



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Neumonías comunitarias graves del adulto

J.-P. Sollet, C. Legall

Las neumonías agudas comunitarias son causa frecuente de hospitalización y mortalidad. El reconocimiento inmediato de las formas graves según criterios simples, clínicos, radiológicos y de laboratorio, es una etapa esencial para un tratamiento rápido en el servicio de reanimación con el fin de controlar los fallos orgánicos. La obtención de muestras apropiadas para realizar estudios microbiológicos precede al tratamiento antibiótico, que se debe instaurar con rapidez después de diagnosticar la neumonía. Pese a las técnicas de identificación, sólo la mitad de las neumonías se documentan adecuadamente. El tratamiento antibiótico, en principio empírico, integra los gérmenes patógenos, tanto extracelulares como intracelulares, que producen neumonías con mayor frecuencia; siempre debe ser activo contra el neumococo, la bacteria implicada más a menudo. La asociación de un betalactámico y un macrólido o una fluoroquinolona es la que mejor responde a este objetivo. En las recomendaciones más comunes, las fluoroquinolonas activas contra los neumococos sustituyen a los fármacos precedentes. En el caso excepcional de los pacientes con factores de riesgo especiales, el tratamiento empírico debe tener en cuenta Pseudomonas aeruginosa. La gravedad de parte de las neumonías comunitarias justifica el que se recurra a tratamientos complementarios. Se debe evaluar de nuevo el tratamiento antibiótico en las 72 horas siguientes a su instauración, a fin de valorar su eficacia, adaptar el tratamiento en caso necesario y simplificarlo. El mantenimiento de antibióticos de amplio espectro expone al paciente a efectos secundarios y contribuye a producir resistencias bacterianas. En cuanto a las neumonías neumocócicas, las fluoroquinolonas activas contra el neumococo podrían representar una alternativa en caso de que el neumococo desarrolle resistencia a los betalactámicos. La mortalidad persistente de las neumonías sigue siendo notable. Esto debe fomentar la mejora del tratamiento inicial y la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.

© 2006 Elsevier SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Neumonía comunitaria; Sepsis grave; Insuficiencia respiratoria aguda; Hipoxia; *Streptococcus pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; Bacterias intracelulares; Reanimación; Shock

Plan

■ Introducción	2	■ Diagnóstico etiológico	7
■ Definición	2	¿Es necesario aislar el microorganismo patógeno?	7
■ Signos clínicos y radiológicos	3	¿Qué estrategia diagnóstica debe utilizarse para explorar un foco pulmonar?	7
■ Factores de riesgo de mortalidad	3	Qué hacer con las muestras y cuándo hacerlo	9
Escalas de mortalidad específicas de las neumonías agudas comunitarias	3	■ Epidemiología	9
Índice de gravedad de la neumonía	3	Distribución en reanimación	9
Escala CURB-65	5	Grupos especiales de población	10
Escala establecida en el servicio de reanimación	5	Evolución de la resistencia bacteriana	11
Factores de riesgo de mortalidad	5	■ Tratamiento	12
Influencia de la resistencia bacteriana sobre la mortalidad	5	Tratamiento antibiótico	13
Influencia del retraso de la prescripción de antibióticos sobre la mortalidad	5	Tratamientos complementarios	16
■ Criterios de ingreso en reanimación	5	Prevención	17
Uso de las escalas en el ingreso en reanimación	6	■ Conclusiones	17

■ Introducción

El objetivo esencial del tratamiento de un paciente que sufre una neumonía aguda comunitaria (NAC) consiste en asegurar su curación, es decir, permitir la recuperación del estado anterior en el período más breve posible, sin que queden secuelas relacionadas con la propia neumonía o con los tratamientos administrados (intubación y ventilación mecánica, efectos secundarios de los medicamentos, complicaciones hospitalarias o iatrógenas, etc.) y sin que se produzca una selección de microorganismos resistentes. Este objetivo también se debe obtener con el menor coste posible.

Las NAC son causas frecuentes de hospitalización y de mortalidad. Aunque los médicos generales tratan la mayor parte de las mismas, un fenómeno sociológico sin precedentes hace que muchos pacientes se presenten directamente en urgencias. Los médicos deben reconocer con rapidez la gravedad inicial o potencial, ya que ciertas NAC pueden agravarse secundariamente en urgencias o en el servicio de admisión.

Las formas graves de las NAC implican un tratamiento del paciente sin demora. Al mismo tiempo, se trata de una urgencia:

- en el diagnóstico mediante radiografía de tórax, y en algunos casos mediante tomografía computarizada torácica;
- en la evaluación de gravedad presente o potencial, en función de criterios simples, ya que una parte de las NAC se agravan secundariamente. La competencia y la experiencia del médico resultan esenciales en dicha evaluación;
- en la obtención de muestras para realizar un estudio microbiológico, hemocultivos, muestras obtenidas del árbol bronquial y punción pleural;
- tratamiento antibiótico empírico que abarque a los microorganismos extra e intracelulares;
- en el tratamiento de las insuficiencias orgánicas, sobre todo respiratorias y hemodinámicas.

Debido a esta gravedad, es necesario ingresar rápidamente al paciente en reanimación.

El neumococo sigue siendo la bacteria predominante en las NAC. Pero en el momento del diagnóstico de las NAC, no se conoce el microorganismo causal, y esta situación se mantendrá aproximadamente en el 50% de los casos, debido a las limitaciones de las técnicas microbiológicas de identificación. Por tanto, el tratamiento antibiótico es al principio probabilista. Debe abarcar en su espectro a los microorganismos patógenos posiblemente implicados, siempre que siga siendo activo contra el neumococo.

Entre los neumococos, la aparición de resistencia a la penicilina tiende a modificar los esquemas terapéuticos probabilistas. Entre los betalactámicos, la amoxicilina, las cefalosporinas de tercera generación, excluida la ceftazidima, y los penemos, aún son activos contra las cepas con sensibilidad reducida a la penicilina. Las nuevas fluoroquinolonas activas contra el neumococo, mientras mantengan un amplio espectro, tienen y tendrán interés real si aparecen fracasos relacionados con la resistencia a los betalactámicos; al utilizarlos hay que tener en cuenta la relación entre beneficios y riesgos, pues tienen efectos secundarios más notables.

Pese a instaurar un tratamiento antibiótico activo, y a pesar de tratar al paciente en el servicio de reanimación, la mortalidad sigue siendo elevada, del 21-48% [1-5].

El neumococo tiene la particularidad de matar rápidamente, y el tratamiento antibiótico no parece modificar esta mortalidad precoz [6]. La importancia de la reacción inflamatoria explica la gravedad inicial [7]. Hay factores genéticos que probablemente desempeñen un papel nada despreciable en esta gravedad [8, 9].

Diversas innovaciones terapéuticas complementarias, como la proteína C activada, permiten prever la reducción de la mortalidad, siempre que la asistencia sea óptima y que se adapte el tratamiento antibiótico [10].

■ Definición

Una NAC es una neumonía adquirida en el entorno urbano, en la «comunidad». Uno de los principales problemas es, en el caso de algunas NAC, la posibilidad de una hospitalización anterior; el período transcurrido que se admite en las series publicadas, cuando se precisa, es superior a 7 días [11, 12]. Es probable que este período resulte demasiado corto para diferenciar netamente una infección adquirida en un establecimiento asistencial de la adquirida en la comunidad; un período de 1 mes se adaptaría más a la definición de NAC.

Sin embargo, esta definición sigue siendo imprecisa, y deben realizarse «adaptaciones».

En efecto, algunos pacientes presentan particularidades que modifican la distribución habitual de los microorganismos. Por otra parte, en algunos casos es difícil distinguir entre la infección adquirida en la comunidad y la infección relacionada con la asistencia prestada. En concreto, es el caso de:

- pacientes que viven en residencias. Representan un grupo especial debido a su edad, la frecuencia y gravedad de las enfermedades subyacentes, la selección que ejercen los tratamientos antibióticos, sus características epidemiológicas, el riesgo de epidemia (afecciones víricas, tuberculosis, etc.). La variedad de los centros que acogen a las personas de edad avanzada hace que a veces sea difícil distinguir entre «comunidad» y hospital, además que la circulación de estos pacientes entre estas estructuras y los hospitales es importante;
- pacientes sometidos a seguimiento en hospitalización domiciliaria y que padecen enfermedades subyacentes que producen una inmunodepresión grave (cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA], etc.). Con frecuencia son hospitalizados, y en la hospitalización domiciliaria la carga asistencial es importante, debido a su dependencia;
- pacientes hospitalizados recientemente, que pueden tener una flora bacteriana modificada, bien por la transmisión de una bacteria con resistencia a múltiples antibióticos (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM]), bien por la selección provocada por los antibióticos (*Pseudomonas aeruginosa*). Pueden tener una infección hospitalaria adquirida durante una hospitalización, pero que se manifiesta cuando vuelven a su domicilio (*Legionella pneumophila*);
- una enfermedad broncopulmonar subyacente (bronquitis crónica, dilatación bronquial, mucoviscidosis), que expone al paciente a la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* favorecida por los tratamientos antibióticos reiterados;
- un tratamiento inmunosupresor (corticoides), que puede exponer a los pacientes a determinado tipo de infecciones: *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, levaduras, etc.).

Aunque la tuberculosis pulmonar, la neumocistosis o las infecciones por levaduras en pacientes con aplasia tratados a domicilio pueden considerarse NAC, su diagnóstico y tratamiento no se tratarán en esta revisión.

Sin volver a incidir en la complejidad de las situaciones, la relación con una estructura asistencial o el tratamiento en hospitalización domiciliaria es un factor determinante en este tipo de infecciones relacionadas con los cuidados. Estas infecciones se deben distinguir de la adquisición realmente comunitaria. Por el contrario, los pacientes que resultaron infectados durante la estancia en un centro asistencial pueden haber tenido

una infección adquirida en la comunidad, pero debida a una bacteria «hospitalaria»; la duración de esta colonización por bacterias adquiridas en el hospital es variable, y puede durar varios meses en el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

En cualquier caso, es fundamental que el médico busque estos factores y, en caso necesario, modifique el tratamiento antibiótico empírico recomendado en general en el curso de las NAC. Estos factores deben llevar sobre todo a realizar pruebas microbiológicas específicas (*Pneumocystis carinii*, micobacterias, levaduras, etc.) y la obtención adaptada de muestras.

Algunas recomendaciones tienen en cuenta estas modificaciones en la epidemiología bacteriana, en concreto los riesgos de *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Signos clínicos y radiológicos

Los signos clínicos son bien conocidos. Los signos generales se agrupan bajo el término de síndrome inflamatorio de respuesta sistémica: fiebre, con temperatura ≥ 38 °C, o hipotermia, con temperatura ≤ 36 °C, taquicardia (frecuencia ≥ 90 ppm), frecuencia respiratoria ≥ 20 inspiraciones/minuto, leucocitosis (≥ 12.000 mm⁻³) o leucopenia (≤ 4.000 mm⁻³).

Los signos de la NAC son tos, expectoración y disnea, asociadas o no a dolores pleurales; en la exploración clínica, matidez y crepitantes secos, con roce pleural o sin él. A veces se asocian a signos extrapulmonares (cefaleas, mialgias, trastornos digestivos, etc.). La expectoración puede estar ausente inicial o permanentemente, lo que limita la exploración microbiológica.

La diferenciación clínica entre la neumonía «atípica» y la neumonía neumocócica no es específica. Las personas de edad avanzada presentan con frecuencia un cuadro clínico engañoso, dominado por los escasos síntomas y la ausencia de fiebre.

La radiografía torácica es fundamental para confirmar una neumonía. Casi siempre se observa una opacidad parenquimatosa alveolar con broncograma aéreo, que tiene un aspecto sistematizado lobar u opacidades alveolares múltiples, aunque se han descrito otros aspectos: seudotumoral, imágenes intersticiales, etc. En la radiografía hay que buscar otras complicaciones: derrame pleural, cavidades, imágenes alveolares bilaterales compatibles con un edema de la lesión (síndrome de dificultad respiratoria aguda: SDRA), o se puede descubrir una enfermedad subyacente cuya existencia no se conocía hasta entonces (cáncer). En las formas graves de las NAC, las modificaciones radiológicas raramente son específicas de un determinado microorganismo patógeno. Sólo en ocasiones excepcionales las imágenes extensas y muy destructivas se podrán relacionar con *Staphylococcus aureus* productor de leucocidina de Pantón-Valentine [13].

Puede existir una discordancia entre unos síntomas clínicos floridos y la ausencia de imágenes radiológicas evidentes. Mediante una nueva radiografía realizada en condiciones rigurosas (en inspiración, anteroposterior y lateral) se puede precisar una imagen que no sea visible en una placa de mala calidad. Si no existen imágenes evidentes, pese a contar con una radiografía de buena calidad, puede ser necesaria una tomografía computarizada para visualizar opacidades alveolares compatibles con una neumonía.

■ Factores de riesgo de mortalidad

Los servicios de reanimación utilizan ya escalas de gravedad para predecir la mortalidad. Dichas escalas no se establecen tan sólo a partir de datos de pacientes

“ Puntos importantes

Definición de las NAC

- Las NAC se adquieren fuera de las estructuras asistenciales y tiempo después de una hospitalización.
- El diagnóstico se basa en los signos de síndrome inflamatorio de respuesta sistémica, en los síntomas pulmonares y, obligatoriamente, en las anomalías radiológicas. Estas anomalías no son específicas de ningún microorganismo patógeno.

afectados por una NAC, pero siguen siendo pertinentes para esta enfermedad. Se han estudiado en las NAC escalas o factores de riesgo más específicos.

