

**Correspondencia:**

Alejandro Chirino  
Gordillo s-n, Ciudad de Mendoza  
E-mail chirino.alejandro@fcm.uncu.edu.ar

## Qué hay de nuevo en Neumonía Adquirida en la Comunidad

**Autores** Alejandro Chirino<sup>1</sup>, Verónica Brito<sup>2</sup> y Michael S. Niederman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

<sup>2</sup>Department of Medicine, Winthrop University Hospital, Mineola, NY, USA,

En los últimos años, se han producido avances clínicos en áreas relacionadas con el cuidado de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), tanto internados como ambulatorios, que conviene resaltar. Un aspecto importante referente al manejo de la NAC ha sido el creciente interés en comprender mejor la historia natural de la enfermedad, intentando definir el rol de escores pronósticos en la toma de decisión sobre el lugar de atención de los pacientes con NAC (ambulatorio, en internación o terapia intensiva [UCI]) y en la aplicación útil de marcadores serológicos (por ejemplo proteína C reactiva [PCR] y Procalcitonina [PCT]) en el pronóstico de la enfermedad. El espectro de patógenos está cambiando y se dispone de nuevos agentes terapéuticos pero la utilidad de los mismos se ve limitada por nuevos hallazgos de toxicidad no evidentes en los ensayos originales de dichos fármacos, previos a su aprobación para uso clínico. Además de nuevos antimicrobianos, existen cambios en los paradigmas de tratamiento de la NAC, focalizados en definir mejor cuál es la duración óptima del tratamiento y cuál es el rol de terapias auxiliares como corticoides o proteína C activada. Un tema que ha recibido atención especial en Estados Unidos ha sido la implementación de “estándares de cuidado” para pacientes con NAC desde organismos oficiales.

### Historia Natural y Pronóstico de la NAC

La mayoría de los estudios sobre NAC han examinado el impacto a corto plazo de la neumonía, específicamente la mortalidad a los 30 días. Recientemente, Kaplan y colaboradores<sup>1</sup> realizaron un gran estudio comparativo caso-control para evaluar la mortalidad al año en pacientes ancianos con NAC. Si bien la mortalidad hospitalaria por NAC excedía al grupo control (11% vs 5,5%, respectivamente), la diferencia en la mortalidad

al año fue aún más dramática (40,9% vs 29,9%, respectivamente). Estos hallazgos dejan en claro que la NAC es mucho más que una enfermedad autolimitada para aquellos que sobreviven, y que la mortalidad al año en pacientes ancianos es cuatro veces mayor que la mortalidad hospitalaria, con uno de tres sobrevivientes que mueren en el transcurso del año posterior a la hospitalización (Figura 1). La causa exacta de muerte no fue examinada en el estudio, pero la población era en general anciana, con 85% de los pacientes  $\geq$  de 65 años; se incluyeron además pacientes derivados de instituciones de cuidados crónicos y el 70% presentaba alguna comorbilidad asociada. Estos datos dejan en claro que la neumonía que requiere hospitalización debe ser prevenida, en lo posible, en pacientes ancianos.

### Evaluando el Pronóstico

El manejo óptimo de la NAC requiere el reconocimiento precoz de pacientes seriamente enfermos que pueden beneficiarse con la admisión hospitalaria y en UCI. Por otro lado, se debe evitar internaciones innecesarias, ya que el mayor impacto en los costos de cuidado de la NAC está determinado por la internación hospitalaria<sup>2</sup>.

Las dos herramientas comúnmente usadas para predecir el curso de la NAC son el índice de gravedad de la neumonía (IGN), desarrollado en EEUU, y la regla de la Sociedad Británica de Tórax, la cual ha sido recientemente modificada en la versión CURB-65 (en referencia en inglés a la evaluación de cinco factores: confusión, uremia elevada, frecuencia respiratoria elevada y presión sistólica o diastólica baja; y edad mayor de 65 años)<sup>3</sup>. Cada uno de estos sistemas tiene sus limitaciones y es mejor verlas en forma complementaria, idealmente identificando extremos opuestos del espectro de la enfermedad<sup>4</sup>.

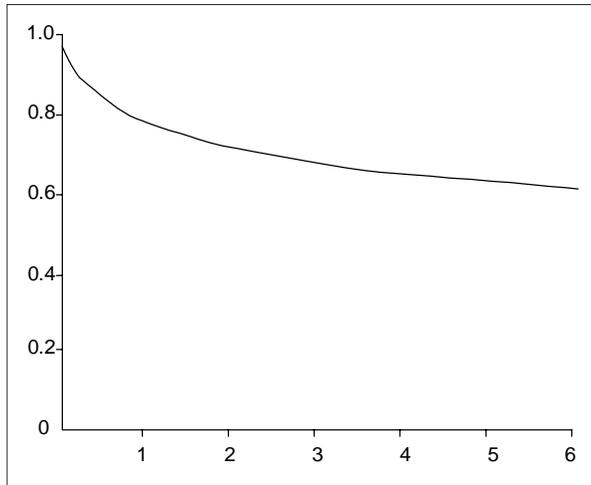


Fig. 1. Tabla de supervivencia de Kaplan-Meier ajustada, se aprecia que las estimaciones de mortalidad para la NAC sigue aumentando en los 5 años siguientes, resultando mayor que la observada en pacientes que no padecieron neumonía, según Kaplan et al.<sup>1</sup>.

