

## Consenso

# Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)

### INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad frecuente tanto en el ámbito de la medicina primaria como en los servicios de urgencia hospitalarios, que implica a diversas especialidades médicas: médicos de familia, pediatras, internistas, neumólogos, infectólogos y geriatras. En el grupo de población de edad más avanzada y con enfermedades crónicas debilitantes, cuya importancia porcentual es cada vez mayor en las sociedades desarrolladas, se registra una mayor morbimortalidad que implica un elevado consumo de recursos, especialmente en relación con el ingreso hospitalario. La necesidad de contener el gasto sanitario ha obligado al intento de precisar de forma más rigurosa la indicación de hospitalización. Sin embargo, es importante remarcar en este sentido que el fracaso terapéutico, generalmente asociado a una prescripción incorrecta, constituye un elemento nada despreciable en el coste global de dicha enfermedad, lo cual debe tenerse en cuenta al establecer los esquemas terapéuticos.

En las últimas décadas, el neumococo, patógeno principal de la neumonía adquirida en la comunidad en todos los

grupos poblacionales, ha desarrollado resistencias que afectan, entre otros, a los dos grupos de antibióticos más utilizados: betalactámicos y macrólidos. Ello ha hecho necesario replantear y sofisticar repetidamente los esquemas tradicionales de tratamiento a medida que la importancia del fenómeno se ha ido haciendo cada vez más evidente. Por fortuna, la reciente aparición de nuevas moléculas activas frente a las cepas resistentes de neumococo, y disponibles tanto por vía oral como parenteral, ha permitido una notable simplificación de los algoritmos terapéuticos. En cualquier caso, la variable incidencia del problema de las resistencias antibióticas en las distintas áreas geográficas justifica la necesidad de un enfoque particularizado en cada zona concreta, así como de una revisión periódica de las estrategias propuestas.

### CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad pueden distribuirse en tres grupos en función de la posibilidad de recibir tratamiento en régimen domiciliario y de la

**Tabla 1. Clasificación de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en función del índice de gravedad (4).**

	Criterios	Puntuación	Pacientes no incluíbles en el grupo I
Menos de 50 años y ninguno de estos criterios: Grupo I	- Hombre	Edad en años	≤70 puntos: Grupo II 71-90 puntos: Grupo III 91-130 puntos: Grupo IV >130 puntos: Grupo V
	- Mujer	Edad - 10	
	- Residencia de ancianos	10	
	- Insuficiencia cardiaca congestiva	10	
	- Enfermedad vascular cerebral	10	
	- Enfermedad renal	10	
	- Hepatopatía	20	
	- Neoplasia	30	
	-----		
	- Frecuencia cardiaca ≥125/min	10	
	- Temperatura <30 o ≥40 °C	15	
	- Frecuencia respiratoria ≥30/min	20	
	- Presión sistólica <90 mmHg	20	
	- Desorientación	20	
	-----		
	- Glucemia ≥250 mg/dl	10	
	- Hematócrito < 30%	10	
- PaO <sub>2</sub> <60 mmHg o SatO <sub>2</sub> <90%	10		
- Sodio <130 mmol/l	20		
- Nitrógeno ureico ≥30 mg/dl	20		
- pH arterial <7,35	30		
- Derrame pleural	10		

necesidad de ingreso en una sala convencional o en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Desde la edición, en 1998, del primer documento de consenso de la Sociedad Española de Quimioterapia y la Sociedad Española de Patología Respiratoria (1), varios estudios (2, 3) han confirmado la validez y utilidad de la regla establecida en el estudio de Fine y cols. (4) para predecir el riesgo de mortalidad de tales pacientes. De acuerdo con estos autores, los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad pueden estratificarse en cinco grupos de gravedad creciente (Tabla 1). En el grupo I se incluyen los pacientes menores de 50 años, sin cambios importantes en los signos vitales (pulso, temperatura, presión arterial y frecuencia respiratoria), con un nivel de conciencia normal y sin hepatopatía, neoplasia, insuficiencia cardiaca congestiva ni enfermedad vascular cerebral o renal. El resto de los pacientes se asignan a los grupos II a IV según la puntuación obtenida después de valorar tres variables demográficas (edad, sexo y residencia en un centro geriátrico), las cinco enfermedades antes mencionadas, los signos vitales, el nivel de conciencia, la existencia de derrame pleural y seis pruebas de laboratorio (hiperglucemia, anemia, hipoxemia, hiponatremia, elevación del nitrógeno ureico y acidosis). Una puntuación inferior a 71 puntos clasifica al paciente en el grupo II, de 71 a 90 puntos en el grupo III, de 91 a 130 en el IV y superior a 130 en el V. La tasa de mortalidad de los pacientes incluidos en el grupo I es del 0,1% al 0,4%, en el grupo II del 0,6% al 0,7%, en el grupo III del 0,9% al 2,8%, en el grupo IV del 8,5% al 9,3%, y en el grupo V del 27% al 31,1%.

