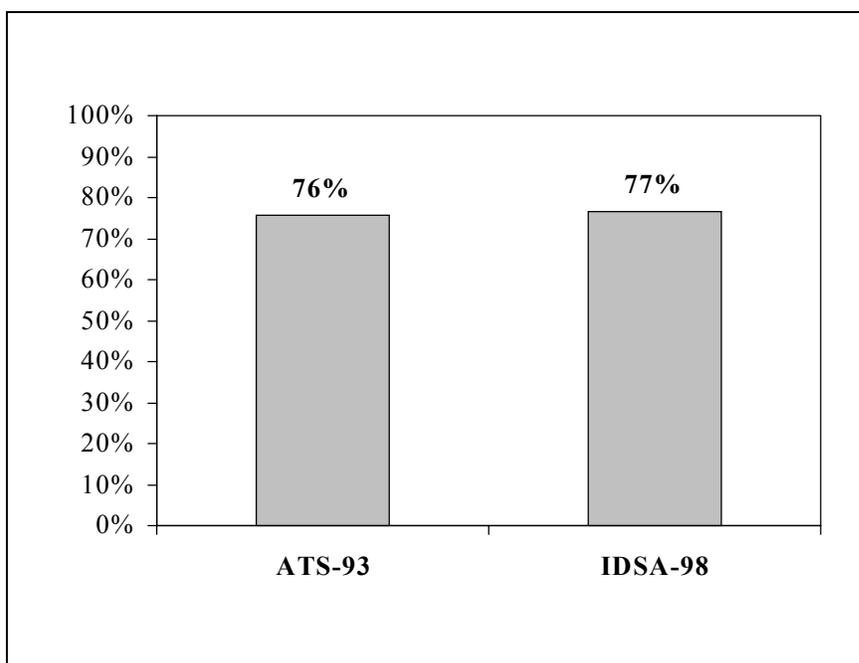
3.2 Descripción del tratamiento antibiótico inicial realizado

El tratamiento antibiótico empírico más prescrito fue la combinación de un betalactámico con un macrólido, en 165 pacientes (80,8%). El betalactámico empleado fue cefotaxima en 84 casos, 57 ceftriaxona, 21 amoxicilina/clavulánico y 3 cefepime. El macrolido utilizado en la asociación fue en 89 episodios eritromicina y, claritromicina en 76. Se empleó monoterapia en 25 pacientes y únicamente se prescribieron quinolonas (ciprofloxacino) en 2 casos.

3.3 Adaptación a las guías de la ATS y la IDSA.

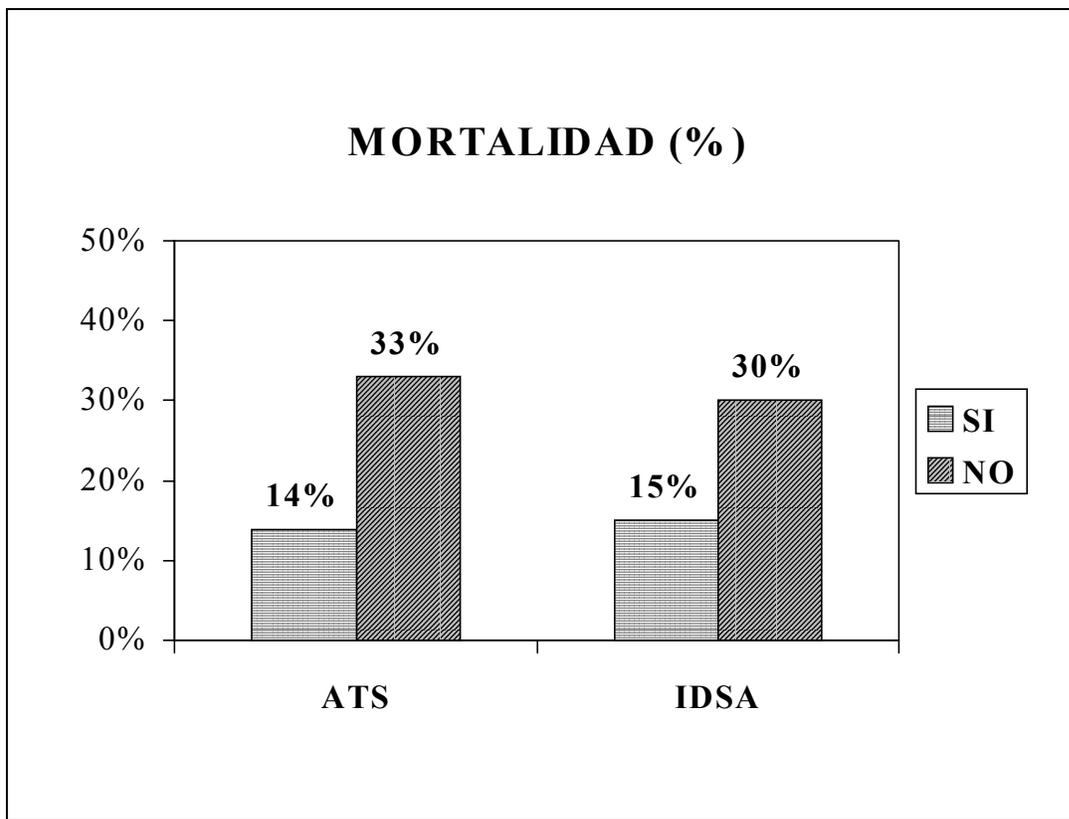
El tratamiento antibiótico empírico inicial se adaptó a las recomendaciones de las guías de la ATS en el 75,6% de los casos y a las recomendaciones de la IDSA en el 76,7% (Figura 10).