En un estudio reciente [3] que compara el IGN y el CURB-65 en 3181 pacientes con NAC evaluados en la sala de emergencia, ambos métodos fueron buenos para predecir mortalidad y para identificar pacientes con bajo riesgo de muerte. Sin embargo, el IGN pareció ser mejor para identificar pacientes con bajo riesgo de morir. 68% de casos definidos por el IGN como bajo riesgo (clases I a III) tuvieron una mortalidad de 1.4% mientras que 61% de casos definidos por el CURB-65 como bajo riesgo (de 0 a 1 punto) tuvieron una mortalidad de 1.7%. El CURB-65 podría tener mayor valor en pacientes más graves, como aquellos con puntaje 2, 3, 4, o 5, cada uno con aumento progresivo del riesgo de morir, mientras que el IGN discrimina menos, al definir sólo dos grupos como pacientes graves. En otro análisis<sup>5</sup>, el CURB-65 pareció identificar mejor aquellos pacientes con NAC que podrían beneficiarse del tratamiento con drotrecogin alfa en el estudio PROWESS (ensayo acerca del uso de proteína C activada recombinante humana en sepsis grave). Una reevaluación de datos de ese estudio demostró que un umbral de  $\geq 3$  puntos en el CURB-65 se asoció con un descenso de 10,8% en la mortalidad al día 28 en los pacientes tratados con drotrecogin alfa comparado con controles ( $p < 0,018$ ) versus un descenso de un 9,7% en el mismo parámetro en pacientes tratados con un IGN clase IV y V ( $p < 0,013$ )<sup>5</sup>.

Si bien ambas mediciones (IGN y CURB-65) son buenas en predecir mortalidad, ninguno puede

usarse para definir el sitio de atención del paciente sin considerar otras variables clínicas y sociales. Un reciente comentario<sup>4</sup>, sugiere la combinación de ambos scores, reconociendo que ninguno es completo. En tal sentido, pacientes de bajo riesgo (aquellos con un IGN clase I a III o un CURB-65 de 0 a 1) pueden ser manejados ambulatoriamente, siempre que no existan anomalías serias de los signos vitales (en el caso del IGN), o comorbilidades (en el caso del CURB-65). En cambio pacientes de riesgo moderado (aquellos con un CURB-65  $\geq 2$  puntos o un IGN clase IV y V) probablemente deban ser internados y evaluados clínicamente, separando quienes deben ser admitidos en UCI de aquellos pacientes con estabilización clínica precoz que pueden requerir sólo una internación breve.

### Marcadores serológicos para predecir la evolución clínica

Los dos marcadores serológicos que han sido ampliamente estudiados son la PCR y la PCT. En general, ambos han sido usados como predictores de evolución y curso clínico de la NAC, aunque recientemente han sido obtenidos más datos con PCT<sup>6</sup>. Lo más llamativo ha sido que el uso de mediciones seriadas se correlaciona no sólo con el pronóstico, sino también que puede ser usado para definir la duración del tratamiento antibiótico.

En general, la PCR, una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado, no ha resultado tan sensible o específica para predecir infección como la PCT. Esta última, el precursor de la calcitonina, no posee efectos hormonales. Sus niveles séricos se elevan en las infecciones bacterianas severas, pero no en las infecciones virales. La PCT puede ser estimulada por toxinas microbianas (incluido el lipopolisacárido), citoquinas (como factor de necrosis tumoral, interleukina-1e interleukina-6), y por la respuesta inmune celular. En cambio, sus niveles son atenuados por citoquinas inducidas por virus (interferón- $\gamma$ ).

En un estudio<sup>7</sup> reciente de 185 pacientes en los cuales se obtuvo determinación de PCT dentro de las 24 horas de ingreso por NAC, los niveles se correlacionaron con el IGN (mayor PCT en clases III a V que en clases I ó II) y con el desarrollo de complicaciones (mayor en pacientes con empiema, ventilación mecánica y shock séptico) y los niveles fueron mayores además en aquellos pacientes que

fallecieron comparado con los que sobrevivieron. De manera interesante, en pacientes con bajo riesgo (bajo IGN), los niveles fueron mayores en quienes tenían una etiología bacteriana, pero estos hallazgos no se aplicaron en pacientes con NAC grave. Esto puede significar que niveles bajos de PCT en pacientes ambulatorios pueden indicar que es seguro suspender el tratamiento antibiótico.