Los pacientes incluidos en el grupo I pueden recibir tratamiento domiciliario siempre y cuando el entorno familiar o social garanticen el cumplimiento del tratamiento y el control de la evolución, y no existan factores de riesgo no considerados en el esquema de decisión general, tales como esplenectomía, patología neuromuscular o deformación importante de la caja torácica, entre otras situaciones excepcionales que obligan a individualizar la decisión. Los pacientes incluidos en los grupos IV y V deben hospitalizarse. La decisión de ingresar o no a los pacientes con riesgo intermedio (grupos II y III) puede tomarse después de un periodo breve (en torno a 24 horas) de tratamiento y control en el Servicio de Urgencias. En la Tabla 2 se expone el lugar de tratamiento del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en función del grupo de riesgo.

La indicación de ingreso del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en una UCI puede establecerse de acuerdo con los criterios propuestos por Ewig y cols. (5), modificados de los recomendados en 1993 por la *American Thoracic Society* (6) (Tabla 3).

### PRUEBAS INDICADAS PARA EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

En todo paciente con neumonía adquirida en la comunidad debe realizarse una radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral. En caso de que se sospeche

**Tabla 2. Lugar de tratamiento de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en función del índice de gravedad.**

– Grupo 1: pacientes menores de 50 años sin comorbilidad ni anomalías importantes en la exploración física (grupo I de Fine)	Tratamiento domiciliario*
– Grupo 2: pacientes incluidos en los grupos II o III de Fine	Decisión de ingreso o alta tras un periodo breve de valoración* y control en el Servicio de Urgencias (12-24 horas)
– Grupo 3: pacientes incluidos en los grupos IV o V de Fine	Ingreso hospitalario. Considerar el ingreso en una UCI (consultar los criterios de la Tabla 3)

\*Tratamiento domiciliario si el entorno familiar o social garantizan el tratamiento y control de la evolución y no existen factores de riesgo no considerados en el esquema de decisión general (ver texto).

un derrame pleural es aconsejable practicar además una radiografía en proyección posteroanterior en decúbito lateral del lado afecto. Si en esta proyección el derrame tiene más de 1 cm debe practicarse una toracocentesis con el fin de obtener muestras para estudios bioquímicos y microbiológicos. Las indicaciones de las distintas pruebas complementarias dirigidas a identificar el microorganismo causal y a valorar la gravedad del caso varían de acuerdo con el grupo terapéutico en que se haya incluido al paciente (para facilitar la exposición se han recogido en la Tabla 4).

Si el paciente cumple criterios de ingreso hospitalario es conveniente realizar pruebas microbiológicas para identificar el microorganismo causal. En cambio, la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento en régimen domiciliario no requieren estudios complementarios. Además, si la evolución es favorable (defervescencia antes del quinto día de tratamiento), en el paciente no hospitalizado basta con practicar una radiografía de control a las cuatro a seis semanas de haber finalizado el tratamiento antibiótico.

Algunos de los avances acontecidos desde la anterior revisión del tema merecen un breve comentario, entre ellos la comercialización de pruebas inmunocromatográficas para la detección de antígeno de *Legionella* y neumocócico (polisacárido capsular) en muestras de orina (u otros líquidos normalmente estériles, como el líquido pleural), y el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido basadas en la de-

tección de material génico mediante amplificación de ácidos nucleicos.

La detección del polisacárido capsular del neumococo mediante inmunocromatografía tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%. La prueba es relativamente sencilla y sobre todo rápida (15 minutos). Sin embargo, en áreas geográficas donde la tasa de neumococos resistentes a la penicilina sea elevada, la información sobre la etiología neumocócica proporcionada por la detección de antígenos no sustituye a la práctica de los cultivos necesarios para conocer la sensibilidad del microorganismo a los antibióticos.

Las técnicas de amplificación de DNA pueden ser especialmente útiles para la detección de microorganismos que no forman parte de la flora orofaríngea normal, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* y *Chlamydothila*. Aunque los resultados preliminares son esperanzadores, todavía no se dispone de estas pruebas para su uso habitual en clínica.

Las pruebas para el diagnóstico de una posible tuberculosis están indicadas en caso de clínica sugerente (tos, sudoración nocturna, síndrome consuntivo) de más de dos a cuatro semanas de evolución, o imagen radiográfica sugestiva, especialmente en población inmigrante, ancianos y pacientes con desnutrición o comorbilidad.

## TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

El tratamiento antibiótico empírico inicial debe elegirse de acuerdo con los microorganismos más probables (Tabla 5) y su sensibilidad a los antibióticos en nuestro medio. Se preferirá la monoterapia frente al tratamiento combinado, siempre que sea posible. Si se dispone del resultado de la tinción de Gram del esputo o de una prueba para detección de antígeno de neumococo o *Legionella* en orina, el tratamiento puede ajustarse a la sensibilidad previsible del microorganismo identificado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el hallazgo de un posible agente etiológico no descarta la participación de otros microorganismos. Cerca del

**Tabla 3. Criterios de ingreso en una UCI de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.**

Criterios mayores	Criterios menores
– Necesidad de ventilación mecánica	– Insuficiencia respiratoria grave (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250)
– “Shock” séptico	– Presión sistólica <90 mmHg
	– Afección multilobar (al menos dos lóbulos)

El ingreso en la UCI está indicado si el paciente cumple un criterio mayor o dos menores

**Tabla 4. Pruebas complementarias indicadas para el estudio del paciente con neumonía adquirida en la comunidad.**

	Pruebas complementarias	
	Diagnósticas	Evaluación
Grupo 1: Pacientes con criterios de tratamiento domiciliario	En la mayoría de los casos no son necesarias <sup>1</sup>	En la mayoría de los casos no son necesarias
Grupo 2: Pacientes con criterios de vigilancia breve ( $\leq 24$ h) en el Servicio de Urgencias	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tinción de Gram y cultivo de esputo</li> <li>– Dos hemocultivos</li> <li>– Extracción de la primera muestra para serología<sup>2</sup></li> <li>– Detección de antígeno de neumococo<sup>3</sup> y <i>Legionella</i> en orina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Análisis generales<sup>4</sup></li> <li>– Gasometría (opcional)<sup>5</sup></li> <li>– Otras pruebas<sup>6</sup></li> </ul>
Grupo 3: Pacientes con criterios de hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tinción de Gram y cultivo de esputo (o de secreciones respiratorias obtenidas mediante una técnica invasiva)<sup>7</sup>. Eventualmente puede estar indicado el cultivo en agar BCYE y una prueba de inmunofluorescencia directa para detección de <i>Legionella</i>, la tinción de Ziehl y el cultivo para micobacterias<sup>8</sup>, y pruebas de enzimoanálisis para detección de antígenos virales (gripe A y B, VRS y parainfluenza)</li> <li>– Dos hemocultivos</li> <li>– Extracción de la primera muestra para serología<sup>2</sup></li> <li>– Prueba para detección de antígenos de neumococo y <i>Legionella</i> en orina</li> <li>– Toracocentesis<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Análisis generales<sup>4</sup></li> <li>– Gasometría</li> <li>– Serología del VIH (opcional)<sup>6</sup></li> </ul>

<sup>1</sup>Opcionalmente puede realizarse una tinción de Gram y cultivo de esputo (si el paciente no ha recibido tratamiento antibiótico). Así mismo, puede extraerse la primera muestra de suero para una eventual serología o puede realizarse una prueba para detección de antígenos de neumococo o de *Legionella* en orina.

<sup>2</sup>Serología frente a *M. pneumoniae* (IgM), *Chlamydomphila*, *Coxiella*, *Legionella* y virus respiratorios (virus de la gripe A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, VRS y adenovirus).

<sup>3</sup>Si la prueba es positiva podría obviarse la determinación de antígeno de *Legionella*.

<sup>4</sup>Hemograma, pruebas de función hepática y renal, y determinación de glucemia, ionograma y proteína C reactiva.

<sup>5</sup>Gasometría o saturación arterial de O<sub>2</sub>; indicada si la frecuencia respiratoria es  $>20$  por minuto.

<sup>6</sup>Considerarlo en pacientes de 18 a 50 años con neumonía neumocócica o por *H. influenzae* bacteriémicas, neumonía recurrente o cifra de linfocitos totales inferior a 1000/mm<sup>3</sup>.

<sup>7</sup>En caso de fracaso del tratamiento antibiótico (especialmente en pacientes ingresados en una UCI) ha de considerarse la obtención de muestras de secreción respiratoria no contaminada, mediante broncoscopia y empleo de catéter protegido, lavado broncoalveolar o punción transtorácica con una aguja fina (pacientes no conectados a ventilación mecánica). Las muestras obtenidas por broncoscopia son especialmente útiles para la detección de *P. carinii*, micobacterias, citomegalovirus, *Nocardia* y hongos.

<sup>8</sup>Consultar en el texto los motivos de sospecha de tuberculosis.

<sup>9</sup>Si existe un derrame pleural significativo (más de 1 cm en la radiografía de tórax practicada en decúbito lateral). La muestra se procesa para tinción de Gram, cultivo (en medios aerobio y anaerobio, y opcionalmente para aislamiento de micobacterias y hongos), prueba para detección de polisacárido capsular de neumococo, bioquímica (determinación del pH, lactato deshidrogenasa, proteínas, glucosa, adenosina desaminasa) y examen citológico.

10% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad incluidos en series recientes sufría una infección mixta, con participación del neumococo y otro patógeno, especialmente *Chlamydomphila pneumoniae* (7, 8). La posible gravedad de la infección mixta parcialmente tratada hace aconsejable considerar esta posibilidad en el grupo de pacientes que cumple criterios de hospitalización y, muy especialmente, en los casos de neumonía adquirida en la comunidad grave tributarios de ingreso en una UCI. Varios estudios indican que el tratamiento con la asociación de un betalactámico y un macrólido reduce la mortalidad a los 30

días del episodio agudo en mayor grado que la monoterapia con el betalactámico (9-13). La eficacia de la monoterapia con una fluoroquinolona activa frente al neumococo es, cuanto menos, superponible a la obtenida con la asociación del betalactámico y el macrólido (14-17), con la ventaja del empleo de una sola dosis diaria y la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial, de vía intravenosa a oral.

Los pacientes incluidos en el grupo 1 pueden recibir tratamiento por vía oral, en régimen domiciliario, con telitromicina o con una fluoroquinolona de tercera generación (levofloxacin) o de cuarta (moxifloxacin) durante siete

**Tabla 5. Microorganismos más frecuentes en función del índice de gravedad de la neumonía o del lugar de tratamiento.**

Grupo de riesgo	Microorganismos más frecuentes
Grupo 1: Pacientes con criterios de tratamiento domiciliario	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Coxiella burnetii</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Grupo 2: Pacientes con criterios de vigilancia breve ( $\leq 24$ h) en el Servicio de Urgencias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Microorganismos anaerobios (flora orofaríngea) <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia</i> spp.
Grupo 3: Pacientes con criterios de hospitalización	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydia</i> spp.

días. La telitromicina es activa frente a las cepas de neumococo que han desarrollado resistencia a los macrólidos y mantiene el espectro y la actividad de éstos frente a microorganismos causantes de neumonía atípica. Por ello, en todo tipo de pacientes sin comorbilidad grave, telitromicina debe ser el antibiótico de elección.

En España, la tasa de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los macrólidos se aproxima al 30% y alcanza valores de hasta el 65% cuando la cepa es resistente a la penicilina. No obstante, la tasa de fracasos clínicos del tratamiento con macrólidos es inferior a lo que cabría esperar del alto grado de resistencia observado *in vitro*, especialmente en casos de neumonía neumocócica no bacteriémica. Entre las posibles explicaciones se incluyen:

- 1) La concentración de los macrólidos en el líquido alveolar es varias veces superior a la concentración sérica y podría sobrepasar la CMI de algunas cepas con resistencia moderada.
- 2) El efecto de concentraciones subinhibitorias quizás se traduzca en un enlentecimiento de la multiplicación de *S. pneumoniae* o en una fagocitosis o lisis por los leucocitos más eficaz.
- 3) Un alto porcentaje de pacientes a los que se prescribe el macrólido tienen infección por microorganismos causantes de neumonía atípica y otros, con neumonía neumocócica leve, pueden mejorar espontáneamente.

En cualquier caso, los participantes en este consenso consideran que, en la situación actual, no es aconsejable el empleo de un macrólido en monoterapia salvo en pacientes con neumonía leve que tengan una prueba de detección de antígeno de *Legionella* en orina positiva. Otra situación en que eventualmente podría considerarse el tratamiento con un macrólido es el caso del paciente con neumonía leve y una prueba de detección de antígeno neumocócico en orina negativa. La negatividad de esta prueba no descarta la posibilidad de que la infección sea neumocócica, pero hace muy poco probable la existencia de bacteriemia por este microorganismo. En el supuesto de que la cepa fuese resistente a los macrólidos, el riesgo y la gravedad del fracaso del tratamiento con un macrólido probablemente son bajos. Pese a esto, si se opta por la monoterapia con un macrólido, deben establecerse las medidas oportunas para el control del paciente durante las primeras 24 a 48 horas de evolución.

En zonas geográficas donde la resistencia a la penicilina y los macrólidos se mantiene en grados relativamente bajos, la elección del tratamiento podría supeditarse a la existencia de factores de riesgo de colonización por cepas resistentes, tales como el hecho de haber recibido tratamiento con un betalactámico o un macrólido en los seis meses previos o tener contacto habitual con niños que acuden a una guardería.

Los pacientes incluidos en el grupo 2 (en los cuales se prevé la posibilidad del alta después de un periodo breve de vigilancia en el Servicio de Urgencias) pueden tratarse con las mismas pautas recomendadas en el apartado anterior, es decir, con telitromicina o con una fluoroquinolona administradas por vía oral, o bien puede optarse por una terapia secuencial con levofloxacino, inicialmente por vía intravenosa seguido de tratamiento oral tras la primera dosis intravenosa o después de la defervescencia, hasta completar 7 a 10 días. Como alternativa a estas pautas puede emplearse un betalactámico (ceftriaxona intravenosa o amoxicilina-ácido clavulánico intravenosa u oral), preferentemente asociado a un macrólido (azitromicina o claritromicina) por vía oral. En áreas donde la incidencia de infección por *Legionella* spp. sea muy baja puede considerarse la monoterapia con el betalactámico. En función de la gravedad del cuadro y de la evolución inicial, el tratamiento puede seguirse por vía oral con la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico y azitromicina o claritromicina.