Figura 10. Adaptación del tratamiento empírico a las guidelines.



Hubo una reducción en la mortalidad del 19,5% (IC 95%; -2,3 – 41,3) en los pacientes que fueron tratados de acuerdo con las guías de la ATS y del 14,8% (IC 95%; -7,0 – 36,7) con las de la IDSA (figura 11).

Figura 11. Adaptación del tratamiento empírico a las guidelines y mortalidad.



4 IMPACTO DEL ESTUDIO MICROBIOLÓGICO EN EL TRATAMIENTO Y EN LA EVOLUCIÓN

Se realizó cambio de tratamiento antibiótico iniciado empíricamente en 115 pacientes (56,3%). En 85 (41,6%) de ellos el cambio se realizó dirigido por los resultados de microbiología, y en 30 pacientes (14,7%) el cambio fue a juicio del médico que lo atendía, por mala evolución clínica.

La tabla 15 muestra los motivos de cambio antibiótico dirigidos por los resultados de microbiología.

Tabla 15. Cambio de tratamiento antibiótico guiado por microbiología.

Motivo de cambio	Población global N = 204	IOT N = 106	no IOT N = 98
Simplificación del tratamiento	65 (31,8%)	34 (32,1%)	31 (31,6%)
Resistencia a antibiótico inicial	11 (5,4%)	7 (6,6%)	4 (4,0%)
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	4 (2,0)	4 (3,8%)	0
Otros	4 (1,9%)	2 (1,8%)	2 (2,0%)

En 65 pacientes la demostración del microorganismo responsable de la neumonía permitió simplificar el tratamiento antibiótico inicial. Las pruebas diagnósticas empleadas detectaron en 11 pacientes un microorganismo etiológico frente al que no era activo el tratamiento inicial prescrito, facilitando el tratamiento antibiótico dirigido. Esto permitió la resolución clínica y el alta de 7 de los 11 pacientes.

En otros 4 casos el microorganismo aislado fue *Pseudomonas sp.* permitiendo la orientación de la asociación de un segundo antibiótico al tratamiento inicial. De los otros cuatro casos en los que se cambió el tratamiento antibiótico conociendo el agente responsable de la neumonía, en uno fue por reacción alérgica y en los tres restantes a criterio del clínico (sin una clara justificación). Las pruebas diagnósticas en las que se basaron los cambios de tratamiento dirigidos se detallan en la figura 12 y en la tabla 16.

Figura 12. Pruebas diagnósticas en los cambios de antibióticos dirigidos por microbiología.