Otro estudio<sup>6</sup> reciente apoya la idea de usar mediciones seriadas de PCT para guiar la necesidad de tratamiento antibiótico y la duración de la terapia. En dicho estudio, 302 pacientes con neumonía radiológica fueron randomizados a recibir tratamiento estándar o tratamiento guiado por la medición seriada de la PCT, evaluada al ingreso, 6 a 24 h después si los antibióticos eran suspendidos, y luego los días 4, 6 y 8. Sólo 3% de los pacientes no fueron internados, haciendo de éste un estudio primariamente de pacientes hospitalizados. Guiado por los niveles de PCT, a 15% de los pacientes se les suspendió el tratamiento antibiótico, comparado con un 1% en el grupo de tratamiento estándar. El uso de los niveles de PCT para guiar la terapia se asoció a una significativa reducción de la duración del tratamiento en todos los pacientes, más allá del IGN (figura 2). De manera más importante, la evolución clínica fue similar en ambos grupos, documentando la seguridad de buscar estrategias que acorten la duración del tratamiento antibiótico.

La medición seriada de la PCT ha sido usada además para definir pronóstico en pacientes con NAC grave. En un estudio<sup>8</sup> sobre 110 pacientes que tuvieron un dosaje de PCT en las 48 h de ingreso a UCI, los niveles de PCT fueron mayores en aquellos con rescate bacteriológico que en quienes los cultivos fueron negativos; y los niveles fueron mayores en los pacientes que presentaron complicaciones (shock séptico y disfunción orgánica) o muerte. Los mismos investigadores realizaron mediciones seriadas de PCT en 100 pacientes con NAC internados en UCI al ingreso y al día 3. En el estudio<sup>9</sup> se observó un descenso de la PCT en los sobrevivientes, mientras que en los que fallecieron la PCT se elevó al día 3. En dicho estudio, los factores relevantes predictores de mortalidad fueron: necesidad de ventilación mecánica (odds ratio [OR], 9,9); presencia de infiltrados multilobares (OR, 5,6); niveles aumentados de PCT (OR, 4,5); y el empeoramiento en un escore de fallo multiorgánico. Entre los pacientes ventilados, la perma-

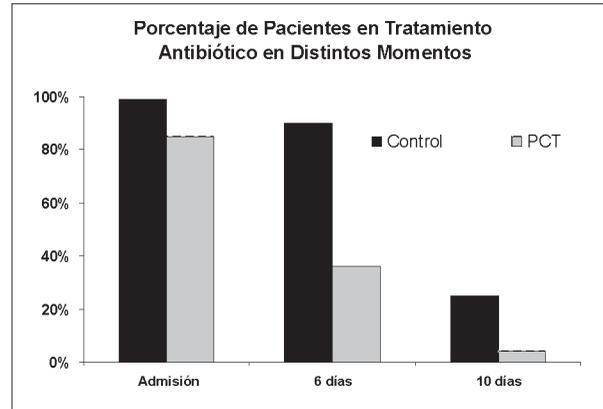


Fig. 2. Porcentaje de pacientes recibiendo antibióticos en los grupos control y procalcitonina a la admisión y durante el curso de la enfermedad. Los pacientes en el grupo procalcitonina fueron comparados con los controles, la exposición a antibióticos se redujo en pacientes guiados según la procalcitonina (riesgo relativo, 0.52; 95% IC, 0.48–0.55;  $p < 0.001$ ), según Christ-Crain et al.<sup>6</sup>.

nencia de niveles elevados de PCT al día 3 fue un importante predictor de mortalidad. La medición seriada de PCR en este estudio no tuvo valor predictivo.

## Nuevos Indicios en la Etiología de la NAC

### Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina (SPRP)

Recientemente, analizaron 1.817 aislamientos respiratorios de neumococo, usando datos de 44 centros en EEUU desde 1994 a 2003<sup>10</sup>. Ellos observaron que si bien la resistencia a penicilina estuvo presente (34,2%), no se apreció un incremento de la misma (figura 3). Por otro lado, la resistencia a macrólidos se encontró en aumento, mientras que la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol estaba declinando. Si bien el porcentaje de resistencia a quinolonas era muy bajo (<1%), el 21% de las muestras presentaban una mutación de primer grado (par C). Aunque dicha mutación no alteraba la sensibilidad al antibiótico, si se agregaba una segunda mutación (gyr A), el organismo se volvía resistente a las quinolonas, lo cual obliga a tener precaución con este tipo de mutaciones. En cuanto a opciones terapéuticas ante la sospecha de SPRP, las quinolonas siguen siendo efectivas, pero la ceftriaxona es el  $\beta$ -lactámico más activo frente al neumococo, con 6,9% de resistencia. En estudios clínicos este antibiótico sigue siendo la opción primaria, aún en caso de que exista resistencia in vitro. En cambio con cefuroxima se ha