Las pautas de tratamiento de los pacientes incluidos en el grupo 3 (con indicación de hospitalización) difieren en función de si el paciente cumple o no criterios de ingreso en una UCI. Los casos menos graves que no requieren ingreso en la UCI (indicación de ingreso en una unidad de

**Tabla 6. Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en función del lugar de tratamiento.**

	Tratamiento de elección	Alternativas	Duración
Grupo 1: Pacientes con criterios de tratamiento domiciliario	– Telitromicina v.o. – Moxifloxacino o levofloxacino v.o.	– Macrólido (azitromicina o claritromicina) <sup>1</sup>	7 días
Grupo 2: Pacientes con criterios de vigilancia breve ( $\leq 24$ h) en el Servicio de Urgencias	– Telitromicina v.o. – Moxifloxacino v.o. – Levofloxacino i.v. seguido de v.o.	– Ceftriaxona i.v. o amoxicilina-ácido clavulánico i.v. (o v.o.) asociadas a un macrólido (azitromicina o claritromicina) v.o.	7-10 días
Grupo 3: Pacientes con criterios de hospitalización <sup>2</sup> :			
– Hospitalización en una sala convencional	– Ceftriaxona i.v. asociada a un macrólido (azitromicina o claritromicina) v.o. o i.v. – Levofloxacino i.v. o v.o.	– Amoxicilina-ácido clavulánico i.v. asociada a un macrólido (azitromicina o claritromicina) v.o. o i.v.	10 días
– Hospitalización en UCI	– Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima i.v. asociada a levofloxacino i.v.	– Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima i.v. asociada a un macrólido (azitromicina o claritromicina) i.v.	10 días

<sup>1</sup>Ver las posibles indicaciones en el texto.

<sup>2</sup>Consultar las indicaciones de tratamiento anaerobicida o frente a *P. aeruginosa* en el texto.

hospitalización convencional) pueden tratarse con un beta-lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima o amoxicilina-ácido clavulánico) por vía parenteral, asociado a un macrólido (azitromicina, claritromicina) oral o intravenoso, o con levofloxacino por vía parenteral. A partir de la defervescencia, ambas pautas pueden pasarse a vía oral. En caso de haber comenzado con una cefalosporina, puede seguirse con amoxicilina-ácido clavulánico hasta completar 10 días.

Amoxicilina-ácido clavulánico puede emplearse para el tratamiento de la neumonía del paciente mayor de 65 años sin comorbilidad y de la neumonía del paciente con bronquitis crónica (riesgo de infección por *Haemophilus influenzae*), y es una de las pautas de elección si se considera probable la participación de microorganismos anaerobios (ver más adelante). Sin embargo, su espectro y actividad frente a las enterobacterias son inferiores a los de una cefalosporina de tercera generación, por lo que éstas se consideran de elección en cualquier otro caso.

Los pacientes que ingresan en la UCI pueden tratarse con la asociación de una cefalosporina (cefotaxima, ceftriaxona o cefepima) y levofloxacino por vía intravenosa, durante un mínimo de 10 días. Como alternativa, el levofloxacino puede sustituirse por un macrólido intravenoso (azitromicina o claritromicina). Aunque la neumonía producida por enterobacterias es poco frecuente (menos del 5% de los casos en la mayoría de las series de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren ingreso en la UCI), su posible gravedad y el hecho de que en

nuestro medio *Escherichia coli* (en orden de frecuencia la primera enterobacteria causante de neumonía) tenga tasas de resistencia a las fluoroquinolonas superiores al 20%, hacen desaconsejable su empleo en régimen de monoterapia.

Existen dos situaciones que justifican la modificación de las pautas recomendadas: la sospecha de infección por microorganismos anaerobios de la flora orofaríngea y la posibilidad de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Si la imagen radiográfica corresponde a un absceso de pulmón o muestra necrosis o cavitación, y se acompaña de expectoración maloliente o del antecedente de haber sufrido una aspiración, el diagnóstico de infección por microorganismos anaerobios es altamente probable y el tratamiento puede limitarse a la monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina o ertapenem. El tratamiento del absceso de pulmón debe prolongarse hasta la desaparición de la imagen radiográfica. En caso de que el paciente cumpla criterios de ingreso en una UCI, las recomendaciones incluyen sustituir la cefalosporina por un carbapenémico como ertapenem o por la asociación piperacilina-tazobactam.