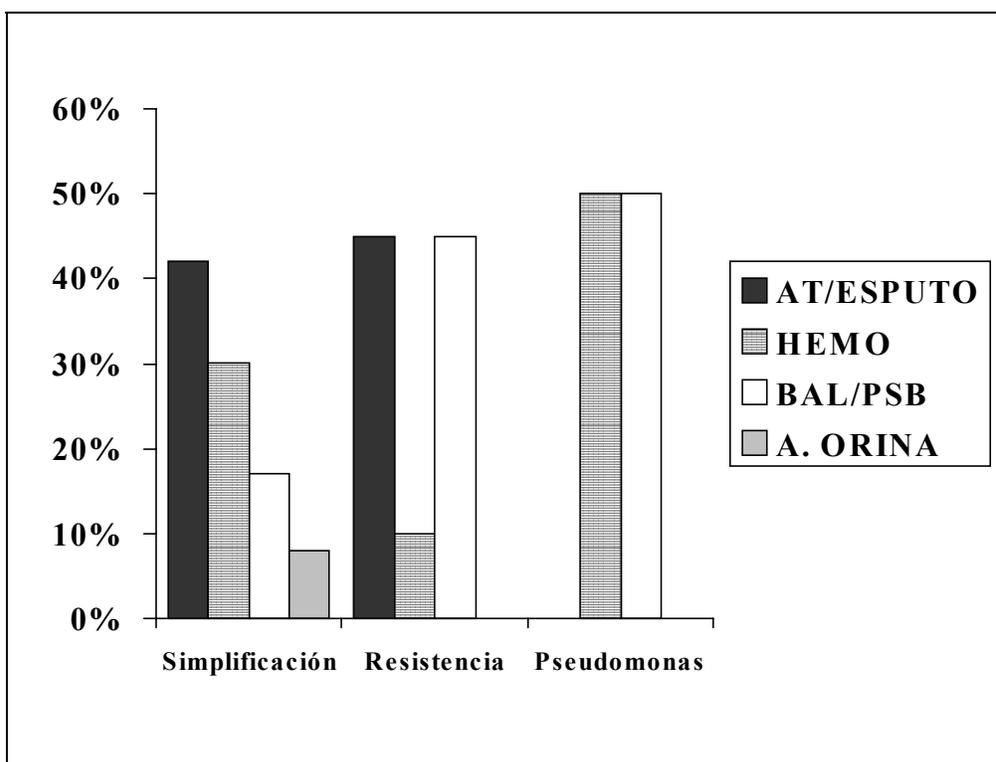


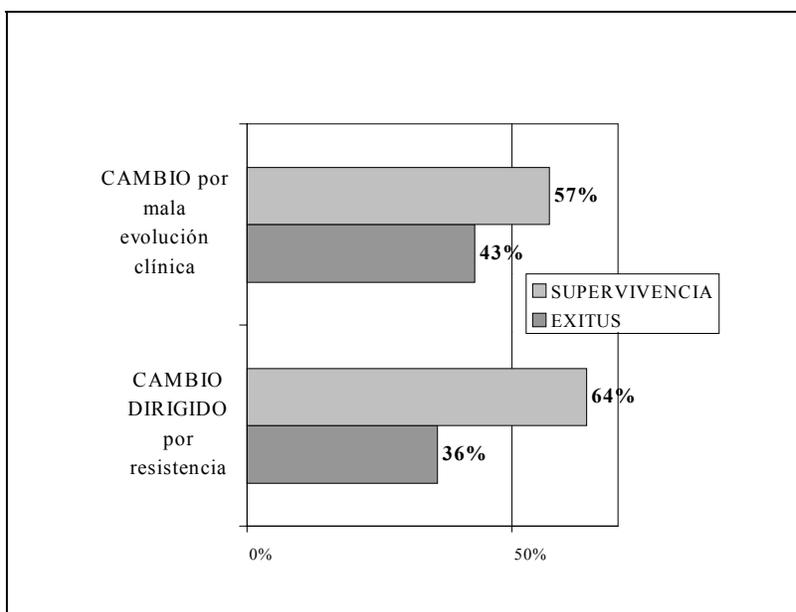
Tabla 16. Pruebas diagnósticas en los cambios de antibióticos dirigidos por microbiología.

Motivo / Técnicas	Hemo N = 23	PSB/BAL N = 18	AT/Espuito N = 47	ATGorina N = 5	Pleura N = 2
Simplificación	20	11	42	5	2
Resistencia	1	5	5		
<i>P. aeruginosa</i>	2	2			
Otros					

Se realizó una mayor proporción de cambios del tratamiento antibiótico inicial en el grupo de pacientes con neumonía y etiología conocida (74,3%) que en el que no se conocía el patógeno responsable (32,7%) ($p < 0,05$).