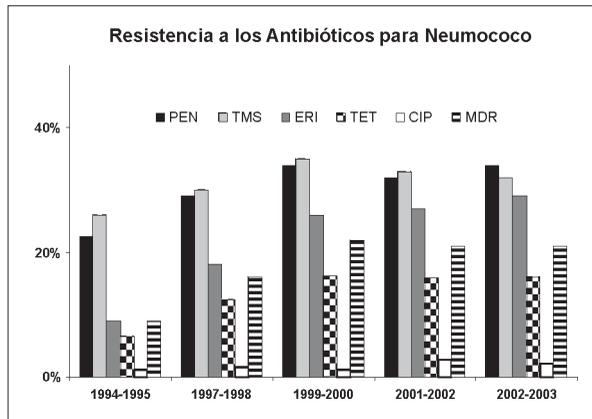


Fig. 3. Variación de los niveles de resistencia del neumococo a los distintos antibióticos en Estados Unidos entre 1997 y 2003 según Doern GV et al [10]. PEN = penicilina, incluye niveles R e I; TMS = trimetoprima-sulfametoxazol, incluye niveles R e I; ERI = eritromicina, incluye niveles R *erm*, R *mef* e I; TET = tetraciclinas; CIP = ciprofloxacina CIM  $\geq$  4 mcg/ml; MDR = multi-resistencia.

observado fallo clínico en pacientes bacterémicos con resistencia in-vitro a este agente<sup>11, 12</sup>.

Nuevos datos han mostrado que la terapia antibiótica reciente, dentro de los últimos 3 meses, es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia por parte del neumococo al mismo antimicrobiano<sup>13</sup>. En un prolijo estudio<sup>13</sup>, la Red de Bacteriología de Toronto evaluó datos de 3339 casos de infección neumocócica invasiva, de los cuales 563 tenían historia de tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses. En el estudio, el tratamiento reciente con penicilina, macrólidos, trimetoprima-sulfa y quinolonas (pero no con cefalosporinas) se asoció con mayor frecuencia de resistencia a ese agente. Entre todas las clases de antibióticos, la clase con mayor riesgo de desarrollar subsecuente resistencia fueron las quinolonas. Este último hallazgo es consistente con informes recientes de pérdida de respuesta clínica a quinolonas en pacientes con NAC y el mayor riesgo de que esto ocurra en pacientes con documentada exposición reciente a quinolonas<sup>14</sup>. Todos estos datos apoyan la idea de usar una “rotación antibiótica específica” para cada paciente en NAC, basada en la historia personal del uso reciente de antibióticos.

### Staphylococcus aureus Meticilino-Resistente (SAMR) Adquirido en la Comunidad

En los últimos años, SAMR se ha encontrado como causa esporádica de casos de NAC grave, especialmente siguiendo a una infección viral<sup>15</sup>.

Dicho patógeno no es el mismo que su contraparte nosocomial, difiriendo en bagaje genético, susceptibilidad del huésped, virulencia y sensibilidad a los antibióticos. Además, las cepas comunitarias poseen genes productores de una toxina necrotizante, la Leucocidina<sup>15</sup> de Panton-Valentine. Los casos denunciados han sido de neumonías necrotizantes graves, generalmente en personas previamente sanas, siguiendo a una infección viral o influenza documentada. El organismo es sensible a un amplio rango de antibióticos, incluyendo vancomicina, clindamicina, trimetoprima-sulfa y gentamicina, con sensibilidad variable a quinolonas<sup>15</sup>. El tratamiento óptimo no está aún definido, pero una serie de casos encontró fallos con el uso de vancomicina sola<sup>16</sup>, lo cual revertía con el agregado de clindamicina o linezolid. Estos hallazgos pueden explicarse por la actividad inhibitoria de la producción de toxinas demostrada por clindamicina y linezolid y por lo tanto sugieren que para el éxito terapéutico es necesaria no solo la acción antibacteriana sino también la actividad antitoxina.

### Virus

A pesar del reciente interés producido por el SARS y la gripe aviaria, muy poco es lo que se conoce sobre la frecuencia de infecciones virales en la NAC. Un estudio español<sup>17</sup> evaluó 338 pacientes con serología pareada para virus respiratorios, incluidos el virus de influenza, el parainfluenza, virus sincicial respiratorio y adenovirus. Dichos agentes fueron detectados en un 18% de los pacientes, y en la mitad de ellos los virus fueron el único agente presente. El virus Influenza fue el más común, representando el 64% de los virus detectados. El único correlato clínico de infección viral pura, comparado con la neumonía por neumococo, fue la presencia de fallo cardíaco y la ausencia de expectoración. Sólo el 8% de las neumonías virales puras necesitaron admisión en UCI, aunque el 58% tenían un IGN clase IV ó V. A pesar de la alta mortalidad esperada (dada por el IGN) ninguno de estos pacientes falleció.