Las circunstancias de riesgo de padecer infección por *P. aeruginosa* son:

- Paciente con bronquiectasias, fibrosis quística o bronquitis crónica moderada o grave, por las que haya recibido cuatro o más cursos de tratamiento antibiótico durante el último año.
- Tratamiento con corticosteroides ( $\geq 20$  mg al día de prednisona) durante un mes o más.

**Tabla 7. Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por aspiración o con riesgo de infección por *P. aeruginosa*.**

Grupo de riesgo	Tratamiento de elección	Alternativas	Duración
Neumonía por aspiración	– Amoxicilina-ácido clavulánico	– Ertapenem – Clindamicina	10 días <sup>1</sup>
Riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> <sup>2</sup>	– Asociación de cefepima con un aminoglucósido (tobramicina, amikacina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino)	– Asociación de un carbapenémico (imipenem o meropenem) o piperacilina-tazobactam con un aminoglucósido (tobramicina, amikacina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino)	15 días

<sup>1</sup>Mantener el tratamiento hasta la resolución radiográfica en caso de absceso de pulmón.

<sup>2</sup>Consultar los factores de riesgo en el texto.

- Antibioticoterapia por vía sistémica durante siete o más días en el curso del mes previo al desarrollo de la neumonía.
- Paciente con sida y CD4 <50.

En estos casos, el tratamiento antibiótico empírico inicial debe incluir un betalactámico activo frente a *P. aeruginosa*. Puede emplearse cefepima, un carbapenémico (imipenem o meropenem) o la asociación piperacilina-tazobactam. No se recomienda la ceftazidima por su escasa actividad frente a las cepas de neumococo resistentes a la penicilina. Durante los primeros tres a cinco días de tratamiento es conveniente asociar al betalactámico un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino).

En las Tablas 6 y 7 se muestran las pautas de tratamiento empírico recomendadas y en la Tabla 8 la dosis de los diferentes antibióticos.

## TERAPIA SECUENCIAL

Después de iniciar la terapia empírica intravenosa, la mayoría de los pacientes entrarán en una etapa de recuperación que finalizará con la curación clínica y la erradicación del patógeno. La fase de recuperación de los pacientes con neumonía adquirida en comunidad se puede dividir en tres periodos:

- El primer periodo comienza con el inicio de la terapia antimicrobiana, cuando el paciente está clínicamente inestable. El régimen inicial antimicrobiano no debería cambiar dentro de este periodo inicial, a no ser que haya un deterioro clínico. Este primer periodo finaliza cuando el paciente llega al punto de estabilidad clínica.
- Durante el segundo periodo el paciente muestra evidencia de mejoría clínica inicial. Los signos, síntomas y

anormalidades del laboratorio producidos por la infección comienzan a normalizarse. Este segundo periodo de mejoría clínica inicial puede ser de 24 a 48 horas.

- El tercer periodo se caracteriza por un mejoría clínica definitiva. Durante este tiempo de recuperación los signos, síntomas y anormalidades de laboratorio mejoran significativamente; en la mayoría de los pacientes esto ocurre después de cinco días de hospitalización. Este último periodo finaliza en el punto de resolución completa de los signos y síntomas, cuando el paciente se considera clínicamente curado. Se ha sugerido que a partir de este momento se puede iniciar la terapia secuencial.

**Tabla 8. Dosis y vías de administración de los antibióticos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.**

Fármaco	Vía	Dosis
Amikacina	i.v.	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina/ác. clav.	v.o.	825-125 mg/8 h
Amoxicilina/ác. clav.	i.v.	2-0,2 g/8 h
Azitromicina	v.o.-i.v. (3 días)	500 mg/24 h
Cefepima	i.v.	2 g/12 h
Cefotaxima	i.v.	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	i.v.	1-2 g/24 h
Ciprofloxacino	v.o.	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	i.v.	400 mg/8-12 h
Claritromicina	v.o.-i.v.	500 mg/12 h
Clindamicina	v.o.	300 mg/8 h
Clindamicina	i.v.	600 mg/8 h
Ertapenem	i.v.	1 g/24 h
Imipenem	i.v.	1 g/8 h
Levofloxacino	v.o.-i.v.	500 mg/24 h
Meropenem	i.v.	1 g/8 h
Moxifloxacino	v.o.	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	i.v.	4-0,5 g/6-8 h
Telitromicina	v.o.	800 mg/24 h
Tobramicina	i.v.	6 mg/kg/24 h

El enfoque tradicional de la terapia de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados ha sido la utilización de antibióticos intravenosos durante la fase de recuperación entera hasta que el paciente alcanza una mejoría clínica definitiva. En este punto, normalmente después de varios días de hospitalización, los antibióticos intravenosos se interrumpen y al paciente se le da el alta hospitalaria.

Con el enfoque de la terapia secuencial (18-23) se necesita identificar el punto de estabilidad durante la fase de recuperación. En este momento, cuando el paciente entra en el periodo de mejoría clínica inicial, los antibióticos intravenosos se cambian a antibióticos orales.