La mortalidad en el grupo en que los cambios fueron sin soporte microbiológico (13 éxitos) fue superior a la del grupo que se realizó el cambio en base a los resultados de los estudios de microbiología (4/11 pacientes fueron éxitos) (Figura 13): 43% vs 36% ($p > 0,05$).

Figura 13. Cambio antibiótico dirigido frente a empírico.



5 EVOLUCION

5.1 Complicaciones

La tabla 17 muestra las complicaciones acontecidas en el grupo global y en los subgrupos de pacientes intubados y los no intubados.

Tabla 17. Complicaciones

Complicación	Global N=204	IOT N=106	no IOT N=98	p
Shock	31	30(28,3)	1(1%)	< 0,05
Empiema	10	7 (6,6%)	3 (3,0%)	NS
Bacteriemia	40	25 (23,6)	15 (15,3%)	NS
FRA	17	13 (12,3%)	4 (4,0%)	< 0,05
SDRA	21	15 (14,2%)	6 (6,1%)	NS
Sobreinfección	24	23 (21,7%)	1 (1,0%)	< 0,05

IOT: intubación orotraqueal; FRA: fracaso renal agudo; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo.

5.1.1 Sobreinfecciones

Se constataron 24 episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica entre los pacientes incluidos en el estudio. De ellos, 18 fueron producidos por *Pseudomonas aeruginosa*. En el resto, los microorganismos responsables de la neumonía fueron: *S. aureus*, *E. coli*, *A. baumannii*, *B. fragilis*. En dos episodios no se estableció el diagnóstico microbiológico.

5.1.2 Shock

Treinta y un pacientes presentaron durante su ingreso shock séptico, y de ellos, 19 fueron éxitos, con una estancia media de los pacientes que fallecieron en estado se shock, de tres días. La proporción de pacientes que presentaron shock fue superior entre los pacientes que se sometieron a intubación orotraqueal (28,3%) que los que no la precisaron (1%) ($p < 0,05$).

5.2 Mortalidad

5.2.1 Mortalidad global

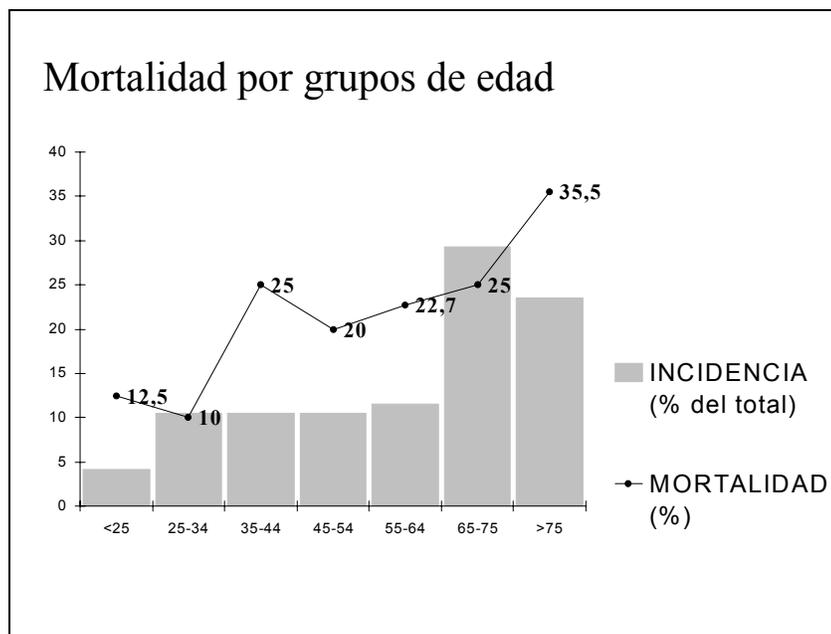
La mortalidad global fue del 23,5%, 47 de los 48 éxitos aconteció en el grupo de pacientes intubados (con una mortalidad del 44,3%). Diecisiete pacientes fallecieron en los primeros tres días y la causa final más frecuente de éxitos entre ellos fue el shock refractario (excepto en dos casos de parada cardiorrespiratoria súbita). Treinta pacientes fueron éxitos tardíos (> 7 días) y la mayoría de ellos habían desarrollado SDRA y FMO. En 12 de ellos la neumonía nosocomial fue la causa de fallecimiento.