Escalas de mortalidad específicas de las neumonías agudas comunitarias

Las escalas de mortalidad específicas se han vuelto necesarias para describir una población, evaluar el rendimiento de la unidad asistencial, estratificar a los pacientes para la evaluación de nuevos tratamientos, etc. Su uso como ayuda para la toma de decisiones se aplica a nivel individual, para un paciente determinado. La utilización de estos dos niveles, colectivo e individual, exige conocer la metodología de diseño y validación de la escala escogida para controlar sus limitaciones [14].

Se puede aplicar una escala en la población para la que estaba diseñada y con el objetivo que se le asignó. Si se trata de una escala de mortalidad, su uso para tomar una decisión individual conlleva errores, ya que la sensibilidad y la especificidad son demasiado reducidas.

Numerosas publicaciones se refieren a dos escalas, que han sido validadas: se trata del índice de gravedad de la neumonía (PSI, del inglés, Pneumonia Severity Index), denominada escala de Fine, y la CURB-65 de la British Thoracic Society (BTS). Una tercera escala, la de Leroy, se utiliza de forma específica en reanimación.

Índice de gravedad de la neumonía

Este índice es una escala predictiva de la mortalidad a los 30 días de las NAC en pacientes hospitalizados [15]. Fue publicada en 1997 y, de hecho, es el resultado de varios estudios publicados en 1993-1997. Tenía como objetivo buscar variables predictivas de la mortalidad. Se estableció en una población de 14.199 pacientes que fueron atendidos en hospitales norteamericanos (Estados Unidos y Canadá) por padecer una NAC (MedisGroups Derivation Cohort), y después fue validado en una cohorte de 38.039 pacientes en una población idéntica. La última etapa de validación se hizo en una cohorte «Pneumonia PORT» (Patient Outcome Research Team) de 2.287 pacientes, de los que 944 fueron tratados de forma ambulatoria y los 1.343 restantes fueron hospitalizados. Se excluyó del estudio a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e inmunodeprimidos, o bien hospitalizados en los 7 días precedentes al diagnóstico o trasladados desde otro hospital. Los pacientes procedentes de residencias de ancianos constituían el 8,5% de esta población.

La puntuación se estableció calculando la suma de puntos atribuidos a 19 variables. Estas 19 variables (datos demográficos, enfermedad subyacente, datos clínicos, datos radiológicos, datos de laboratorio, como la gasometría arterial) y los puntos que se les atribuyen

Cuadro I.Clases de riesgo de mortalidad en el curso de las neumonías comunitarias, según Fine ^[15]

Clase de riesgo	Puntos	Cohortes de validación		
		Pacientes	Mortalidad (%)	Orientación*
I	ausencia de factores	3.034	0,1	Externa
II	≤ 70	5.778	0,6	Externa
III	71-90	6.790	0,9	Hospitalización breve
IV	91-130	13.104	9,3	Hospitalización
V	>130	9.333	27	Hospitalización

El número total de puntos es igual a la suma de puntos atribuidos a cada una de estas 19 variables: edad (número de años para los varones, años - 10 para las mujeres), procedencia de una residencia de ancianos (+10), enfermedad subyacente (+30 cáncer, +20 enfermedad hepática, +10 insuficiencia cardíaca, +10 enfermedad cardiovascular, +10 insuficiencia renal), signos clínicos de gravedad (+20 trastornos de la conciencia, +20 frecuencia respiratoria ≥ 30 c min^{-1} , +20 presión arterial sistólica <90 mmHg, +15 temperatura <35 °C o ≥ 40 °C, +10 frecuencia cardíaca >125 l min^{-1}), alteraciones analíticas o radiológicas (+30 pH $<7,35$, +20 urea sanguínea >11 mmol l⁻¹, +20 natremia <130 mmol l⁻¹, +10 glucemia >14 mmol l⁻¹, +10 hematócrito <30 %, +10 PaO₂ <60 mmHg, +10 derrame pleural). * Esta característica no ha sido validada.

Cuadro II.Definición de la gravedad de una neumonía aguda comunitaria a partir de la clasificación de los criterios de la American Thoracic Society en criterios menores (dos criterios) y criterios mayores (un criterio), según Ewig ^[19].

Criterios «menores» de admisión	Criterios «mayores» en el momento de la admisión y durante la evolución
1. Frecuencia respiratoria >30 c min^{-1}	1. Necesidad de ventilación mecánica
2. PaO ₂ /FiO ₂ <250	2. Extensión de las imágenes radiológicas $>50\%$ y agravamiento clínico
3. Afectación radiológica bilateral	3. Shock séptico (necesidad de fármacos vasoactivos durante más de 4 horas)
4. Afectación radiológica multilobular	4. Creatinemia >160 $\mu\text{mol l}^{-1}$ o insuficiencia renal con necesidad de depuración extrarrenal
5. Presión arterial sistólica <90 mmHg	
6. Presión arterial diastólica <60 mmHg	

PaO₂: presión parcial de oxígeno; FiO₂: concentración de oxígeno en el aire inspirado.

se presentan en el Cuadro I. Según el número de puntos, se diferencian cinco clases de riesgo de mortalidad en el 30° día; a cada una de ellas se le atribuye una determinada mortalidad. Las clases de riesgo van de I a V, pero sólo se atribuyen puntos a las clases II a V, considerándose, por definición, que la clase de riesgo I es aquella para la que no se ha encontrado ningún factor de riesgo.

La mortalidad era del 0,1% para la clase de riesgo I, del 0,6% para la clase II (≤ 70 puntos), del 0,9% para la clase de III (71-90 puntos), del 9,3% para la clase IV (91-130 puntos) y del 27% para la clase de riesgo V (>130 puntos); la mortalidad global de la cohorte era del 5,2%. La mortalidad fue algo distinta en los pacientes hospitalizados y en los tratados ambulatoriamente. En comparación con las dos primeras cohortes que sirvieron para crear la escala y para su validación, la mortalidad general fue menos elevada (del 5,2% en lugar de 10,2 y 10,6%). Las clases de riesgo I, II y III se consideran clases de bajo riesgo de mortalidad.

Secundariamente se ha publicado información sobre esta cohorte: sólo en el 5,7% de los casos se ha identificado una causa bacteriana ^[16], y la hospitalización secundaria fue necesaria en 71 de los 944 pacientes tratados de forma ambulatoria, es decir, el 7,5% ^[17].

Resulta esencial precisar que el uso de esta escala exige buscar en un primer tiempo signos de gravedad; esencialmente son los que se indican en las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS) ^[18], y que fueron modificados por Ewig ^[19] (Cuadro II). Los autores han propuesto un proceso en dos etapas.

- La primera etapa permite diferenciar a los pacientes de la clase de riesgo I de las demás clases de riesgo (de II a V). A partir de los 50 años, el paciente está al menos en la clase de riesgo II; con independencia de la edad, si hay una enfermedad subyacente (cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal o hepática) o signos de gravedad, estará en una clase de riesgo elevada.

- La segunda etapa es el cálculo de la suma de puntos atribuidos a las 19 variables (Cuadro I). Este cálculo permite establecer las clases de riesgo I, II y III con una mortalidad del 0,1-2,8%, y las clases de riesgo IV y V con una mortalidad del 8,2 y el 29,2%, respectivamente. Un estudio prospectivo ^[16] ha permitido validar la «solidez» de esta escala: la mortalidad de los pacientes con riesgo de clase IV era del 9% (el 7% de los mismos se relacionaba con la NAC) y el del riesgo de clase V del 27,1% (el 20,4% de los mismos se relacionaba con la NAC).

Se plantean varios límites y reservas con la escala de Fine.

- La hipoxemia, cuyo «peso» es sólo de 10, sigue siendo un factor de gravedad considerable.
- El juicio clínico del médico es fundamental en la decisión, cuestión que han recordado quienes concibieron la escala (por ejemplo, un adulto joven que tenga hipotensión y taquicardia podría ser «clasificado» como de riesgo II, aunque la NAC sea grave).
- Esta escala no predice la mortalidad individual, sino la de la cohorte en función de una clase de riesgo que agrupa a varios pacientes.
- Tratándose de una escala predictiva de la mortalidad, se pueden producir errores asistenciales si se intenta hacer de ella una herramienta para decidir la hospitalización, o con mayor razón el ingreso en reanimación. Este objetivo no se ha validado. Los propios autores y algunas sociedades de especialistas sólo han sugerido que los pacientes de las clases de riesgo I-III podrían ser tratados ambulatoriamente. En 2003, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) revisó su posición sobre esta escala; recomienda utilizarla como medio de estratificación del riesgo, y sobre todo asociarla a una evaluación precisa del paciente y al juicio del médico ^[20].
- Hay que realizar una validación específica de su uso en otras poblaciones o en un país o un sistema sanitario diferente, o por médicos de familia.

- Son necesarios muchos datos, en concreto los gases en sangre arterial (pH y presión parcial de oxígeno [PaO₂]).
- No se han tenido en cuenta los datos socioeconómicos o psicológicos, ni tampoco los trastornos digestivos, las enfermedades neuromusculares o la inmunosupresión.

Escala CURB-65

Esta escala, propuesta por la BTS, es una escala predictiva de la mortalidad [21], y se ha reactualizado asociando el factor «edad» [22].

Se ha creado y validado en una población de 1.000 NAC, a partir de una base de datos disponible en Reino Unido, Nueva Zelanda y Países Bajos.

La componen seis elementos registrados durante el ingreso en el hospital: confusión mental, urea sanguínea >7 mmol l⁻¹, frecuencia respiratoria ≥30 c min⁻¹, presión arterial sistólica <90 mmHg o diastólica <60 mmHg, edad ≥65 años. Cada elemento forma el acrónimo de la escala.

La mortalidad es del 0,7% para una puntuación de 0, del 3,2% para una puntuación de 1, del 13% para una puntuación de 2, del 17% para una puntuación de 3, del 41,5% para una puntuación de 4, y del 57% para una puntuación de 5.

Escala establecida en el servicio de reanimación

El estudio de Leroy [23] realizado en el servicio de reanimación estratifica a los pacientes en tres clases, con una mortalidad del 4, el 25 y el 60%. Este índice predictivo simplificado en el ingreso se establece a partir de seis factores independientes de mortalidad (edad >40 años, pronóstico a 5 años de la enfermedad subyacente, neumonía cuyo mecanismo no sea una aspiración, afectación de más de un lóbulo, necesidad de ventilación mecánica, shock séptico). Para la clase de riesgo intermedio, la mortalidad no se puede predecir tan sólo en el ingreso, y es necesario un ajuste que tenga en cuenta las complicaciones surgidas durante la hospitalización.

Factores de riesgo de mortalidad

Se han identificado otros factores de riesgo de mortalidad de las NAC:

- extensión de las imágenes radiológicas y existencia de un shock séptico [2];
- enfermedad subyacente con posterioridad o rápidamente mortal, shock, bacteriemia, tratamiento antibiótico no adaptado, complicaciones no relacionadas con la neumonía [5];
- ventilación mecánica y shock séptico [19].

Influencia de la resistencia bacteriana sobre la mortalidad

La repercusión de la resistencia bacteriana sobre la mortalidad se ha estudiado en especial durante las neumonías neumocócicas. La resistencia a la penicilina no parece conllevar un aumento de la mortalidad [6]. En un estudio reciente, la mortalidad general era del 16,3% en los 465 pacientes adultos hospitalizados por una NAC neumocócica; alcanzaba el 18,3% en las debidas a cepas sensibles y el 13,9% en las causadas por cepas con menor sensibilidad a la penicilina [24]. En reanimación, siempre en este estudio, la mortalidad era del 34,8% en

los pacientes infectados por una cepa sensible a la penicilina y del 27,8% en los infectados por una cepa con menor sensibilidad. Entre los 221 pacientes que sufrían una NAC por neumococo bacteriémico, la mortalidad era del 20,1% para las cepas sensibles a la penicilina y del 15,2% para las cepas de sensibilidad reducida.

Influencia del retraso de la prescripción de antibióticos sobre la mortalidad

El retraso en la prescripción de antibióticos en relación con el ingreso se considera un factor de riesgo en pacientes mayores de 65 años. Dos estudios, cada uno de los cuales abarcó a más de 10.000 pacientes de más de 65 años, han demostrado que la administración de tratamiento antibiótico en las 6 horas siguientes en uno de los estudios [25] y en las 4 horas siguientes en el otro [26] se asociaba a una reducción de la mortalidad a los 30 días, con una razón de probabilidades de 0,85 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75-0,96) y una razón de probabilidades ajustada de 0,85 (IC del 95%, 0,76-0,95); la mortalidad en este último estudio era del 11,6% en los pacientes tratados antes de las 4 horas y del 12,7% en los tratados a partir de las 4 horas.

“ Puntos importantes

Factores de riesgo de la mortalidad

- La mortalidad global de las NAC es del 5%. El PSI es la escala predictiva de la mortalidad a los 30 días que mejor se ha estudiado; las clases de gravedad IV y V tienen una mortalidad alta, del 9 y el 27%, respectivamente.
- Los factores de riesgo de mortalidad de las NAC son múltiples. La resistencia del neumococo no parece tener repercusión sobre la mortalidad; por el contrario, el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico adaptado en los pacientes mayores de 65 años agrava el pronóstico.

■ Criterios de ingreso en reanimación

A partir de los factores de riesgo de mortalidad, se han establecido criterios que permiten definir la gravedad de la neumonía.

La ATS recomienda el ingreso en reanimación si el paciente presenta alguno de estos signos [18]:

- frecuencia respiratoria >30 c min⁻¹;
- insuficiencia respiratoria grave (PaO₂/FiO₂ <250) o necesidad de ventilación mecánica;
- imágenes bilaterales o afectación de más de dos lóbulos en la radiografía torácica o aumento de más del 50% en el tamaño de las opacidades;
- shock (presión arterial sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg), con necesidad de administrar fármacos vasoactivos durante más de 4 horas;
- diuresis <20 ml h⁻¹ u 80 ml 4h⁻¹ o insuficiencia renal con necesidad de realizar depuración extrarrenal.