Un reciente estudio chileno corroboró la alta frecuencia de virus en pacientes con NAC. En dicho estudio 176 pacientes hospitalizados con NAC fueron evaluados con extensos tests diagnósticos incluyendo aspirado nasofaríngeo para virus respiratorios. Los autores encontraron que un agente viral estaba presente en 32% de los pacientes

con diagnóstico etiológico, superado sólo por neumococo<sup>18</sup>. Los patógenos virales fueron aislados más frecuentemente en otoño e invierno y en pacientes con tratamiento antibiótico previo a la admisión. Este último hallazgo sugiere la posibilidad de que el uso previo de antibióticos haya erradicado cualquier bacteria que formara parte de una infección mixta, sobrevalorando la frecuencia de infecciones virales puras.

### Neumonía Aspirativa

La bacteriología de la neumonía aspirativa originada en la comunidad ha sido confusa y el rol exacto de los microorganismos anaerobios es incierto. Un reciente estudio demostró que los patógenos gram-negativos eran el tipo dominante de microorganismo y que los gérmenes anaerobios estaban presentes en sólo 11 de 95 pacientes, y en sólo 5 de ellos la flora era exclusivamente anaerobia<sup>19</sup> (figura 4). En otro estudio de 90 abscesos pulmonares<sup>20</sup>, sólo hubo infección pura por gérmenes anaerobios en 18 pacientes, mientras que otros 10 tenían infección mixta. En cambio, los microorganismos aerobios gram-negativos estuvieron presentes en 37 pacientes, con *Klebsiella pneumoniae* como patógeno dominante en 28 casos. Por lo tanto, queda en claro la importancia de los gérmenes gram-negativos entéricos en estas dos enfermedades relacionadas con la aspiración y deben ser tenidos en cuenta al seleccionar el tratamiento.

### Avances en el Tratamiento

Recientemente, autores holandeses<sup>21</sup> han comparado la terapia empírica versus el tratamiento inicial dirigido, en un estudio randomizado abierto en 262 pacientes con NAC radiológicamente documentada. El grupo de tratamiento empírico recibió  $\beta$ -lactámicos + inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, combinado con eritromicina para los pacientes internados en sala, ó ceftazidima más eritromicina para los que se internaban en UCI. Al grupo de tratamiento dirigido se le realizaron tinción de Gram de muestras de esputo y determinación de antígenos urinarios, sumado a la evaluación clínica, para definir el patógeno sospechoso. Se usó penicilina para tratar al neumococo, eritromicina para patógenos atípicos, amoxicilina/ácido clavulánico para infecciones mixtas y fluocloxacilina con o sin gentamicina para el tratamiento luego de un episodio de influenza. No hubo dife-

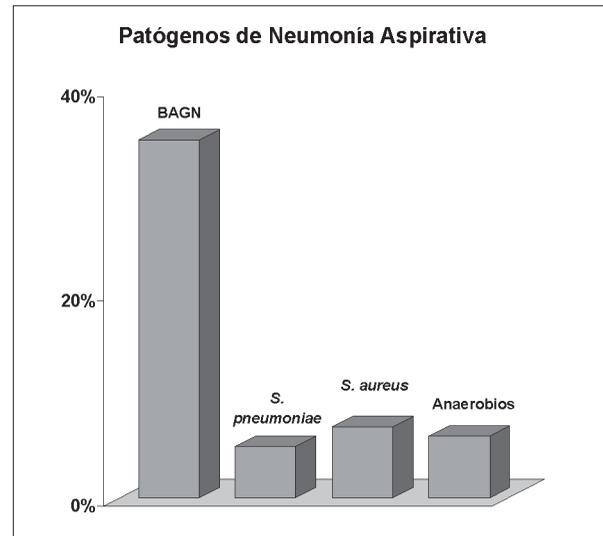


Fig. 4. Resultado del cultivo del líquido del lavado broncoalveolar no-broncoscópico recolectado en las primeras horas de ingreso a la UTI en 95 pacientes provenientes de hogares geriátricos con neumonía aspirativa, se aprecia que la etiología más común fueron los bacilos aerobios gram-negativos (BAGN). La frecuencia de *S. pneumoniae*, en general como parte de una flora mixta, fue similar a la de *S. pneumoniae* y *S. aureus*, según El-Sohl et al.<sup>19</sup>.

rencias entre los grupos en cuanto a estadía hospitalaria, fallo clínico temprano ó tardío, o mortalidad a los 30 días. En el grupo de tratamiento empírico se observó mayor mortalidad si el paciente era admitido a UCI, y hubo mayor incidencia de efectos adversos. Esto último podría deberse a efectos relacionados con el uso de eritromicina intravenosa en lugar de nuevos macrólidos, los cuales tienen menor índice de efectos adversos. Si bien el estudio demostró la seguridad del tratamiento empírico, no se evaluó otros beneficios del tratamiento dirigido, como el control a largo plazo del uso de antibióticos y la reducción de la resistencia a los antibióticos.