5.2.2 Edad y mortalidad

La figura 14 muestra la mortalidad por grupos de edad.

Se objetivó un exceso de mortalidad en los pacientes de > 65 años de un 9,6% (IC 95% 21,1 a -1,8). El exceso de mortalidad en el grupo de > 75 años fue estadísticamente significativo, de un 15,4% (IC 95% 30,7-0,1).

Figura 14. Mortalidad por grupos de edad.



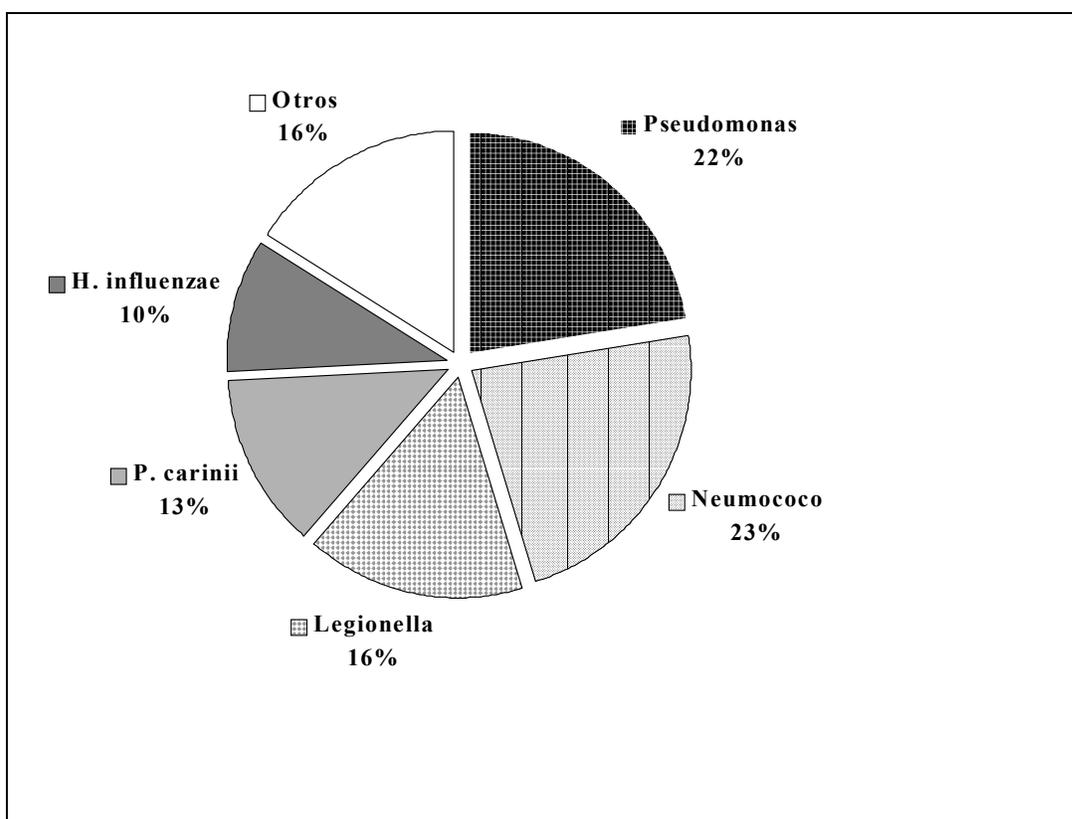
5.2.3 Etiología y mortalidad

No hubieron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, excepto en el caso de neumonía pseudomónica, entre los diferentes grupos de neumonías producidas por los distintos microorganismos como se puede observar en la tabla 13.

La mortalidad fue similar entre los episodios en los que se alcanzó el diagnóstico etiológico (26,4%) y los que no se obtuvo la determinación del agente patógeno responsable (19,5%). Ocurría lo mismo en el grupo de pacientes intubados; la mortalidad en el subgrupo de pacientes con diagnóstico etiológico fue del 43,6% (31/71) y en el de pacientes sin diagnóstico etiológico fue del 45,7%.

La figura 15 muestra la etiología de los casos de neumonía que fallecieron con diagnóstico microbiológico conocido.

Figura 15. Etiología de los casos fatales de causa conocida.



Pseudomonas aeruginosa (7 casos); *Streptococcus pneumoniae* (7); *Legionella pneumophila* (5); *Pneumocystis carinii* (4); *Haemophilus influenzae* (3); Otros (5).