En un estudio prospectivo [19], estos signos de gravedad procedentes de las recomendaciones de la ATS han sido clasificados como menores y mayores (Cuadro II) para mejorar su sensibilidad y su especificidad, y se ha valorado la gravedad en función de la necesidad de

ingreso en reanimación. Un criterio mayor o dos criterios menores justifican el ingreso en reanimación. Si la sensibilidad de un solo criterio era elevada (98%), su especificidad resultaba, por el contrario, escasa (32%). El uso de uno de los criterios mayores o de dos criterios menores aumentaba la especificidad al 94%, el valor predictivo positivo (VPP) al 75% y el valor predictivo negativo (VPN) al 95%, siendo la sensibilidad del 78%.

En 2004, la IDSA y la ATS colaboraron para elaborar criterios de evaluación de la gravedad integrando signos clínicos y analíticos considerados por estas sociedades y también por la BTS y por otros estudios. Son indiscutibles dos etapas en la valoración de la gravedad para imponer el ingreso en reanimación: la necesidad de ventilación mecánica y la existencia de shock séptico. Cuando ambos factores están ausentes, otros intervienen en la decisión de ingreso en reanimación:

- los de la BTS: confusión, urea sanguínea >7 mmol l⁻¹, frecuencia respiratoria ≥ 30 min⁻¹;
- ciertos criterios de la ATS: razón PaO₂/FiO₂ <250 , afectación radiológica multilobular;
- hipotermia <36 °C [28], neutropenia, trombocitopenia, necesidad de reposición masiva para mantener una presión arterial suficiente;
- afectación hepática de origen alcohólico, hipoglucemia.

Todavía no se han publicado estas recomendaciones ni se ha tomado la decisión de clasificar estos elementos en criterios mayores y menores. Dichos criterios deberán ser validados por un estudio prospectivo.

Por tanto, el ingreso en reanimación debe decidirse en función del análisis de los signos clínicos, biológicos y radiológicos, pero en cualquier caso el juicio clínico y la experiencia del médico siguen siendo esenciales. Por otra parte, un paciente que no sea ingresado de entrada en reanimación ha de someterse, cuando se haya iniciado el tratamiento antibiótico, a un control establecido según los criterios de la ATS, que tienen la ventaja de ser simples y alertar al médico.

Uso de las escalas en el ingreso en reanimación

Los estudios sobre la decisión de hospitalización están dominados por los análisis procedentes de los trabajos de Fine [15, 16]. Según estos trabajos, aunque el 75% de los pacientes puede tratarse a domicilio (clase de riesgo I y la mayoría de las clases II y III), los pacientes de las clases de riesgo IV y V han de ser hospitalizados. Estos modelos destinados a predecir la mortalidad no están validados como herramienta de decisión para hospitalizar o no a un paciente. Pueden emplearse para decidir el ingreso en reanimación.

Se han propuesto las puntuaciones de mortalidad para formalizar el ingreso en reanimación. Es evidente que cuanto mayor sea el riesgo de mortalidad, y por tanto el nivel de puntuación, más motivos hay de ingreso en reanimación.

En cuanto a las escalas estudiadas (PSI y CURB-65), la edad tiene un gran «peso» en su cálculo; en cuanto al PSI, las enfermedades subyacentes también influyen mucho. La escala CURB-65 tiene un enfoque más clínico y más simple que el PSI.

La evaluación de la gravedad mediante estas escalas lleva a pasar por alto una gravedad evidente en un paciente joven que tenga una hipoxemia grave o incluso un shock. La puntuación PSI podría tener interés en pacientes de edad avanzada que con una NAC: la edad y las enfermedades subyacentes hacen que la NAC, incluso aunque sea intrínsecamente menos grave según los criterios de la ATS, tenga una gravedad «extrapulmonar» que justifica su tratamiento en el servicio de reanimación.

En un estudio norteamericano se ha llegado a la conclusión de que estas dos escalas predictivas no se hallaban adaptadas como criterios de ingreso en reanimación [29]. En esta cohorte de 1.339 pacientes hospitalizados, 170 fueron ingresados en reanimación (12,7%). De estos 170 pacientes, el 27% fue clasificado en el riesgo de mortalidad bajo (clases I, II y III). A la inversa, teniendo en cuenta los criterios de gravedad, gran parte de los pacientes no se ingresó en reanimación: el 83% de los 804 pacientes presentaba al menos uno de los criterios de la ATS, el 74% de los 440 pacientes presentaba los criterios modificados de la ATS y el 80% de los 321 pacientes presentaba los criterios de la BTS. La mortalidad de los pacientes ingresados en reanimación era del 21,1%, mucho mayor que la de los pacientes no ingresados en reanimación (5,1%), pero sólo en el caso de los pacientes con riesgo de clase IV y V. Otros factores han debido de intervenir en la mortalidad. Los criterios modificados de la ATS son discriminantes en cuanto a la necesidad de ventilación mecánica, mientras que el PSI es discriminante en lo que respecta a la mortalidad.

La IDSA integra en su actualización de 2003 el cálculo del PSI, pero asociándolo a la evaluación precisa de las condiciones que podrían comprometer la asistencia domiciliar y el juicio clínico, mientras que en el año 2000 esta sociedad recomendaba el ingreso en reanimación sólo para los pacientes de la clase de riesgo V [30]. Esta conducta se aplica más a la decisión de hospitalización que al ingreso en reanimación [20].

En conclusión, los criterios modificados de la ATS (dos criterios menores o un criterio mayor) permiten definir mejor la gravedad de la NAC que precisa el ingreso en reanimación. No obstante, otros factores, integrados por la IDSA y la ATS, permitirán modular la evaluación de la gravedad, integrando signos clínicos y analíticos en un algoritmo de decisión. Pero, teniendo en cuenta la sensibilidad o la especificidad insuficiente de estos criterios y la ausencia de validación, el juicio clínico y la experiencia del médico siguen siendo todavía un elemento esencial a la hora de decidir el ingreso en reanimación.

“ Puntos importantes

Evaluación de la gravedad de una NAC

- Los criterios considerados por la ATS son signos simples que permiten que el médico analice la gravedad de una NAC. Se debe considerar el ingreso en reanimación si existe alguno de estos signos: frecuencia respiratoria > 30 ciclos min⁻¹, hipoxemia (PaO₂/FiO₂ <250), imágenes bilaterales o multilobulares, shock, oliguria o insuficiencia renal.
- Si el estado inicial no es grave, antes de hospitalizar a un paciente en sala, se debe hacer otra evaluación, debido al riesgo de agravamiento secundario.
- Las puntuaciones de gravedad, como el PSI o el CURB-65, no se adaptan a la decisión de hospitalización en reanimación. El impacto de la edad y de las enfermedades subyacentes en el cálculo de estas puntuaciones no permite descubrir la gravedad real en un paciente joven que tenga una NAC grave.

■ Diagnóstico etiológico

¿Es necesario aislar el microorganismo patógeno?

En el curso de las NAC, como en cualquier infección, es fundamental aislar el microorganismo patógeno. Varias razones justifican esta conducta: confirmar la naturaleza infecciosa de la NAC, permitir la adecuación del tratamiento antibiótico a la bacteria aislada, limitar el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro para controlar la aparición de resistencias, los costes excesivos y los efectos secundarios.

Pese a las investigaciones realizadas, el microorganismo causal sólo se aísla en el 50% de los casos [2-4]. En el estudio realizado en el ámbito de la reanimación, el microorganismo patógeno se pudo identificar en el 72% de los casos [1].

Este escaso rendimiento puede explicarse por el uso de técnicas de microbiología inadecuadas o por la frecuencia de tratamiento antibiótico previo.

Esto ha suscitado polémicas y contradicciones en las recomendaciones de las sociedades especializadas. Así, los expertos de la ATS [18] propugnaban en 1993 un tratamiento que se basaba en datos epidemiológicos, con el uso de antibióticos de muy amplio espectro, mientras que en el año 2000, los expertos de la IDSA recomendaban encarecidamente la identificación del microorganismo patógeno para adaptar de forma secundaria el tratamiento antibiótico [30].

En patología infecciosa, y especialmente cuando la NAC es grave, el aislamiento del germen o los gérmenes patógenos es muy recomendable en el marco terapéutico y epidemiológico. Se deben realizar progresos considerables en la actualización de técnicas diagnósticas específicas y rápidas.

¿Qué estrategia diagnóstica debe utilizarse para explorar un foco pulmonar?

Las muestras se pueden obtener directamente en el seno del foco infeccioso (biopsia pulmonar, punción transtorácica) o indirectamente, mediante procedimientos invasivos (fibroendoscopia) o cultivo del esputo.

El estudio de Moine [1], realizado en el marco de la reanimación, refleja bien la gran diversidad de muestras obtenidas: esputos en el 45% de los casos, muestras bronquiales distales protegidas en el 89% de los casos (Fig. 1). Estas muestras contribuían al diagnóstico bacteriológico respectivamente en el 30 y 32% de los casos.

Se han propuesto varias modalidades de obtención de muestras:

- «invasivas», que permiten, en el curso de una fibroendoscopia, obtener muestras bronquiales distales mediante lavado broncoalveolar (LBA), un catéter distal protegido, un cepillo;
- no invasivas; el esputo permite confirmar un diagnóstico cuando se aíslan microorganismos patógenos como *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis* o virus. En cuanto a los demás microorganismos, es posible interpretar el cultivo siempre que se respeten las condiciones de obtención e interpretación. La IDSA recomienda vehementemente este examen [30]. En el curso de las neumonías neumocócicas, varios estudios han demostrado una sensibilidad del 50-60% y una especificidad superior al 80% [31, 32].

Obtención invasiva de muestras broncopulmonares

Punción transtorácica con aguja fina (22 o 25 G)

Permite realizar el diagnóstico en el 14,5-27% de los casos [2, 33, 34], aunque los problemas de tolerancia (neumotórax, hemoptisis escasas en el 13-20% de los casos) limitan su uso. Esta técnica se encuentra contraindicada en los pacientes que tienen hipoxemia grave, trastornos de la coagulación, enfisema grave o que se hallan bajo ventilación.

Punción transtraqueal

Esta técnica fue un método de referencia [31], pero se ha abandonado a causa de sus complicaciones (hemorragia, descompensación de una insuficiencia respiratoria aguda, enfisema subcutáneo), sus contraindicaciones (trastornos de la coagulación, distrés respiratorio, agitación del paciente), las dificultades de interpretación en caso de trastornos de la deglución, y la pérdida de experiencia de los equipos. Se observaron resultados falsamente negativos: en seis pacientes que tenían bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*, sólo en tres casos se aisló la bacteria en la punción transtraqueal [32].

Obtención de muestras bronquiales distales durante una fibroendoscopia

Estas técnicas de obtención de muestras (LBA, catéter distal protegido, cepillo, etc.) se han evaluado en el marco específico de las NAC [35]. La interpretación de estos cultivos cuantitativos se basa en general en estudios efectuados en las neumopatías adquiridas bajo ventilación mecánica. Entre los raros estudios que se han publicado, el de Örtqvist [36] y el de Jimenez [37] destacan la adecuada sensibilidad y la concordancia del cepillo con el LBA en los pacientes que sufren una NAC poco grave y que no han recibido antibióticos.

Pacientes (%) en los que se ha obtenido una muestra

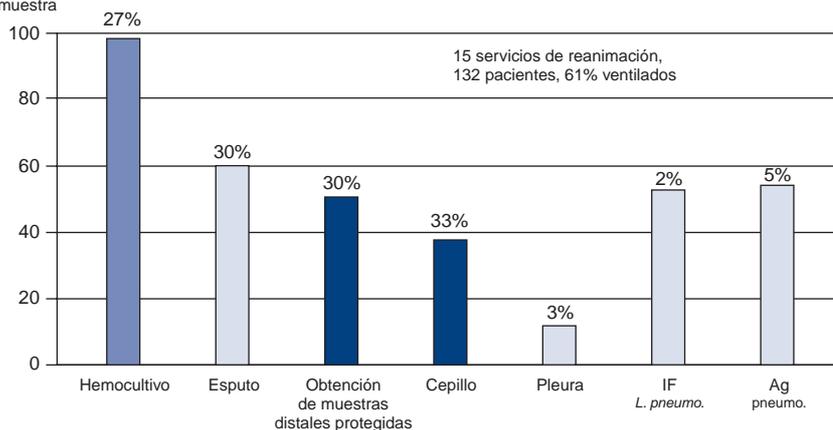


Figura 1. Obtención de muestras en el curso de las neumonías comunitarias en reanimación. Según [1]. IF *L. pneumo.*: inmunofluorescencia *Legionella pneumophila*; Ag pneumo: antígeno neumocócico. Las cifras en porcentaje expresan la frecuencia con la que la prueba ha contribuido al diagnóstico microbiológico.

En la práctica, en el curso de una NAC grave:

- en los pacientes intubados y ventilados de entrada, la fibroendoscopia no plantea problemas, pero hay riesgos inherentes a cada obtención de muestras (agravamiento de la hipoxemia durante la fibroendoscopia o durante el LBA, neumotórax o hemoptisis durante la obtención mediante cepillo, etc.);
- en los pacientes hipoxémicos no intubados, una fibroendoscopia, incluso si se efectúa a través de una máscara con gran concentración de oxígeno, puede descompensar un distrés respiratorio. Si está indicada, quien realice la prueba debe estar entrenado y ser capaz de hacer frente a una complicación. En caso de ventilación no invasiva, y sobre todo con presión positiva, siempre que quien realice la fibroendoscopia esté entrenado, ésta se puede realizar con seguridad [38]. No obstante, debido al riesgo de descompensación respiratoria y de paro cardíaco hipoxémico, se debe demostrar su utilidad en el proceso diagnóstico inicial.