En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados, el agente etiológico se desconoce en más de la mitad de los casos. Por ello, lo más común es un cambio a antibióticos orales desde terapia parenteral empírica. En esta situación clínica, el antimicrobiano oral debe ser el equivalente al régimen intravenoso empírico con respecto al espectro de actividad antimicrobiana. Si más de un antimicrobiano oral se puede igualar a la actividad microbiológica del régimen intravenoso, se escogerá el fármaco con el mejor perfil farmacocinético.

En los pacientes con un patógeno causal identificado, la selección del antimicrobiano para la terapia secuencial se basa en el patrón de sensibilidad del microorganismo aislado. En este caso, el cambio a antimicrobianos orales se efectúa en relación a los microorganismos aislados. Considerando la concentración lograda en sangre con el antibiótico oral en relación con la del antibiótico intravenoso, el cambio a terapia oral se puede definir como terapia secuencial o terapia de disminución. Si el antibiótico oral alcanza la misma concentración que la formulación intravenosa, el cambio se puede definir como terapia secuencial (por ejemplo cambio a quinolona oral); si el antibiótico oral tiene una concentración más baja que la formulación intravenosa, el cambio se puede definir como terapia de disminución (por ejemplo cambio a un macrólido oral o a una cefalosporina).

## CONTROL DEL PACIENTE QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

### Definiciones y epidemiología

El concepto de “neumonía que no responde al tratamiento empírico” (24, 25) se aplica a aquellos casos de neumonía adquirida en la comunidad que evolucionan desfavorablemente de forma precoz o tardía. Siguiendo las definiciones de Arancibia y cols. (26) podríamos clasificar estos casos como “neumonía progresiva” cuando se produce un

deterioro clínico con insuficiencia respiratoria que requiere ventilación artificial o aparece “shock” séptico después de 72 horas de tratamiento, o como “neumonía que no responde propiamente dicha” cuando persiste la fiebre con síntomas clínicos después de al menos 72 horas de tratamiento.

Se considera “neumonía de lenta resolución” la de aquellos pacientes que a pesar de haber mejorado o desaparecido los síntomas clínicos presentan persistencia de la imagen radiográfica después de un mes del alta hospitalaria.

Aproximadamente un 10% de los pacientes hospitalizados con neumonía no responden al tratamiento empírico y un 6% del total pueden presentar neumonía progresiva. Esta incidencia de neumonía que no responde es inferior a la que se presenta en la neumonía intrahospitalaria (30% a 60%).

La mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad que no responde al tratamiento empírico es tres a cinco veces superior a la mortalidad del resto de las neumonías adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización, y en general supone un incremento de los días de estancia hospitalaria, los días hasta volver al trabajo y el coste de tratamiento. Esta población es, por lo tanto, diana para futuras intervenciones terapéuticas.

Las causas de la falta de respuesta han sido bien definidas por Arancibia y cols. (26) y podrían clasificarse de la siguiente forma:

- Infección primaria: demostración de un microorganismo que no estaba presente en los estudios microbiológicos iniciales (tuberculosis o *Pneumocystis carinii*).
- Infección definitiva persistente: demostración del mismo microorganismo inicial en determinaciones microbiológicas repetidas (se incluyen en este caso los microorganismos resistentes a los antibióticos) o en focos no sospechados inicialmente (empiema).
- Infección persistente probable: demostración inicial de un microorganismo, pero no en las determinaciones microbiológicas posteriores (cavitación).
- Infección nosocomial: demostración de un microorganismo que no se aislaba inicialmente y que es causa habitual de neumonía intrahospitalaria.
- Causa no infecciosa: demostración de un diagnóstico alternativo definitivo (bronquiolitis obliterante con neumonía organizada).
- Ausencia de diagnóstico: sin diagnóstico microbiológico ni alternativo.

La mortalidad de la neumonía que no responde es más elevada en las infecciones persistentes definitivas y en las infecciones nosocomiales, pudiendo llegar hasta un 80%.

## Actitud diagnóstica

La actitud diagnóstica debe incluir los siguientes apartados:

- Reevaluación completa de todos los resultados microbiológicos iniciales.
- Nueva evaluación microbiológica: cultivos de sangre, técnicas microbiológicas rápidas, cultivos de muestras respiratorias, a poder ser obtenidas mediante fibrobroncoscopia y que incluyan un lavado broncoalveolar (procesamiento de muestras como si se tratara de un paciente inmunodeprimido), obtención de líquido pleural para cultivo y biopsia pulmonar en algunos casos.
- Técnicas complementarias: TC torácica (derrame pleural, cavitación, tumores), gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (sospecha de tromboembolia pulmonar).