### Nuevos tratamientos y toxicidades

En los últimos años nuevos tratamientos han sido aprobados y nuevos datos están disponibles sobre su uso en el tratamiento de la NAC.

Una preocupación creciente sobre estos nuevos agentes es definir su rol en el manejo de la NAC. Las cuestiones de seguridad han sido las de mayor consideración con respecto a las quinolonas. Así, se ha documentado recientemente<sup>22</sup> la aparición de hiperglucemias e hipoglucemias con el uso de gatifloxacina, limitando su uso en pacientes diabéticos. Las quinolonas han causado prolonga-

ción del intervalo QT y arritmias cardíacas, lo cual ha reducido el uso de sparfloxacina. Un ensayo randomizado, a doble ciego, utilizando evaluación clínica y monitores con Holter, no encontró diferencias significativas entre levofloxacina y moxifloxacina en el desarrollo de alteraciones cardiológicas<sup>23</sup>. La telitromicina se ha asociado recientemente<sup>24</sup> a infrecuentes casos de necrosis hepática, lo cual obliga a considerar esta potencial complicación si se utiliza dicha droga.

### Duración del tratamiento

La duración óptima de la terapia antibiótica en la NAC es desconocida, pero datos recientes han apoyado el tratamiento abreviado, especialmente en pacientes ambulatorios.

Una nueva formulación de azitromicina permitió la administración de un curso completo de tratamiento con una dosis única de 2 gramos en pacientes ambulatorios<sup>25</sup>. La telitromicina ha sido usada con éxito por 5 días en pacientes ambulatorios, y la levofloxacina en dosis de 750 mg por 5 días ha demostrado ser tan efectiva como 500 mg por 10 días en pacientes internados<sup>26, 27</sup>. Un estudio reciente<sup>28</sup> comparó 3 días de tratamiento con amoxicilina versus 8 días en pacientes hospitalizados y mostró que la terapia abreviada fue comparable al tratamiento prolongado en cuanto a cura clínica. Sin embargo, dicho estudio incluyó sólo pacientes con NAC leve a moderada, y los pacientes fueron elegibles para el tratamiento corto sólo si mostraban mejoría clínica luego de 3 días de tratamiento intravenoso. Estos datos muestran además que una vez que el paciente se estabiliza clínicamente con el tratamiento intravenoso y pasa a vía oral, puede ser dado de alta de manera segura sin necesidad de continuar en observación en el hospital<sup>29</sup>.

### Terapia auxiliar en la NAC grave

Las guías actuales para pacientes con NAC grave recomiendan no usar monoterapia cualquiera sea el fármaco, incluidas las quinolonas. Un reciente estudio con monoterapia con levofloxacina comparada con terapia combinada en pacientes con NAC admitidos a UCI soporta dicha recomendación<sup>30</sup>.

Dos terapias auxiliares, la proteína C activada y los corticoides, han sido estudiadas en pacientes con NAC grave<sup>5, 31</sup>. Un análisis retrospectivo<sup>5</sup> del estudio PROWESS sobre la proteína C activada

(drotrecogin- $\alpha$ ) identificó que pacientes con NAC que recibieron dicha droga tuvieron un beneficio en la sobrevivencia, siempre que el score APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II) fuera  $\geq$  a 25, la etiología fuera neumocócica, tuviera un IGN clase IV ó V, ó un CURB-65 de al menos 3 puntos. Por razones no claras, aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado tuvieron un menor beneficio con dicha terapia. Además, mientras que el descenso en la mortalidad fue del 28% al día 28, sólo fue del 14% a los 90 días. Estos hechos, el limitado beneficio en pacientes con adecuado tratamiento antibiótico y la caída en el beneficio a los 3 meses, están en contra de la costoefectividad de esta terapia.

El tratamiento con corticoides se basa en la idea de que el fallo clínico es en gran parte debido a la respuesta inflamatoria exagerada más que a una infección descontrolada. En un estudio pequeño de 48 pacientes, randomizado, doble ciego<sup>31</sup>, se comparó la terapia con hidrocortisona (200 mg en bolo intravenoso seguido de una infusión de 10 mg/h por 7 días) contra placebo. Si bien todos los pacientes tenían NAC grave, no todos fueron tratados en UCI. En el estudio, el tratamiento con corticoides se asoció a una significativa reducción de la mortalidad, menor estadía hospitalaria y menor duración de la ventilación mecánica. Estos hallazgos sugieren que la terapia con corticoides no es deletérea, incluso en pacientes con una infección tan grave como la NAC.