Obtención de muestras bronquiales no invasivas

Durante mucho tiempo se ha cuestionado el estudio del esputo, debido a su falta de especificidad y el tiempo de estudio en el laboratorio que requiere. Resulta interesante sobre todo porque permite confirmar el diagnóstico microbiológico cuando se aíslan *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis* y virus, siempre que se haga una solicitud específica al laboratorio (tinciones y medios especiales).

En lo que respecta a los demás microorganismos, se puede interpretar el cultivo siempre que se respeten las siguientes condiciones: expectoración real, con esputo obtenido ayudando al paciente, transporte inmediato al laboratorio, criterios celulares (menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares por campo), predominio de uno o de dos tipos de bacterias, cultivo semicuantitativo. La IDSA recomienda esta prueba [30, 39].

Por tanto, quedan por evaluar estas exploraciones en el curso de las NAC en lo referente a su sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta que el tratamiento antibiótico previo puede modificar de forma considerable la interpretación de los resultados: es posible realizar el diagnóstico en el 80% de los casos en los pacientes que no han recibido antibióticos [40], pero sólo en el 32,7% de los casos cuando sí los recibían [41].

Obtención de muestras no broncopulmonares

Pueden contribuir a identificar el microorganismo causal:

- hemocultivos (positivos en el 7-27% de los casos, sobre todo para el neumococo, en más de una tercera parte de los casos), punción pleural;
- antígenos urinarios de *Legionella pneumophila* del serogrupo 1;
- antígenos urinarios neumocócicos;
- detección de virus (gripe, virus respiratorio sincitial, adenovirus, parainfluenza 1, 2 y 3), y más recientemente del coronavirus, que causa el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG);
- según el contexto, la serología para el VIH orienta los exámenes;
- la serología para *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* tiene interés retrospectivo, y la elevación retardada de los anticuerpos no sirve de ayuda en el diagnóstico inicial. En cuanto a *Chlamydia pneumoniae*, se realiza el diagnóstico serológico si se elevan cuatro veces las concentraciones de inmunoglobulinas (Ig) G o si la concentración de IgM es $\geq 1:16$ en una sola muestra;

- aglutininas frías $>1:64$ orientan a *Mycoplasma pneumoniae*;
- se están evaluando las técnicas de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) para estos microorganismos, en especial *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Entre estas pruebas complementarias, publicaciones recientes sobre los hemocultivos y los antígenos urinarios neumocócicos han abordado su utilidad en la estrategia diagnóstica.

- Los hemocultivos están recomendados en las neumonías graves; lo habitual es realizar dos hemocultivos con 1 o 2 horas de diferencia. Se pueden plantear reservas respecto a su utilidad [42, 43]: el resultado no es inmediato, su rendimiento es bajo (del 4-18% en el conjunto de los hemocultivos), y el médico no siempre emplea el resultado para adaptar el tratamiento antibiótico. A partir de factores independientes predictivos de la bacteriemia (hepatopatía subyacente, presión arterial sistólica < 90 mmHg, temperatura < 35 °C o > 40 °C, frecuencia cardíaca > 125 latidos min^{-1} , urea sanguínea > 11 mmol l^{-1} , natremia < 130 mmol l^{-1} , leucocitos < 5.000 mm^{-3} o > 20.000 mm^{-3}), se ha propuesto obtener muestras para dos hemocultivos cuando el riesgo de bacteriemia es elevado (un factor sin tratamiento antibiótico previo o dos factores), y un solo hemocultivo si el riesgo es bajo (sin factor o un factor con tratamiento antibiótico previo). Cuando el riesgo es alto, el 14% de los hemocultivos es positivo; cuando es bajo, sólo lo es el 6%. Otra forma de proceder es emplear el PSI para las clases IV y V [44, 45].
 - Los antígenos urinarios neumocócicos han mejorado la documentación de las NAC por neumococos. Esta prueba realizada en orina no concentrada es simple y rápida (unos 15 minutos); resulta preferible concentrar la orina en el laboratorio. La prueba detecta los polisacáridos de la pared de los neumococos comunes a todos los serotipos. En el curso de las neumonías bacteriémicas, la sensibilidad es del 70-90% y la especificidad del 90%. Un gran estudio realizado en 452 pacientes que sufrían una NAC [46] demuestra que los antígenos en orina concentrada eran positivos en el 70% de los 27 pacientes que padecían una NAC por neumococos, y en el 26% de los 269 pacientes en los que no se aisló el microorganismo patógeno. Sin embargo, los antígenos eran positivos en el 10% de los 156 pacientes que sufrían una NAC causada por un microorganismo patógeno identificado, lo que indica que la especificidad era insuficiente. En la práctica, aunque con los antígenos se puede documentar mejor la enfermedad, no pueden justificar por sí solos la modificación del tratamiento antibiótico inicial en las NAC graves.
- Tras realizar estas pruebas, las neumonías se pueden clasificar, según los criterios de la IDSA [30], en:
- neumonía confirmada: síndrome clínico y radiológico compatibles, identificación por examen directo y por el cultivo de una bacteria a partir de una muestra no contaminada (sangre, líquido pleural, etc.), aislamiento en las secreciones traqueales de una bacteria patógena (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, virus, *Pneumocystis carinii*, etc.), positividad de los antígenos urinarios de *Legionella pneumophila* del serogrupo 1, positividad de los antígenos urinarios neumocócicos;
 - neumonía probable: síndrome clínico y radiológico compatible y aislamiento en las secreciones (esputo, aspiración traqueal, obtención de muestras bronquiales distales protegidas) de una bacteria compatible con la NAC. Los resultados de los cultivos se expresan

Cuadro III.

Exploraciones propuestas en el curso de una neumonía comunitaria grave.

Paciente intubado de entrada	Paciente no intubado
	Hipoxemia bien tolerada
Obtención de muestras protegidas (cepillo, LBA u obtención distal protegida) o aspiración traqueal	Expectoración o fibroendoscopia* (obtención de muestras protegida)
	Hipoxemia mal tolerada (VNI)
	Expectoración
En todos los casos: hemocultivos, punción pleural si existiera derrame, esputos (búsqueda específica de <i>Legionella pneumophila</i>), aglutininas frías (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>), serología (<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella pneumophila</i>), antígenos urinarios de <i>Legionella pneumophila</i> del serotipo 1 (si el cultivo del esputo es negativo, existe una gran sospecha de legionelosis, o se han administrado con anterioridad macrólidos o fluoquinolonas), antígenos urinarios neumocócicos	
Otras obtenciones de muestras en caso de orientación diagnóstica:	
<ul style="list-style-type: none"> • esputo, LBA (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) • LBA (<i>Pneumocystis carinii</i>, si el estudio del esputo no aporta datos) • muestras nasofaríngeas (cultivo de virus, PCR <i>Chlamydia</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Legionella pneumophila</i>) • otras pruebas serológicas (<i>Coxiella burnetii</i>) • serología del VIH 	

VNI: ventilación no invasiva; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*en función de la experiencia de quien realice la prueba y de la disponibilidad del laboratorio de microbiología); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

en valores semicuantitativos (de 0 a +++) o cuantitativos (unidades formadoras de colonias por mililitro: UFC ml⁻¹).

Qué hacer con las muestras y cuándo hacerlo

En los pacientes con NAC ingresados en reanimación resulta esencial realizar un diagnóstico microbiológico (Cuadro III), sobre todo si existe inmunodepresión, si se produjo un fracaso previo del tratamiento antibiótico, en caso de hospitalización reciente o de enfermedad pulmonar subyacente. La evolución de las resistencias bacterianas y el control del consumo de antibióticos incitan también a aislar el microorganismo causal.

La obtención de muestras se debe realizar al ingresar, antes de instaurar el tratamiento antibiótico o de efectuar cualquier modificación, y durante el tratamiento si se constatará el fracaso del mismo.

Cualesquiera que sean las exploraciones que se utilicen, no contribuyen a elegir el tratamiento inicial, que siempre es empírico hasta que se cuenta con los resultados de los exámenes de las muestras. Por otra parte, no deben retrasar la instauración del tratamiento antibiótico, que se administrará en las seis horas posteriores al ingreso hospitalario, ni deben descompensar una insuficiencia respiratoria en un paciente no ventilado. A la inversa, la urgencia del tratamiento no justifica que no se obtengan muestras.

Por último, los resultados de los exámenes de las muestras son indispensables en la nueva evaluación realizada el tercer día de tratamiento.

Epidemiología

En todos los estudios epidemiológicos, en la distribución general de los microorganismos predomina *Streptococcus pneumoniae* seguido de *Haemophilus influenzae*, microorganismos intracelulares (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, virus, etc. Existen grandes variaciones según los estudios, los países y las definiciones utilizadas [11, 36, 37, 40, 41, 47].

Los tratamientos empíricos de las NAC graves deben tener en cuenta la diversidad de los microorganismos y la evolución de las resistencias bacterianas.

Distribución en reanimación

Varios estudios epidemiológicos realizados en reanimación [1-4] muestran que la distribución es prácticamente idéntica a la observada en los pacientes no

“ Puntos importantes

Identificación del microorganismo patógeno causante de una NAC

- Se recomienda identificar el microorganismo patógeno antes de instaurar el tratamiento antibiótico.
- Las pruebas complementarias básicas son el examen directo y el cultivo del esputo obtenido en buenas condiciones, los hemocultivos y los antígenos urinarios de neumococo y de *Legionella pneumophila* del serogrupo 1. En un paciente con hipoxemia grave que no esté intubado, una fibroendoscopia para la obtención de muestras cuantitativas puede causar una descompensación respiratoria.
- El contexto (inmunosupresión, edad avanzada, hospitalización reciente, etc.) orienta hacia otras pruebas.
- Pese a estas exploraciones, el diagnóstico microbiológico sólo es posible en la mitad de los casos.

hospitalizados en reanimación (Cuadro IV). Parece que *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y las bacterias gramnegativas son graves con más frecuencia. Se han notificado casos de coinfecciones (neumococo y *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*). En un número nada despreciable de casos (28-48%), no se llega a conocer el microorganismo causal; esto es una característica esencial de las NAC.

Las NAC producidas por *Legionella pneumophila*, enfermedades de declaración obligatoria, pueden aparecer en un contexto epidémico a partir de una fuente del entorno (torres de refrigeración, balnearios, etc.); ante estas epidemias es preciso realizar una investigación específica.

El papel y la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* durante las NAC son motivo de polémica. Su frecuencia varía. Se encuentra casi siempre en pacientes que tienen factores de riesgo concretos (enfermedad pulmonar subyacente, inmunodepresión, hospitalización reciente, tratamientos antibióticos frecuentes). Los factores independientes de riesgo de NAC por *Pseudomonas aeruginosa*, aislada en el 11% de los pacientes ingresados

Cuadro IV.

Distribución de los microorganismos aislados en pacientes con neumonías comunitarias ingresados en reanimación.

	Örtqvist [3] (Suecia)	BTS [4] (Reino Unido)	Torres [2] (España)	Moine [1] (Francia)
Número de pacientes	53	62	92	132
Estudio	retrospectivo	retrospectivo	prospectivo	prospectivo
Media de edad (años)	52	54	53	58
Mortalidad	25%	48%	22%	24%
Ventilación	58%	88%	61%	61%
Microorganismos (%)				
Desconocido	47%	42%	48%	28%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	18	14	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	12	-	11
<i>Legionella pneumophila</i>	-	12	13	3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	7	6	1
Virus influenza	4	5	-	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3	-	4
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	3	7
<i>Chlamydia psittaci</i>	4	-	-	-
Enterobacterias	-	3	4	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	5	-

BTS: British Thoracic Society.

en urgencias por una NAC, eran la enfermedad pulmonar subyacente (odds ratio 5,8) y la hospitalización reciente (odds ratio 3,8); en este estudio se consideró un retraso de 1 semana por una hospitalización anterior [48]. En cuanto a otras bacterias gramnegativas, se han identificado otros factores de riesgo suplementarios: la aspiración (odds ratio 2,3) y el tratamiento antibiótico previo (odds ratio 1,9). La infección debida a una bacteria gramnegativa es un factor predictivo independiente de mortalidad de las NAC (odds ratio 3,4).

Los virus pueden causar NAC graves, sobre todo en los pacientes de edad muy avanzada, los que sufren insuficiencia respiratoria crónica (bronconeumopatía crónica obstructiva) o tienen otras enfermedades concomitantes, como la inmunosupresión. Cerca del 75% de los virus «respiratorios» implicados está representado por el virus influenza, el virus sincitial respiratorio y el virus parainfluenza [49]. Es más raro encontrar otros virus: adenovirus, metaneumovirus, virus del grupo del herpes, rubéola, etc.

Otro virus, el coronavirus (SARS-CoV), causó una epidemia que comenzó a finales de 2002 en China, en la región de Guangdong, y que se extendió durante el primer semestre de 2003 a más de 28 países de Asia, con más de 8.000 casos probables registrados [50]. En países del ámbito europeo fueron raros los casos importados; por el contrario, en Canadá, la ciudad de Toronto sufrió una epidemia intrahospitalaria a partir de casos importados [51]. El cuadro clínico es poco específico, con hipoxemia grave en las formas graves y linfopenia. Un caso se define como posible ante signos de alerta que pueden hacer pensar en el SRAG: fiebre, con temperatura >38 °C asociada a signos de afectación respiratoria (tos, disnea, dificultad respiratoria, etc.) que aparecen en una persona que provenga de un país donde existe una gran transmisión activa del SRAG, o que trabaje o haya trabajado en un laboratorio en el que manipule o haya manipulado coronavirus del SRAG. Un caso se define como probable por los signos de neumonía en la radiografía o la tomografía torácica, en él se comprueba la exposición al riesgo de SRAG y se descartan los restantes diagnósticos diferenciales. El caso confirmado es un caso probable cuyos parámetros analíticos son positivos: RT-PCR positiva para el SARS-CoV con un método validado, o seroconversión en el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o en la inmunofluorescencia, o el aislamiento del virus (cultivo celular y

confirmación mediante RT-PCR). No existe un tratamiento antivírico específico; por el contrario, el control de la difusión de este virus en el entorno del paciente y el personal sanitario es un objetivo esencial; se pueden consultar las recomendaciones en la siguiente dirección de internet: <http://www.sante.gouv.fr>.