5.3 Estancia mediana

La estancia mediana en supervivientes fue de 11 días. No hubo diferencias en cuanto a la estancia en los supervivientes entre el grupo en que el tratamiento definitivo se estableció empíricamente (11 días) y el grupo en que se estableció dirigido por microbiología (11 días).

El Dr. Jordi Rello Condomines, Doctor en Medicina y Cirugía, y Profesor asociado de Medicina Intensiva,

CERTIFICA:

que la Tesis Doctoral “Impacto del Estudio Microbiológico en la Neumonía Comunitaria Grave”, realizada por María Bodí Saera, para aspirar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido dirigida por el que subscribe y reúne las condiciones para ser leída y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y para que así conste firmo la presente, en Tarragona, el día veinticinco de junio de dos mil dos.

Dr. Jordi Rello

El Dr. Andreu Pujol Del Pozo, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Fisiología Humana,

CERTIFICA:

que la Tesis Doctoral “Impacto del Estudio Microbiológico en la Neumonía Comunitaria Grave”, realizada por María Bodí Saera, para aspirar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido tutelada por el que subscribe y reúne las condiciones para ser leída y defendida delante del Tribunal correspondiente.

Y para que así conste firmo la presente, en Tarragona, el día veintiseis de junio de dos mil dos.

Dr. Andreu Pujol

**IMPACTO DEL ESTUDIO
MICROBIOLOGICO EN LA
NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE**

María Bodí Saera

TESIS DOCTORAL 2002

IMPACTO DEL ESTUDIO MICROBIOLOGICO EN LA NEUMONÍA COMUNITARIA GRAVE

Tesis presentada por D. MARIA BODI SAERA para acceder al título de Doctor.

Dirigida por el Dr. JORDI RELLO CONDOMINES, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII y Profesor Asociado de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona.

Adscrita al Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Universidad Rovira i Virgili.

Tutor: Dr. ANDREU PUJOL, Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear y Profesor Titular de la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona.

Todo el estudio clínico se ha efectuado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII y el Servicio de Medicina Intensiva de la Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell.

Se ha financiado con el premio ARESA 2001.

Tarragona, Junio de 2002

“No hay viento favorable para el que no sabe donde va”

Seneca

A mis padres

A mi marido José Antonio

y a mis hijos,

Alejandro y Diego

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis no hubiera sido posible sin la ayuda y soporte de muchas personas a quien quiero dejar constancia de mi agradecimiento.

Al Dr. Jordi Rello Condomines por haber aceptado la dirección de esta Tesis así como por los acertados consejos a la hora de la composición y ordenación de todo el material recopilado en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Andreu Pujol por su labor como tutor de esta Tesis así como por su apoyo desde la realización de los cursos del Doctorado hasta la actualidad.

Al Dr. Jordi Vallés Daunis por su inestimable colaboración en la recogida de los datos de los pacientes de esta Tesis.

Al Dr. Emili Díaz Santos por su ayuda y colaboración en la recogida de datos, así como por su apoyo profesional y personal que hacen verdaderamente fácil el trabajo en equipo.

A la Dra. Carmen Boqué Oliva por su colaboración en la obtención de muestras para el diagnóstico microbiológico de la neumonía, así como por su amistad y su apoyo en los momentos difíciles.

Al Dr. Jordi Mariné Rebull por su ayuda y colaboración en la obtención de muestras para el diagnóstico microbiológico de la neumonía, así como por su amistad y compañerismo.

Al Dr. Alberto Sandiumenge Camps y al Dr. Santiago Alonso Rubio por su ayuda en la informatización de los datos, así como por su compañerismo y apoyo tanto profesional como personal.

Al Servicio de Microbiología del Hospital de Sabadell y en especial a la Dra. Dolors Mariscal por su generosa colaboración en el diagnóstico microbiológico de la neumonía.

Al Servicio de Microbiología del Hospital Joan XXIII en especial a la Dra. Carmen Ardanuy por su colaboración día a día en el diagnóstico microbiológico.

A los Residentes de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII por las horas de trabajo compartidas, por su amistad, y por su ayuda diaria.

A todo el personal sanitario del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII, en especial al personal de Enfermería por su colaboración en el estudio, en la extracción de muestras para cultivo.

A todos los pacientes que participaron en el estudio, mi más sincero agradecimiento.