### Medidas para el Cuidado de Pacientes Internados

Desde 1998, en EU se han formulado estándares de cuidado para pacientes con NAC apuntando a medidas que se han asociado con una mejoría en la evolución clínica, apuntando a que los hospitales cumplan dichas medidas dentro de lo posible (tabla 1). En cuanto a la elección del antibiótico, dichos estándares recomiendan no utilizar monoterapia en pacientes con NAC grave, y lo dicho anteriormente sustenta esta medida. Para la NAC no grave en pacientes admitidos al hospital, debería tratarse a todos los pacientes contra gérmenes atípicos ya sea con una fluorquinolona ó la combinación de un  $\beta$ -lactámico más un macrólido. En un estudio<sup>32</sup> de 2.209 pacientes con neumonía bacterémica, se encontró que la terapia combinada incluyendo cobertura contra patógenos atípicos

**Tabla 1.** Recomendaciones Actuales de Calidad de Cuidado Médico para los Pacientes Internados por NAC

- 
- Primera dosis de antibióticos administrada dentro de las primeras 4 horas de arribo al hospital.
  - Evaluación de la oxigenación dentro de las primeras 24 horas de arribo
  - Uso adecuado de antibióticos para pacientes internados
    - En piso
    - En la UTI
      - Incluye NO USAR monoterapia
  - Hemocultivos en las primeras 24 horas para todos los pacientes internados en la UTI dentro de las primeras 24 horas luego de la admisión
    - Realizar los hemocultivos antes de comenzar con los antibióticos para aquellos en quienes estos cultivos se toman en Sala de Emergencias.
  - Evaluación de la indicación y ofrecer vacunación contra neumococo e influenza si estuvieran indicadas.
  - Recomendación de dejar de fumar para todos los pacientes con NAC.
- 

se asoció con una reducción en la mortalidad y la readmisión hospitalaria. Sin embargo, el beneficio sólo se observó cuando se utilizó macrólidos, y no con quinolonas ó tetraciclinas<sup>32</sup>. La razón de este hallazgo es incierta, pero puede estar relacionada con los efectos antiinflamatorios de los macrólidos.

Las medidas centrales actuales, basadas en la evidencia (la mayoría de la cual se basa en estudios retrospectivos de bases de datos) son las siguientes: administrar la primera dosis de antibiótico dentro de las 4 h (recientemente cambiada a 6 horas) del arribo al hospital; seleccionar uno de los antibióticos recomendados para pacientes internados, con diferentes elecciones si el paciente ingresa a UCI; asegurar que si se toman cultivos de sangre los mismos se realicen antes de la administración de antibióticos; proveer adecuado consejo de cesación tabáquica; y evaluar a quienes debe ofrecérsele la vacunación antigripal y antineumocócica (tabla 1). Varias de estas áreas son controversiales y nuevos datos están disponibles ahora en cuanto a la recomendación de administrar el antibiótico dentro de las 4 horas, el no usar monoterapia en la NAC que ingresa a UCI, el valor de los cultivos de sangre y la seguridad de repetir la vacunación antineumocócica.

Un cambio importante ha sido el reconocimiento de la neumonía asociada al cuidado de la salud

(NACS), como entidad diferente de la NAC en cuanto a historia natural y bacteriología, por lo que probablemente el tratamiento de la NACS deba ser diferente al de la NAC<sup>33</sup>.