La cuestión del bioterrorismo ha vuelto a poner de actualidad enfermedades pulmonares ya olvidadas debidas a *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*.

Grupos especiales de población

Pacientes que viven en centros de larga estancia o en residencias de ancianos

La incidencia de las NAC es más elevada en estos pacientes que en la población general. Tales pacientes, cuyo principal factor de riesgo es la edad, pueden presentar enfermedades de fondo, trastornos de la deglución y disminución de la inmunidad [52, 53]. Las condiciones de vida favorecen las epidemias por transmisión entre seres humanos (virus, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.) [53, 54]. La frecuente circulación de estos pacientes entre su lugar de residencia y los hospitales los expone a adquirir bacterias resistentes (SARM, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) [55]. Las recomendaciones terapéuticas, salvo las canadienses [56], raramente son específicas de esta población.

Pacientes que padecen una bronconeumopatía crónica obstructiva

A menudo resulta complicado realizar el diagnóstico diferencial entre las agudizaciones de la bronquitis crónica y la neumonía. Se debe hacer un análisis preciso de los signos radiológicos: aparición de una imagen compatible con una neumonía o modificación de una imagen previa, siempre que se disponga de una placa anterior. Las muestras para realizar pruebas microbiológicas no siempre permiten diferenciar la infección parenquimatosa de la colonización bronquial, permanentemente en estos pacientes; una muestra cuyo cultivo sea significativo no puede confirmar por sí sola una neumonía. Así, en el estudio de Fagon [57], en pacientes afectados por una EPOC pero sin signos de neumonía, ventilados y que no habían recibido antibióticos, el cultivo del material obtenido mediante cepillo es

Cuadro V.

Comparación de las concentraciones críticas de betalactámicos utilizados por el Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) y el National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS) para *Streptococcus pneumoniae* aislado en las neumonías.

Antibióticos	Concentraciones críticas (mg l ⁻¹) de las cepas aisladas en las neumonías			
	CA-SFM 2004 (Francia)		NCCLS 2002 (Estados Unidos)	
	S	R	S	R
Penicilina	≤ 0,06	> 1	≤ 0,06	≥ 2
Amoxicilina	≤ 0,5	> 2	≤ 2	≥ 8
Cefotaxima	≤ 0,5	> 2	≤ 1	≥ 4
Ceftriaxona	≤ 0,5	> 2	≤ 1	≥ 4
Cefepima	≤ 0,5	> 2	≤ 1	≥ 4
Imipenem	≤ 0,5	> 2	≤ 0,12	≥ 1

S: sensible; R: resistente.

positivo en el 50% de los casos, con bacterias que suelen aislarse en el curso de las NAC. En un estudio español realizado en pacientes con EPOC [58] (el diagnóstico de neumonía se hizo en función de las modificaciones radiológicas), se aisló el microorganismo patógeno en el 59% de los casos.

Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Si bien *Pneumocystis carinii* es característico en estos pacientes, otras bacterias causan NAC graves: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, anaerobios, bacterias gramnegativas [59]. Las neumonías por neumococos son con frecuencia bacteriémicas. La frecuencia de aislamiento es mayor en estos pacientes (en el 74,4% de los casos) que en los inmunodeprimidos no infectados por el VIH (66%) y en los que no están inmunodeprimidos (51,2%) [41].

Evolución de la resistencia bacteriana

Resistencia de «*Streptococcus pneumoniae*»

La evolución de la resistencia de los neumococos a los betalactámicos sigue marcando el tratamiento de las NAC. Suscita polémicas en lo que respecta a las recomendaciones terapéuticas: algunos no modifican los esquemas iniciales y otros, por el contrario, los tienen en cuenta.

Un problema significativo se relaciona con la definición de las concentraciones críticas que permiten distinguir las cepas sensibles de las cepas resistentes al antibiótico analizado. El concepto de «sensibilidad intermedia» perturba al médico en el tratamiento de una NAC grave, en la medida en que significa que no se puede prever si el tratamiento será o no satisfactorio. Las concentraciones críticas determinadas por comités especializados son las siguientes: para las cepas «resistentes», la concentración mínima inhibitoria (CMI) es superior a 1 µg ml⁻¹ para la penicilina y a 2 µg ml⁻¹ para la amoxicilina, la cefotaxima y la ceftriaxona; para las cepas «sensibles», la CMI es ≤ 0,06 µg ml⁻¹ para la penicilina y 0,5 µg ml⁻¹ para los demás betalactámicos (www.sfm.asso.fr). En 2002, en Estados Unidos, el National Committee on Clinical Laboratory Standard (NCCLS) modificó las concentraciones críticas en función del lugar de la infección: meningitis o neumonías. Son más elevadas en el caso de las cepas aisladas en las neumonías: para las cepas «sensibles», la CMI es ≤ 2 µg ml⁻¹ para la amoxicilina y para las cepas «resistentes» > 8 µg ml⁻¹ (Cuadro V). Difieren las definiciones de las concentraciones críticas del Comité del Antibiograma y del NCCLS, así como las de diferentes países europeos. En un futuro próximo, el European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) va a intentar establecer concentraciones críticas europeas consensuadas (www.earss.rivm.nl).

En países de nuestro entorno la resistencia general a la penicilina está aumentando constantemente, pasando del 3,8% en 1987 al 53% en 2002 [60]. En 2002, entre las cepas cuya sensibilidad a la penicilina ha variado, el 9,6% era resistente (CMI ≥ 2 µg ml⁻¹). Entre las cepas aisladas en el adulto, en el 46,7% se había modificado la sensibilidad a la penicilina, y el 7,6% era resistente.

Las previsiones de evolución de las resistencias son pesimistas, debido a la difusión entre seres humanos, al insuficiente control del consumo de antibióticos y a la escasa difusión de la vacunación. Por otra parte, esta resistencia a los betalactámicos, debida a una modificación de las proteínas que se unen a la penicilina, se amplía a otros fármacos.

En la práctica, hay que relativizar estos datos alarmantes.

- Los datos se refieren al conjunto de las cepas, cualquiera que sea su origen (otitis, hemocultivo, obtención de muestras respiratorias, meningitis, etc.). En 1997, las tasas de resistencia eran diferentes dependiendo de si se trataba de cepas aisladas en hemocultivos (31,9%) o de origen pulmonar (50,2%); pero en 2002, en los adultos, el 48% de las cepas aisladas en los hemocultivos tenía sensibilidad intermedia o era resistente [60].
- En un estudio francés [24] realizado en 465 pacientes adultos hospitalizados por padecer una NAC neumocócica, se aisló el neumococo en los hemocultivos en el 47,5% de los pacientes, en las muestras obtenidas bajo protección en el 12,3% y en el 50,8% de los pacientes en las muestras obtenidas sin protección pero que eran fiables. Entre estas cepas, el 43,4% tenía una sensibilidad reducida a la penicilina, y el 10% era resistente (CMI de la penicilina > 1 µg ml⁻¹). Por el contrario, en lo que respecta a la sensibilidad a la amoxicilina y la cefotaxima, el 23,6% y el 15,8% tenía respectivamente sensibilidad reducida. Sólo el 1,1% de las cepas era resistente a la amoxicilina, y ninguna lo era a la cefotaxima.
- Los datos de un hospital pueden aportar informaciones interesantes: en un hospital de Barcelona [62], la resistencia a la penicilina aumentó en un período de 11 años (1979-1990) del 4,3 al 40%, y afectaba, en el 70% de los casos, a otras clases de antibióticos (macrólidos, ciclinas).

Es fundamental controlar la evolución de la resistencia a otros antibióticos (algunos fármacos, cefalosporinas de tercera generación, excluida la ceftazidima, son «referencias» en indicaciones especiales: meningitis o neumonías por neumococo resistente).

- La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, la cefotaxima o la ceftriaxona, ha pasado en España del 2% en 1984-1988 al 9% en 1989-1993 [6] y al 13% en 1996-1997 [63]. En un estudio realizado en Francia en 2002, agrupando las cepas de sensibilidad intermedia y las resistentes, estas tasas eran del

12,3% [60]. En 1999, esta tasa de cepas de sensibilidad intermedia aisladas en hemocultivos en adultos alcanzaba el 14,9% y la de las resistentes era del 0,1% [61]. En el estudio de Jehl [24], ninguna cepa era resistente. La ceftazidima es inactiva contra las cepas de sensibilidad reducida a la penicilina [64].

- La resistencia a las fluoroquinolonas se ha elevado en Ontario del 0% en 1993 al 1,7% en 1994 ($p=0,01$). Las cepas aisladas en los pacientes mayores de 65 años son resistentes con mayor frecuencia (2,6%) [65]. La aparición de la resistencia a las fluoroquinolonas precisa dos niveles de mutaciones en una ADN-girasa (*gyrA*) y de la topo-isomerasa IV (*ParC*); se puede asociar un mecanismo de eflujo: se trata del rechazo activo del antibiótico que ha penetrado en la bacteria. Se ha aludido a la relación con el consumo de otras quinolonas; el mismo equipo ha notificado cuatro fracasos de un tratamiento con levofloxacin: un caso de una cepa resistente aislada en los hemocultivos y tres casos de cepas resistentes aparecidos en el curso del tratamiento [66]. En Hong Kong, la aparición de cepas resistentes al levofloxacin y al trovafloxacin, en el 5,5% y el 2,2% de los casos, respectivamente, después de algunos meses de uso de estos fármacos, ha sido atribuido a una probable difusión clonal de una cepa resistente en una población de gran densidad [67]. En las residencias de ancianos, la resistencia puede ser más elevada, del 5,7% frente al 0,4%, en la población de la misma edad que no reside en estas instituciones [68]. Aunque la resistencia sigue siendo todavía poco frecuente, pero con grandes variaciones entre los países (0-4,8%) y las ciudades (0-22%), es preciso realizar la vigilancia. En 2002, en Francia, las cepas de bajo grado de resistencia (*ParC/E* o eflujo) y de alto grado de resistencia (*ParC/E+GyrA*) representaban el 2,1% de las cepas aisladas en los hemocultivos. Como en el caso de otros antibióticos, la aparición de estas resistencias plantea el problema del buen uso de los antibióticos.
- La resistencia a los macrólidos está aumentando constantemente. En 2002, en Francia, el 51,5% de las cepas era resistente a la eritromicina. En las cepas aisladas en el adulto en los hemocultivos, la tasa de resistencia era del 52% [60]. En 2002, en Europa, más del 50% de las cepas aisladas en las infecciones pulmonares era resistente en Francia, frente al 7% en Países Bajos, el 14% en Reino Unido y en Alemania (www.earss.rivm.nl: informe anual de 2002). En Estados Unidos, la resistencia afectaba al 20% de las cepas.
- La resistencia a la rifampicina no concernía más que al 0,6% de las cepas aisladas en los hemocultivos en el adulto, y ninguna cepa era resistente en los niños en 2002 [60].
- Los factores de riesgo de infección por el neumococo resistente en el curso de las NAC bacteriémicas son múltiples: toma de betalactámicos en los tres meses precedentes, hospitalización reciente, neumonía hospitalaria, neumonía en el año y pronóstico más grave en el momento del ingreso [6]. Se han citado otros factores: la inmunodepresión, como la asociada a la infección por VIH, la existencia de meningitis o de bacteriemia [69, 70]. Se ha sugerido que, en el caso de las cepas de sensibilidad reducida a la penicilina, este mecanismo de resistencia jugaría un papel protector frente a la aparición de bacteriemia [70-73]. Por otra parte, esta resistencia no conlleva un exceso de mortalidad [72].

La multiresistencia de las cepas de sensibilidad reducida a la penicilina puede llevar a restringir las elecciones terapéuticas y a valorar el papel de los betalactámicos, siempre que se utilicen con una posología óptima.

Otros microorganismos

La tasa de resistencia de *Haemophilus influenzae* a la amoxicilina variaba en 2001 un 6,2-33,1% en seis países europeos [74]; la producción de betalactamasas (TEM1) es su principal mecanismo de resistencia. Se ha observado un mecanismo idéntico en el caso de *Moraxella catarrhalis*, que raramente está implicada en las NAC graves y que afecta al 94,1-100% de las cepas. La asociación de betalactámicos y del inhibidor de betalactamasas, así como las cefalosporinas de tercera generación, es activa contra estos microorganismos patógenos.

En cuanto a *Staphylococcus aureus*, la resistencia a la meticilina en el curso de una NAC resulta excepcional. En general, la infección por una cepa resistente a la meticilina se produce durante una hospitalización anterior; el paciente portador nasal o colonizado por SARM puede tener una NAC adquirida en la comunidad debida a esta bacteria. Sin embargo, al cabo de diez años, se han aislado cepas de SARM «realmente» comunitarias en el curso de las NAC, resistentes sólo a los betalactámicos, el carácter «realmente» comunitario se plantea si no se ha producido ninguna hospitalización en los años precedentes, si no ha habido contacto con una persona hospitalizada o que trabaje en un centro asistencial, en caso de depuración extrarrenal, infección por el VIH y, de forma eventual, en caso de ausencia de tratamiento antibiótico reciente. Algunas de ellas pueden causar neumonías graves necrosantes, a menudo precedidas por un síndrome gripal en personas jóvenes (media de edad de 15 años), con una mortalidad del 37%. Estas cepas forman parte de un clon dominante que posee un gen de resistencia a los betalactámicos (cassette de tipo IV SCCmec) y la leucocidina Pantone-Valentine, responsable de la virulencia [13].