## Actitud terapéutica

La neumonía progresiva requiere un cambio terapéutico inmediato que incluye la administración de nuevos antibióticos que cubran a los microorganismos que habitualmente causan neumonía adquirida en la comunidad y a los patógenos intrahospitalarios como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *P. aeruginosa*. Una buena pauta sería la asociación de un carbapenémico o piperacilina-tazobactam con vancomicina y una fluoroquinolona. En algunos casos deben considerarse el virus respiratorio sincitial, el del herpes simple y el virus de la gripe.

En la neumonía que no responde el margen de cambio terapéutico no es tan apremiante, pero no difiere del anterior. Posteriormente al primer cambio antibiótico y si el paciente sigue sin responder, se añadirán otros antimicrobianos según los resultados obtenidos o empíricamente. En caso de falta de respuesta persistente y ausencia total de aislamientos microbianos se administrarán corticosteroides intravenosos ante la posibilidad que se trate de una bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

No se ha demostrado la eficacia de los tratamientos coadyuvantes moduladores de la respuesta inflamatoria, sea disminuyéndola o incrementándola (corticosteroides, anti-factor de necrosis tumoral, factor estimulador de colonias de granulocitos), y por lo tanto deben utilizarse de forma individualizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Frias, J., Gomis, M., Prieto, J. y cols. *Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11: 255-261.
2. Marrie, T., Lau, C., Wheeler, S., Wong, C., Vandervoort, M., Feagan, B. *A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia*. JAMA 2000; 283: 749-755.
3. Atlas, S., Benzer, T., Borowsky, L. *Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: An interventional trial*. Arch Intern Med 1998; 158: 1350-1356.
4. Fine, M.J., Auble, T.E., Yealy, D.M. y cols. *A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia*. N Engl J Med 1997; 336: 243-250.
5. Ewig, S., Ruiz, M., Mensa, J. y cols. *Severe community-acquired pneumonia: Assessment of severity criteria*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1102-1108.
6. Niederman, M., Bass, J., Campbell, G. y cols. *Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy*. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1418-1426.
7. Porath, A., Schlaeffer, F., Lieberman, D. *The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults*. J Infect 1997; 34: 41-48.
8. Kauppinen, M.T., Saikku, P., Kujala, P., Herva, E., Syrjala, H. *Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: A comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia*. Thorax 1996; 51: 185-189.
9. Gleason, P., Meehan, T., Fine, J., Galusha, D., Fine, M. *Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia*. Arch Intern Med 1999; 159: 2562-2572.
10. Stahl, J., Barza, M., Desjardin, J., Martin, R., Eckman, M. *Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia*. Arch Intern Med 1999; 159: 2576-2580.
11. Dudas, V., Hopefi, A., Jacobs, R., Guglielmo, J. *Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: A survey of nonteaching US community hospitals*. Ann Pharmacother 2000; 34: 446-452.
12. Mufson, M., Stanek, R. *Bacteremic pneumococcal pneumonia in one american city: A 20-year longitudinal study, 1978-1997*. Am J Med 1999; 107 (Suppl. 1A): 34S-43S.
13. Martínez, J.A., Horcajada, J.P., Almela, M. y cols. *Addition of a macrolide to a  $\beta$ -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia*. Clin Infect Dis 2003; 36: 389-395.
14. Dresser, L., Niederman, M., Paladino, J. *Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia*. Chest 2001; 119: 1439-1448.
15. File, T., Segreti, J., Dunbar, L. y cols. *A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia*. Antimicrob agents Chemother 1997; 41: 1965-1972.
16. Aubier, M., Lode, H., Gialdroni-Grassi, G. y cols. *Sparfloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: Pooled data analysis of two studies*. J Antimicrob Chemother 1996; 37 (Suppl. A): 73-82.
17. Finch, R., Schurmann, D., Collins, O. y cols. *Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring ini-*

- tial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-1754.
18. Bartlett, J.G., Dowell, S.F., Mandell, L.A. y cols. *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382.
  19. Niederman, M.S., Mandell, L.A., Anzueto, A. y cols. *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-1754.
  20. Ramírez, J.A. *Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin Pulm Med* 1995; 2: 327-333.
  21. Ramírez, J.A., Bordon, J. *Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia. Arch Intern Med* 2001; 161: 848-850.
  22. Ramírez, J.A., Srinath, L., Ahkee, S. y cols. *Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med* 1995; 155: 1273-1276.
  23. Ramírez, J.A., Vargas, S., Ritter, G.W. y cols. *Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge. Arch Intern Med* 1999; 159: 2449-2454.
  24. Fein, A.M., Feinsilver, S.H., Niederman, M.S. *Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. Clin Chest Med* 1993; 14: 555-569.
  25. Ménendez, R., Perpiñá, M., Torres, A. *Evaluation of non-resolving and progressive pneumonia. Semin Respir Infect* 2003; 18: 103-111.
  26. Arancibia, F., Ewig, S., Martínez, J.A. y cols. *Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-600.