“ Puntos importantes

Epidemiología bacteriana

- La gravedad no modifica la distribución de las bacterias responsables de las NAC.
- El neumococo es la bacteria que con más frecuencia está implicada en las NAC. La evolución de las resistencias a los betalactámicos resulta inquietante; sin embargo, la tasa de resistencia verdadera a la amoxicilina y a las cefalosporinas de tercera generación sigue siendo poco elevada, y no justifica dejar de lado esta clase terapéutica.
- En poblaciones concretas (pacientes que viven en instituciones, o que tienen una EPOC, o que están infectados por el VIH, o que han sido hospitalizados recientemente), esta distribución puede modificarse. Algunas cepas virulentas de estafilococo dorado pueden producir neumonía necrosante.

■ Tratamiento

El tratamiento de una NAC grave en un paciente ingresado en reanimación implica:

- el tratamiento de uno o varios fallos orgánicos (insuficiencia respiratoria aguda con SDRA o sin él, shock, trastornos de la coagulación, insuficiencia renal, etc.) en una estructura asistencial adaptada, es decir, en reanimación. Estos tratamientos específicos (modalidades de ventilación, reposición vascular y fármacos vasoactivos, etc.) no se abordarán en este capítulo;

- la obtención de muestras para los estudios microbiológicos más adaptadas antes de instaurar cualquier tratamiento antibiótico, sin que éste se retrase;
- la urgencia del tratamiento antibiótico empírico, que se debe iniciar rápidamente después del ingreso en el hospital;
- una asociación de antibióticos para ampliar el espectro antibacteriano de modo que abarque a bacterias extra e intracelulares;
- el uso de tratamiento adyuvante, proteína C activada en caso de sepsis grave con al menos dos insuficiencias de órganos [10].
- una reevaluación al tercer día de tratamiento antibiótico: evaluación de la eficacia y adaptación del tratamiento antibiótico.

Tratamiento antibiótico

Propiedades farmacocinéticas de los principales antibióticos

El objetivo del tratamiento es garantizar la difusión de los antibióticos en el lugar de la infección con una concentración suficiente. En el curso de las infecciones por bacterias extracelulares, la difusión extracelular, considerada según la concentración en la membrana alveolar, es la más significativa, y las defensas locales garantizan la erradicación de las bacterias de forma secundaria. En el curso de las infecciones debidas a bacterias de desarrollo intracelular, la difusión del antibiótico al interior de los macrófagos resulta esencial. Las condiciones fisicoquímicas locales, en particular el pH, las modalidades de administración y las dosis, influyen en la difusión y la actividad de los antibióticos [75].

- **Betalactámicos.** Después de una inyección única, la concentración de betalactámicos en la membrana alveolar supone el 10-20% de la concentración sérica; tras inyecciones múltiples, y en el estado de equilibrio, probablemente sea mayor. Estos antibióticos tienen una difusión intracelular insuficiente.
- **Macrólidos.** La concentración intracelular de eritromicina sigue siendo baja, incluso indetectable. Por el contrario, la de los nuevos macrólidos (claritromicina y azitromicina) es notable, y puede alcanzar $500 \mu\text{g ml}^{-1}$ después de administraciones repetidas [76].
- **Fluoroquinolonas.** Difunden en el espacio intracelular, pero también en la membrana alveolar y la mucosa bronquial. La concentración dentro de los macrófagos es mayor en el caso de las nuevas moléculas.
- **Oxazolidinonas.** Sólo está disponible la linezolidina. Su difusión en la membrana alveolar es considerable, con una relación de 1-4 sobre 1 en comparación con la concentración plasmática [77].

Tratamientos antibióticos empíricos: recomendaciones

Todas las recomendaciones para las NAC graves, en Europa o Norteamérica, se basan tan sólo en la asociación de un betalactámico con un macrólido o una fluoroquinolona.

El tratamiento, en principio empírico, se basa por el momento en una asociación cuyo objetivo consiste en ampliar el espectro y actuar sobre las bacterias extra e intracelulares. Las recomendaciones de las distintas sociedades especializadas se recogen en el Cuadro VI [18, 20, 22, 27, 30, 78].

Las más recientes han modificado la elección de las fluoroquinolonas, orientándose hacia los nuevos fármacos con actividad antineumocócica y añadiendo probablemente un efecto suplementario sobre el neumococo. Es posible que en un futuro próximo se demuestre que la monoterapia con estos nuevos fármacos es tan eficaz como una asociación.

En cuanto a la población de pacientes con riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se han propuesto recomendaciones específicas: asociación de un betalactámico activo contra *Pseudomonas aeruginosa* y también contra el neumococo (cefepima, imipenem) y ciprofloxacino, con un aminoglucósido o sin él.

El médico debe valorar, con cada asociación, el riesgo de efectos indeseables. Aparte de la alergia a cada uno de los fármacos, el paciente está expuesto en potencia a riesgos de excitabilidad ventricular, tanto con la eritromicina como con las nuevas fluoroquinolonas. Las contraindicaciones y las precauciones de empleo se deben tener en cuenta a la hora de elegir los fármacos.

Estas recomendaciones han de relativizarse en función de los países donde han sido establecidas, su fecha de elaboración, la evolución de las resistencias en un país dado, la actualización de las técnicas diagnósticas, los avances terapéuticos; éstas se reactualizan de manera regular.

Estos tratamientos en una NAC grave tienen como objetivos principales el neumococo y las bacterias intracelulares.

Primer objetivo de eficacia de un tratamiento empírico: el neumococo

El objetivo principal, con cualquier asociación empírica, consiste en lograr siempre la eficacia contra el neumococo, cualquiera que sea su sensibilidad.

Sin embargo, ¿se deben modificar las recomendaciones referentes a la elección de betalactámicos teniendo en cuenta el grado y la evolución de la resistencia del neumococo a los betalactámicos?

Antes de abordar las posibles consecuencias de la resistencia sobre la elección de los antibióticos, se han propuesto diferentes modificaciones de las dosis de amoxicilina. Han aumentado a $100-150 \text{ mg kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$. Este aumento de la dosis se encuentra justificado por las variaciones farmacocinéticas que se producen durante un estado séptico [27].

Son posibles varias alternativas para tener en cuenta la sensibilidad reducida a la penicilina: la amoxicilina en lugar de la penicilina G, una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o el ertapenem en lugar de la amoxicilina, una nueva fluoroquinolona con actividad antineumocócica en lugar de los betalactámicos, o un glucopéptido o la linezolidina.

En un reciente artículo de expertos [79], se ha destacado que:

- en cuanto a las cepas de sensibilidad intermedia a la penicilina (CMI de $0,1-1 \mu\text{g ml}^{-1}$), el tratamiento con penicilina G o amoxicilina por vía intravenosa es eficaz;
- para las cepas resistentes (CMI de la penicilina $\geq 2 \mu\text{g ml}^{-1}$), existe disparidad de opiniones. Los estudios en este campo son complejos, y están sometidos a muchos factores de confusión [6, 80]. En cuanto a las cepas de neumococos con una CMI de la penicilina $< 4 \mu\text{g ml}^{-1}$, los betalactámicos siguen siendo eficaces.

Entre los betalactámicos, las cefalosporinas de tercera generación por vía parenteral (ceftriaxona o cefotaxima, excluida la ceftazidima) probablemente sean la mejor opción hoy en día por razones de farmacocinética y de actividad intrínseca, incluso aunque se mantenga la actividad de la amoxicilina y la frecuencia de las cepas con una CMI de la amoxicilina $> 4 \mu\text{g ml}^{-1}$ sea muy rara [70].

Las nuevas fluoroquinolonas son activas contra el neumococo, mientras que las precedentes (el ciprofloxacino y el ofloxacino) no lo son. En todas las recomen-

Cuadro VI.

Tratamientos antibióticos probabilistas recomendados en las neumonías agudas comunitarias (NAC) graves por las principales sociedades científicas.

Sociedades	Asociación	
	Antibióticos activos contra bacterias extracelulares	Antibióticos activos contra bacterias intracelulares
Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Francia 2000 [27]	Amoxicilina-ácido clavulánico o cefotaxima o ceftriaxona	Macrólido o fluoroquinolona (ofloxacino, ciprofloxacino, fluoroquinolona antineumocócica)
European Study On Community-Acquired Pneumonia (ESOCAP), Europa 1998 [78]	Cefalosporina de segunda generación o cefotaxima o ceftriaxona	Macrólido (eritromicina) o fluoroquinolona (ofloxacino, ciprofloxacino) ± rifampicina
British Thoracic Society, Reino Unido 2004 [22] (www.brit-thoracic.org/guidelines)	Amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroxima o cefotaxima o ceftriaxona Penicilina G	Macrólido (eritromicina o claritromicina ^b) ± rifampicina Fluoroquinolona antineumocócica
American Thoracic Society, Estados Unidos 2001 [18]	Cefotaxima o ceftriaxona • Si hay riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cefepima o imipenem o meropenem o piperacilina-tazobactam Cefepima o imipenem o meropenem o piperacilina-tazobactam + aminoglucósido	Macrólido (azitromicina ^c) o fluoroquinolona Ciprofloxacino Macrólido (azitromicina ^c) o fluoroquinolona
Infectious Diseases Society of America (IDSA), Estados Unidos 2003 [20]	Cefotaxima o ceftriaxona Azitromicina ^c o ampicilina-sulbactam o eritapenem • En caso de alergia: fluoroquinolona antineumocócica ± clindamicina • En caso de enfermedad pulmonar subyacente o tratamiento antibiótico reciente u hospitalización reciente Piperacilina-tazobactam o meropenem ^a o imipenem o cefepima + aminoglucósido • En caso de alergia: aztreonam + levofloxacino o moxifloxacino ^a o gatifloxacino ^a ± aminoglucósido	Claritromicina o fluoroquinolona antineumocócica (moxifloxacino ^a , gatifloxacino, levofloxacino, gemifloxacino) Macrólido o fluoroquinolona antineumocócica

Fármacos y posología recomendada • Ausencia de riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*. - Amoxicilina-ácido clavulánico (2 g cada 8 h). Esta posología corresponde al aumento de la dosis de amoxicilina recomendada en las NAC graves, es decir, 100-150 mg kg⁻¹ día⁻¹; - Cefotaxima (2 g cada 8 h); ceftriaxona (2 g cada 24 h); - Eritromicina 1 g cada 8 h (perfusión de 1 h); - Ofloxacino (200 mg cada 12 h), en los pacientes con función renal normal, se puede aumentar la dosis el primer día: 400 mg cada 12 h en las dos primeras inyecciones; - Levofloxacino (500 mg cada 12 h); - En caso de aspiración demostrada, metronidazol (500 mg cada 8 h, se puede asociar a las cefalosporinas). • Riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*: - Piperacilina/tazobactam (4 g cada 6-8 h); - Ciprofloxacino (400 mg cada 8 h); - Cefepima (2 g cada 8 h); - Imipenem (1 g cada 6-8 h); - Amikacina (15 mg kg⁻¹ en inyección única diaria).

^a En el caso del moxifloxacino, no se dispone en Europa de formulaciones para administración intravenosa.

^b Para la claritromicina, no existe la indicación de la «neumonía comunitaria» para la vía intravenosa.

^c Para la azitromicina, no existe la indicación de «neumonía comunitaria» en algunos países de nuestro entorno. Cada profesional sanitario debe consultar en un vademécum especializado las contraindicaciones, precauciones de empleo, adaptaciones de la dosis según la función renal.

daciones recientes se ha propuesto el uso de las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica en asociación con los betalactámicos. Por el momento, sólo se dispone en Europa del levofloxacino por vía intravenosa; se está evaluando el moxifloxacino en su formulación intravenosa. En Estados Unidos, se dispone de varias fluoroquinolonas: gatifloxacino, grepafloxacino, etc. Por el momento no se puede proponer el uso de estos fármacos en monoterapia; aún no se han publicado los estudios aleatorizados en los que se comparó una fluoroquinolona con actividad antineumocócica en monoterapia con una asociación, realizados en pacientes graves. Los efectos adversos están relacionados con la clase de las fluoroquinolonas (fotosensibilización, tendinopatías). En cuanto a las moléculas más recientes, efectos indeseables más graves (afectación hepática y pancreática, alargamiento del intervalo QT que expone al paciente a trastornos del ritmo ventricular —torsades de pointes—) han obstaculizado el desarrollo de ciertos fármacos y exigen que el médico sopesa los beneficios y los riesgos antes de utilizar dichos fármacos, en concreto el moxifloxacino, respetando las contraindicaciones y las precauciones de uso. Por otra parte, las fluoroquinolonas están contraindicadas en los niños y las mujeres embarazadas.

Algunos trabajos han sugerido el interés de una asociación en el curso de las neumonías neumocócicas bacteriémicas, sabiendo que la monoterapia es admisible

cuando el neumococo es el agente causal de la NAC. Se trata de utilizar la capacidad aditiva o la sinergia de una asociación sobre una bacteria (el neumococo) independientemente de la extensión del espectro antibacteriano. Tres estudios retrospectivos han sugerido que la asociación de un betalactámico con un macrólido reduciría la mortalidad [81-83]. No se trata de estudios prospectivos y aleatorizados; por otra parte, el neumococo debe ser sensible a los macrólidos (en algunos países de nuestro entorno, la resistencia del neumococo a los macrólidos supera el 50%). Si se demostrara la mayor eficacia de la asociación, ésta podría explicarse por los casos de coinfección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila* o por los efectos inmunomoduladores de los macrólidos [84].

Los glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), ante los que no existe ninguna resistencia, son activos frente a los neumococos resistentes. Sólo se utilizan en casos excepcionales (alergia) para no favorecer la aparición de cepas resistentes entre *Staphylococcus aureus* y los enterococos.

La linezolidina está indicada en las «neumonías comunitarias», pero su principal interés reside en el tratamiento de las infecciones por cocos grampositivos resistentes, en concreto SARM.

En caso de alergia grave y demostrada a los betalactámicos, una fluoroquinolona con actividad antineumocócica representa una posible alternativa.

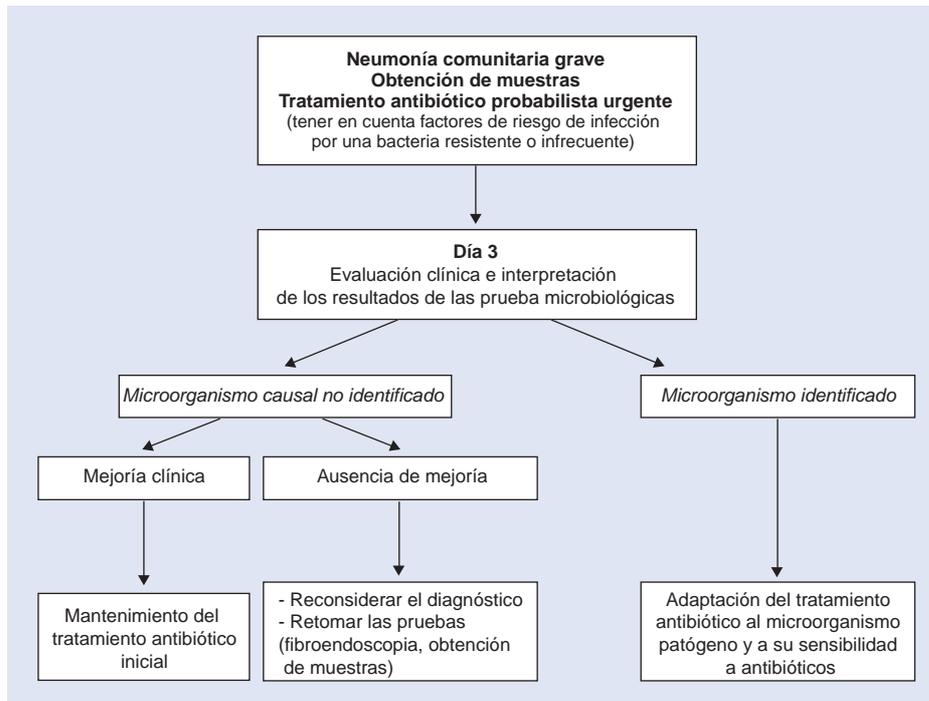


Figura 2. Árbol de decisiones. Neumonías comunitarias en reanimación: algoritmo de decisiones en función de la evolución clínica y de los resultados microbiológicos.

Segundo objetivo de eficacia de un tratamiento probabilista: bacterias intracelulares

Dos clases de antibióticos son activos contra las bacterias de desarrollo intracelular: los macrólidos y las fluoroquinolonas. Estos antibióticos permiten ampliar el espectro antibacteriano cuando se asocian a los betalactámicos. El espectro de las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica abarca el conjunto de las bacterias que más a menudo se encuentran implicadas en las NAC. La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos es muy elevada, de modo que estos antibióticos no pueden constituir una alternativa en caso de alergia a los betalactámicos.

En la actualidad se dispone de dos macrólidos por vía intravenosa: la eritromicina y la espiramicina (dosis en UI). La espiramicina tiene menor actividad in vitro sobre *Legionella pneumophila* (CMI de 1-5 mg l⁻¹ para una concentración crítica de 1 mg l⁻¹), cuyas cepas están clasificadas como moderadamente sensibles. La claritromicina sólo se dispensa por vía oral. Está indicada en las «neuropatías comunitarias» en pacientes sin factores de riesgo, sin signos de gravedad clínica, cuando no existen elementos clínicos que hagan sospechar la causa neumocócica. Efectos indeseables graves, como los trastornos del ritmo (torsades de pointes) están relacionados con la eritromicina cuando se administra rápidamente por vía intravenosa y si se recetan otros tratamientos que alarguen el intervalo QT. Al utilizarla se han de respetar las precauciones de empleo.

Las fluoroquinolonas sin actividad neumocócica, que en algunos países de nuestro entorno están disponibles en su formulación intravenosa, son el ofloxacino y el ciprofloxacino. Son activos contra las bacterias intracelulares y contra *Haemophilus influenzae* y las enterobacterias. El ciprofloxacino tiene actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, y sólo se debe utilizar si existe una sospecha más que razonable de infección por esta bacteria. Las nuevas fluoroquinolonas activas asimismo sobre el neumococo tienen las mismas propiedades antibacterianas. Sólo se puede utilizar un fármaco por vía intravenosa, el levofloxacino; se está evaluando otro fármaco en su formulación intravenosa: el moxifloxacino. Todas las fluoroquinolonas pueden administrarse por vía oral y tienen buena biodisponibilidad.

Reevaluación de la eficacia del antibiótico en el tercer día de tratamiento (Fig. 2)

Esta conducta tiene como fin evaluar la eficacia clínica del tratamiento antibiótico y modificar el tratamiento antibiótico inicial si fuera necesario. La reevaluación es compleja en el curso de las NAC graves en pacientes que están bajo ventilación mecánica y en shock: aunque los criterios (clínicos, analíticos y radiológicos) necesarios para hacer la evaluación son relativamente simples de interpretar en las NAC escasas o medianamente graves, no ocurre lo mismo con las neumonías graves. Las insuficiencias orgánicas relacionadas con la sepsis pueden evolucionar en parte por su propia cuenta (insuficiencia renal, SDRA), pese a la esterilización del foco infeccioso. La persistencia o el agravamiento de una insuficiencia (shock séptico o hipoxemia grave) es sinónimo de falta de control del proceso infeccioso.

Aparte de la evaluación de la eficacia del tratamiento antibiótico, los resultados de los análisis de las tomas realizadas antes de cualquier tratamiento antibiótico permiten adaptar el tratamiento empírico inicial. Aunque se considere que la bacteria aislada es la causante de la neumonía, se realizarán modificaciones en el sentido de la simplificación (paso a la monoterapia, cambiando o no el antibiótico, modificación por un antibiótico de idéntica eficacia y menor coste) o cambio de antibióticos. Si no se aísla una bacteria, no hay que modificar el tratamiento antibiótico inicial en caso de que la evolución resulte favorable; por el contrario, en caso de fracaso terapéutico, se volverá a realizar el proceso diagnóstico.

Ante un fracaso clínico o bacteriológico durante el tratamiento o al final del mismo hay que realizar un análisis preciso de varios factores. En un primer tiempo, se debe reconsiderar el diagnóstico de NAC. Puede tratarse de una atelectasia, embolia pulmonar, edema pulmonar de origen hemodinámico, cáncer, sarcoidosis, toxicidad pulmonar de un medicamento, hemorragia intraalveolar, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, etc. En un segundo tiempo, si se sigue considerando el diagnóstico de NAC, varios factores pueden explicar el fracaso terapéutico:

- factores relacionados con el paciente: factores locales (obstrucción bronquial por compresión o por la presencia de un cuerpo extraño), derrame pleural purulento, respuesta inadecuada del paciente (esplenectomía), descubrimiento del SIDA en un paciente cuyo estado serológico no se conocía;
- factores relacionados con los tratamientos: antibióticos inapropiados, posología insuficiente, vía y ritmo de administración inadaptados, difusión insuficiente en el lugar de la infección aunque la elección del antibiótico sea correcta (absceso intrapulmonar, derrame pleural), efectos adversos;
- factores relacionados con el microorganismo patógeno: resistencia de la bacteria causal, otro microorganismo no incluido dentro del espectro del tratamiento antibiótico inicial;
- factores relacionados con complicaciones que surgieron en reanimación: infección hospitalaria (neumonía adquirida durante la ventilación mecánica, infección relacionada con las sondas, etc.).

En este contexto de fracaso, las incertidumbres que pesaban sobre la elección de las pruebas en el momento de la admisión han desaparecido por completo. Se impone realizar pruebas invasivas: fibroendoscopia con obtención de muestras bronquiales distales (LBA, cepillo, etc.), e incluso biopsia pulmonar en algunos casos. El laboratorio, al que se informará de este fracaso terapéutico, aplicará técnicas microbiológicas más complejas: cultivo vírico, serologías especiales, PCR, etc. En función de las otras causas sospechadas, se realizará una exploración cardíaca o la búsqueda de una enfermedad sistémica.

Tratamiento en función del microorganismo patógeno aislado

Neumonía por «*Streptococcus pneumoniae*»

El tratamiento de referencia es una aminopenicilina. Teniendo en cuenta la evolución de las resistencias, es recomendable determinar las CMI de la penicilina, la amoxicilina y la cefotaxima. Para diferenciar las cepas de sensibilidad reducida de las resistentes, el médico tiene como referencia los valores $\leq 2 \mu\text{g ml}^{-1}$ y $>2 \mu\text{g ml}^{-1}$ de amoxicilina; las cepas que tienen una CMI de la amoxicilina $>4 \mu\text{g ml}^{-1}$ exponen al fracaso microbiológico, aunque por el momento son excepcionales.

La elección y la posología del fármaco en función de estas CMI se orientan hacia la amoxicilina, con una dosis mínima de 3 g/día, o hacia una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). La bacteriemia no modifica esta estrategia; por el contrario, si la infección tiene otras localizaciones (meningitis, endocarditis) hay que elegir otros antibióticos, y varían las dosis y la duración del tratamiento.

Es posible recurrir a una dosis de 100-150 mg kg^{-1} de amoxicilina [27]. En 1998, Pallares propuso una estrategia en función de la CMI de la penicilina:

- cepas sensibles, 6 MU de penicilina G o 4 g de aminopenicilina al día;
- cepas de sensibilidad reducida, aumento de las dosis a 12 MU de penicilina G y 8 g de aminopenicilina;
- cepas resistentes, continuación del tratamiento inicial si la evolución es satisfactoria; en caso contrario, administración de imipenem, vancomicina o una fluoroquinolona nueva [85].

Tratamiento de las NAC producidas por otros microorganismos

Se instaurará el tratamiento de una infección por un microorganismo identificado en función de la sensibilidad a los antibióticos que se hayan probado, las recomendaciones habituales, respetando las indicaciones y contraindicaciones del antibiótico o los antibióticos utilizados; se presentan en el Cuadro VII.

Duración del tratamiento

En ningún estudio aleatorizado se ha evaluado la duración del tratamiento. Los informes de evaluación de la eficacia y de la tolerancia de los nuevos fármacos sitúan la duración del tratamiento en 7-14 días, si bien el objetivo principal de estos estudios no fue la duración del tratamiento antibiótico.

Los criterios de suspensión del tratamiento tienen en cuenta:

- la evolución clínica, analítica y radiológica (regresión del síndrome inflamatorio, del shock, mejoría del intercambio de gases, mejoría de las imágenes radiológicas, aunque las anomalías pueden persistir varias semanas);
- la bacteria causal (la velocidad de erradicación de *Streptococcus pneumoniae* es diferente de la de un microorganismo intracelular como *Legionella pneumophila*, las resistencias (en ese caso se debe prolongar el tratamiento);
- el paciente (enfermedad subyacente que altere la inmunidad);
- los antibióticos utilizados (propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas).

Se han hecho pocas recomendaciones respecto a la duración: suspensión del tratamiento después de 3 días de apirexia en el caso de la neumonía neumocócica, 2 semanas para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* si no existe inmunodepresión, y 3 semanas para las bacterias que causan neumonías necrosantes, como *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* o los anaerobios [30].

Es posible pasar a la administración por vía oral cuando el estado clínico del paciente mejora, y siempre que la absorción digestiva sea óptima; la administración mediante sonda gástrica puede alterar la biodisponibilidad de algunos fármacos que se presentan en forma de cápsulas o de comprimidos con cubierta pelicular. Cuando existe esta formulación, lo ideal es utilizar un fármaco idéntico al empleado por vía parenteral.

En último lugar, la curación, que es el objetivo final del tratamiento, debe evaluarse al cabo de cierto tiempo, unas 2 o 3 semanas después de concluir el tratamiento.

Tratamientos complementarios

El tratamiento complementario sólo se puede considerar cuando el tratamiento de la NAC es óptimo: tratamiento antibiótico adaptado, tratamiento de las insuficiencias orgánicas.

Entre los numerosos ensayos clínicos que se han realizado sobre el tratamiento complementario de la sepsis grave, sólo la proteína C activada recombinante ha producido una reducción relativa de la mortalidad del 19,4% en el curso de infecciones graves asociadas al menos a dos fracasos orgánicos, casi siempre fracaso hemodinámico e insuficiencia respiratoria [10]. En más del 50% de los casos, se trataba de neumonías en su mayor parte comunitarias, de las cuales más de cien se asociaban a bacteriemia neumocócica [86]. La drotrecogina alfa, comercializada en Europa desde el año 2003, está indicada en la sepsis grave con al menos dos insuficiencias orgánicas y responde a condiciones estrictas: tratamiento óptimo (tratamiento antibiótico adaptado, tratamiento de las insuficiencias orgánicas) y respeto de las contraindicaciones, debido a los riesgos hemorrágicos relacionados con este fármaco.

No se ha demostrado que el inhibidor del factor tisular (TFPI) reduzca la mortalidad [87]. El análisis en el subgrupo de las NAC confirmadas ha demostrado que reduce la mortalidad (el 31,3% frente al 39,8% en los pacientes que recibían el placebo). Estos resultados han justificado la reanudación de un estudio sobre la eficacia de este fármaco en las NAC graves.

Cuadro VII.

Tratamiento antibiótico en función del microorganismo patógeno aislado, cuya sensibilidad a los antibióticos se determina. Las alternativas se proponen sobre todo en caso de alergia o de contraindicaciones, siempre que la bacteria sea sensible.

	Tratamiento de referencia	Alternativa
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
- sensible a la amoxicilina	Amoxicilina	Macrólidos (si es sensible). Fluoroquinolona «respiratoria»
- resistente a la amoxicilina	Cefotaxima o ceftriaxona	Fluoroquinolona «respiratoria»
- resistentes a las C3G	Fluoroquinolona «respiratoria»	Glucopéptido o linezolid
<i>Haemophilus influenzae</i>		
- sensible a la amoxicilina	Amoxicilina	Fluoroquinolona
- resistente a la amoxicilina	C2G o cefotaxima o ceftriaxona o amoxicilina + ácido clavulánico	Fluoroquinolona
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina + ácido clavulánico C2G, cefotaxima o ceftriaxona	Fluoroquinolona
Anaerobios	Amoxicilina + ácido clavulánico o amoxicilina + metronidazol	Clindamicina
<i>Staphylococcus aureus</i>		
- sensible a la meticilina	Penicilina M + gentamicina	Fluoroquinolona + rifampicina
- resistencia única a la meticilina*	Fluoroquinolona + rifampicina	Lincomicina + rifampicina
- SARM multirresistente	Glucopéptido ± gentamicina	Linezolid
Enterobacterias	Cefotaxima o ceftriaxona ± AG o fluoroquinolona	Cefpiroma, o cefepima o carbapenem + AG o fluoroquinolona
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ureidopenicilina o carboxipenicilina o ceftazidima o cefpiroma o cefepima o carbapenem + AG o ciprofloxacino	Ciprofloxacino + AG
<i>Legionella pneumophila</i>	Macrólido o fluoroquinolona ± rifampicina	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ciclinas o macrólidos	Fluoroquinolona
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Ciclinas	Macrólidos o fluoroquinolona
<i>Chlamydia psittaci</i>	Ciclinas	Macrólidos

C3G: cefalosporinas de tercera generación; C2G: cefalosporinas de segunda generación; AG: aminoglucósidos; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. * *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina comunitario. Ciclinas (doxiciclina intravenosa o por vía oral, minociclina por vía oral). Las fluoroquinolonas y las ciclinas están contraindicadas en las mujeres embarazadas y los niños (menos de 8 años en el caso de las ciclinas).

“ Puntos importantes

Tratamiento antibiótico y conducta terapéutica ante las insuficiencias orgánicas

- En el tratamiento empírico de las NAC graves, es preciso asociar un betalactámico con una fluoroquinolona activa contra el neumococo o con un macrólido, abarcando las bacterias extracelulares e intracelulares; se debe instaurar rápidamente después de obtener muestras para las pruebas microbiológicas. En ciertos pacientes, se tendrá en cuenta el riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*. En cualquier caso, al menos uno de los fármacos empleados tiene que ser activo contra el neumococo.
- El tratamiento de las insuficiencias orgánicas, sobre todo la insuficiencia respiratoria aguda y el shock séptico, debe ser rápidamente óptimo.
- La eficacia del tratamiento empírico se evalúa al tercer día. En función de los resultados de las pruebas microbiológicas, se deberá modificar el tratamiento antibiótico si se aísla el microorganismo causal.
- El fracaso del tratamiento antibiótico impone un análisis crítico preciso del proceso diagnóstico y terapéutico inicial.

Panton-Valentine sólo se ha sugerido a partir de algunos casos [88].

Sigue siendo polémica la cuestión de la eficacia de los factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos): el único estudio aleatorizado que incluía las NAC medianamente graves no ha demostrado que se modifiquen la mortalidad ni la duración de la hospitalización [89].

Prevención

La prevención de las NAC permite reducir su incidencia y la mortalidad asociada, dependiendo de las vacunas disponibles. Las dos vacunas respecto a las que se han hecho recomendaciones son la vacuna antineumocócica y la antigripal. La SPILE, a partir de los trabajos de Nichol, ha deducido que existe un beneficio sinérgico [90].

La población principal a la que va dirigida la vacunación es la de personas mayores de 65 años. La difusión de la vacuna antineumocócica está muy limitada en determinados países europeos y de América del Norte. En algunos países se recomienda la vacuna antineumocócica polisacárida icositivalente cada cinco años en las personas mayores de 65 años, en concreto en quienes viven en instituciones, y en los pacientes con esplenectomía, drepanocitosis homocigótica, síndrome nefrótico, insuficiencia respiratoria, alcoholismo, insuficiencia cardíaca y antecedentes de infección pulmonar o invasiva por neumococo. Esta vacunación se puede realizar al final de la hospitalización.

■ Conclusiones

La mortalidad de las NAC sigue siendo elevada. La rapidez con que se inicie la asistencia en el servicio de

La eficacia de las inmunoglobulinas en las NAC causadas por estafilococos productores de leucocidina de

“ Puntos importantes

Tratamientos complementarios y prevención

- Pese a la mejora del tratamiento de las NAC graves, la mortalidad sigue siendo elevada. Los fármacos complementarios, como la proteína C activada recombinante, han probado su eficacia en la sepsis grave; se están evaluando otros fármacos.
- La vacunación antineumocócica debe difundirse mucho más en los pacientes ancianos. Si se asocia a la vacunación antigripal, debería mejorar la protección de esta población de riesgo.

reanimación y la rapidez de instauración del tratamiento antibiótico empírico pueden mejorar el pronóstico. La mortalidad de las NAC graves podría reducirse mediante los nuevos tratamientos que modulan la respuesta inflamatoria.

Una vez planteado el diagnóstico de NAC grave, un objetivo esencial es aislar el microorganismo causal. Los hemocultivos y el análisis del esputo, así como la obtención invasiva de muestras, permiten identificar el microorganismo a menudo. Pese a las nuevas técnicas de identificación, en un número nada despreciable de casos no se llega a identificar el microorganismo causal; la investigación debería reducir el número de microorganismos cuya identidad no llega a conocerse.

Las recomendaciones terapéuticas, que se actualizan de forma regular, tienen en cuenta la evolución de las resistencias bacterianas. Por el momento, la evolución de las resistencias de los neumococos no justifica la modificación de los esquemas terapéuticos propuestos. Sin embargo, el aumento constante de estas resistencias hace que el futuro sea incierto, e incita a confirmar y validar la eficacia y la tolerancia de los nuevos tratamientos, incluidas las fluoroquinolonas activas contra el neumococo, en el tratamiento de las NAC graves.

Aunque la vacunación contra la gripe en general está muy extendida, no ocurre lo mismo con la vacunación antineumocócica. Se deben promover las campañas de vacunación para ampliar la protección vacunal de la población.



Bibliografía

- [1] Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognostic factors. *Chest* 1994;**105**:1487-95.
- [2] Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;**144**:312-8.
- [3] Örtqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985;**17**:377-86.
- [4] The British Thoracic Society. the etiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992;**86**:7-13.
- [5] Leroy O, Santre 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.
- [6] Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;**333**:474-80.
- [7] Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995;**332**:1280-4.
- [8] Yee AM, Phan HM, Zuniga R, Salmon JE, Musher DM. Association between FcgammaRIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:25-8.
- [9] Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1599-604.
- [10] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;**344**:699-709.
- [11] Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;**69**:307-16.
- [12] Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:586-99.
- [13] Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;**359**:753-9.
- [14] Guidet B, Maury E, Aegerter P. Scores de gravité. *Lettre Infect* 2001;**16**:154-62.
- [15] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;**336**:243-50.
- [16] Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia patient Outcomes research team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999;**159**:970-80.
- [17] Minogue MF, Coley CM, Fine MJ, Marrie TJ, Kapoor WN, Singer DE. Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1998;**31**:376-80.
- [18] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1730-54.
- [19] Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:1102-8.
- [20] Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher MD, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:1405-33.
- [21] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;**58**:377-82.
- [22] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001;**56**(supplIV):1-64 (réactualisation 2004 sur www.brit-thoracic.org.uk).
- [23] Leroy O, Devos P, Guery B, Georges H, Vandenbussche C, Coffinier C, et al. Simplified prediction rule for prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia in ICUs. *Chest* 1999;**116**:157-65.
- [24] Jehl F, Bédos JP, Poirier R, Léophonte P, Sirot J, Chardon H, et al. Enquête nationale sur les pneumonies communautaires à pneumocoque chez des malades adultes hospitalisés. *Med Mal Infect* 2002;**32**:267-83.

- [25] Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;**278**:2080-4.
- [26] Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;**164**:637-44.
- [27] Révision de la IV^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). *Med Mal Infect* 2000;**30**:566-80.
- [28] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;**275**:134-41.
- [29] Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**:717-23.
- [30] Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr. TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:347-82.
- [31] Bartlett JG. Diagnosis of bacterial infection of the lung. *Clin Chest Med* 1987;**8**:119-34.
- [32] Östergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture or serology. *Chest* 1993;**104**:1400-7.
- [33] Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia: etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:369-73.
- [34] Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;**106**:385-90.
- [35] Torres A, El-Biary M. Invasive diagnostic techniques for pneumonia: protected specimen brush, bronchoalveolar lavage, and lung biopsy methods. *Infect Dis Clin North Am* 1998;**12**:701-22.
- [36] Örtqvist A, Kelin M, Lejdebom L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;**97**:576-82.
- [37] Jimenez P, Saldias F, Meneses M, Silva ME, Wilson MG, Oth L. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993;**103**:1023-7.
- [38] Antonelli M, Conti G, Rocco M, Arcangeli A, Cavalière F, Proietti R, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest* 2002;**121**:1149-54.
- [39] Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998;**26**:811-38.
- [40] Woodhead MA, Arrowsmith J, Chamberlain-Webber R, Wooding S, Williams I. The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1991;**85**:313-7.
- [41] Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, Vance E, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:1309-15.
- [42] 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.
- [43] Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:342-7.
- [44] Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003;**123**:1142-50.
- [45] Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1999;**116**:1278-81.
- [46] Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:286-92.
- [47] Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon F. Community-acquired pneumonia: importance of initial noninvasive bacteriologic and radiologic investigations. *Chest* 1988;**92**:43-8.
- [48] Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1849-58.
- [49] Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;**283**:499-505.
- [50] Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;**349**:2431-41.
- [51] Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, et al. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;**290**:367-73.
- [52] Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management and prevention. *Am J Med* 1998;**105**:319-30.
- [53] Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing home. *N Engl J Med* 1985;**312**:1483-7.
- [54] Marrie TJ, Durant H, Kwan C. Nursing home-acquired pneumonia. A case-control study. *J Am Geriatr Soc* 1986;**34**:697-702.
- [55] Muder RR, Brennen C, Wagener M, Goetz A. Bacteremia in a long-term care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:647-54.
- [56] Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:383-421.
- [57] Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Dis* 1990;**142**:1004-8.
- [58] Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:1456-61.
- [59] Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995;**333**:845-51.
- [60] Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2003. *Epidémiologie* 2002. www.invs.sante.fr/surveillance.
- [61] Laurens G, Murbach V, Cattier B, Chomarar M, Cottin J, Demachy MC, et al. Observatoires régionaux du pneumocoque: surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés en situation pathogène en France en 1999. *Bull Epidemiol Hebd* 2001;**33**:155-9.
- [62] Linares J, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Dominguez MA, Pallares R, et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992;**30**:279-88.
- [63] Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, Garcia de Loma J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:357-9.

- [64] Vergnaud M, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, et al. Observatoires régionaux du pneumocoque : analyse de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003;**37**:173-6.
- [65] Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;**341**:233-9.
- [66] Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;**346**:747-50.
- [67] 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**:1310-3.
- [68] Kupronis BA, Richards CL, Whitney CG. Active Bacterial Core Surveillance Team. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community. *J Am Geriatr Soc* 2003;**51**:1520-5.
- [69] Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Marti C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:884-90.
- [70] Bèdos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:63-72.
- [71] Einarsson S, Kristjansson M, Kristinsson KG, Kjartansson G, Jonsson S. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998;**30**:253-6.
- [72] Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martinez JA, Sanchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:1835-42.
- [73] Winston LG, Perlman JL, Rose DA, Gerberding JL. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* at San Francisco General Hospital. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:580-5.
- [74] Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA, Karlowsky JA, Thornsberry C, Sahn DF. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000-2001. *Clin Microbiol Infect* 2003;**9**:590-9.
- [75] Nix DE. Intrapulmonary concentrations of antimicrobial agents. *Infect Dis Clin North Am* 1998;**12**:631-46.
- [76] Conte Jr. JE, Golden JA, Duncan S, McKenna E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:334-8.
- [77] Conte Jr. JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:1475-80.
- [78] Huchon G, Woodhead M. European Study on Community-Acquired Pneumonia (ESOCAP) committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998;**11**:986-91.
- [79] Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000;**160**:1399-408.
- [80] Austrian R. Confronting drug-resistant pneumococci. *Ann Intern Med* 1994;**121**:807-9.
- [81] Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999;**107**(1A):34S-43S.
- [82] Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1837-42.
- [83] Martinez FJ. Monotherapy versus dual therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:S328-S340.
- [84] Culic O, Erakovic V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001;**429**:209-29.
- [85] Pallares R, Viladrich PF, Linares J, Cabellos C, Gudiol F. Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections. *Microb Drug Resist* 1998;**4**:339-47.
- [86] Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinaseswitz GT, Sollet JP, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: Data from the PROWESS study. *Critical Care Medicine* 2005;**33**:952-61.
- [87] Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:238-47.
- [88] Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004;**189**:346-53.
- [89] Nelson S, Belknap SM, Carlson RW, Dale D, DeBoisblanc B, Farkas S, et al. A randomized controlled trial of Filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 1998;**178**:1075-80.
- [90] Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;**17**:S91-S93.

J.-P. Sollet (jean-pierre.sollet@ch-argenteuil.fr).

Réanimation polyvalente, Centre hospitalier Victor Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95107 Argenteuil, France.

C. Legall.

Service d'accueil des urgences, Centre hospitalier Victor Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95107 Argenteuil, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: Sollet J.-P., Legall C. Pneumonies communautaires graves de l'adulte. EMC (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-971-A-10, 2005.

Disponible en www.emc-consulte.com (sitio en francés)

Título del artículo: Pneumonies communautaires graves de l'adulte



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos / Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Autoevaluación