La controversia en cuanto al tiempo de administración del antibiótico ha sido ardua. Dos estudios recientes<sup>34, 35</sup> se han agregado a dicha controversia. El primero<sup>34</sup> confirmó que cuando el tratamiento es iniciado antes de las 4 horas la mortalidad se reduce. Los predictores de mayor tiempo hasta el inicio del antibiótico fueron el estado mental alterado, la ausencia de fiebre, la ausencia de hipoxemia y la mayor edad. Cuando estos factores son tenidos en cuenta, los autores concluyen que el tiempo de administración de la primera dosis de antibiótico probablemente no es un buen índice de calidad. Otro estudio apoya esta idea, encontrando que el 22% de 86 pacientes ancianos con NAC se presentan con hallazgos clínicos atípicos que llevan a un diagnóstico poco claro, situación en la cual estaría justificada una demora en la administración de los antibióticos<sup>35</sup>. En la editorial acompañante se comentó que estos hallazgos soportan la idea que un 100% de cumplimiento con el estándar de las 4 horas quizá no sea necesariamente sinónimo de buena práctica clínica<sup>36</sup>. Tal vez el objetivo debiera ser algo menor. El estándar de la administración de antibióticos ha cambiado a 6 horas en el 2007. Este cambio puede ser beneficioso, teniendo en cuenta un número de consecuencias adversas observadas con la regla de las 4 horas. Por ejemplo, en un hospital se comparó a pacientes con NAC tratados antes y después de la inclusión del estándar de las 4 horas<sup>37</sup>. En el estudio, en el periodo posterior a la regla de las 4 horas más pacientes fueron tratados prontamente dentro del mencionado periodo, pero hubo más diagnósticos erróneos. De esta manera, la puja por iniciar precozmente el tratamiento llevó al uso inapropiado e innecesario de los antibióticos, demostrado por el hecho de que más pacientes tuvieron un diagnóstico de NAC sin confirmación radiológica en el periodo posterior a la regla de las 4 horas (28,5% versus 20,6%,  $p=0,04$ ). Además, hubo menos pacientes con diagnóstico final en concordancia con el diagnóstico de ingreso de NAC luego de la regla de las 4 horas (59% versus 76%,  $p<0,001$ )<sup>37</sup>.

Los cultivos de sangre no han mostrado alterar favorablemente el curso de la NAC y por eso algunos sugieren que no deberían tomarse rutinaria-

mente. Metersky y cols.<sup>38</sup> estudiaron 13.043 pacientes con NAC admitidos en el hospital para definir predictores de bacteremia. Ellos encontraron los siguientes factores: antibioticoterapia previa (OR, 0,5); enfermedad hepática (OR, 2,3); TA sistólica < 90 mmHg (OR, 1,7); fiebre < 35 °C ó > 40°C (OR, 1,9); pulso > 125 latidos/min (OR, 1,9); BUN > 30 mg/dL (OR, 2,0); Natremia < 130 mEq/L (OR, 1,6); y glóbulos blancos < 5.000 / $\mu$ L ó > 20.000/ $\mu$ L (OR, 1,7). Los autores sugieren que en pacientes que han recibido antibióticos previos y no tienen ninguno de estos factores no se debería tomar cultivos de sangre, ya que sólo el 3% de dichos pacientes tendrá cultivos positivos valora- bles.

Una preocupación ha sido el énfasis dado en las medidas centrales a la vacunación contra el neumococo, dado que muchos pacientes podrían recibir vacunación repetida en menor tiempo que el recomendado de 5 años por desconocimiento de su historia de vacunaciones. Un estudio evaluó 179 pacientes que recibieron al menos 3 dosis de vacuna antineumocócica y los compararon con 181 que recibieron sólo una ó dos dosis<sup>39</sup>. Aún cuando el 54,6% recibió la vacunación repetida en un lapso  $\leq$  6 años, sólo un paciente presentó una reacción adversa, en la forma de taquicardia y entumecimiento del brazo. Esto demuestra que la vacunación repetida parece ser segura, y si bien no debería ser usada en forma indiscriminada, con su uso repetido los beneficios parecen superar a los riesgos. Un estudio<sup>40</sup> de una nueva vacuna conjugada heptavalente antineumocócica en niños, demostró beneficio no sólo en el grupo inmunizado, sino también en los adultos, particularmente  $\geq$  65 años. Otro estudio<sup>41</sup> analizó una base de datos evaluando el impacto de la inmunización previa contra el neumococo en pacientes hospitalizados con NAC. Sólo 12% de 62.918 pacientes recibieron vacunación previa, en los cuales se observó menor riesgo de morir por cualquier causa y menor riesgo de fallo respiratorio y otras complicaciones, como así también reducción en la estadía hospitalaria<sup>41</sup>.

## Conclusión

Si bien los estudios clínicos acerca de NAC en los años recientes han revisado largamente importantes tópicos, las nuevas direcciones, que han sido discutidas en la presente revisión, describen caminos para mejorar el manejo y la evolución clíni-

ca de los pacientes. Muchos de los hallazgos han sido incorporados en recomendaciones relacionadas con el manejo de la enfermedad, y la evidencia sobre la cual se basan esas medidas es sólida y continúa expandiéndose.

## Referencias

1. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, *et al.* Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003; 163: 317-323.
2. Ewig S, Ruiz M, Marcos MA, *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1102-1108.
3. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, *et al.* Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384-392.
4. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, *et al.* Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 73-81.
5. Laterre PF, Garber G, Levy H, *et al.* Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 2005; 35: 952-961.
6. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, *et al.* Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
7. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, *et al.* Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128: 2223-2229.
8. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B, Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 469-472.
9. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33: 257-263.
10. Doern GV, Richter SS, Miller A, *et al.* Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 139-148.
11. Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 2004; 32: 625-631.
12. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, *et al.* An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230-237.
13. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288-1297.
14. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 118-121.

15. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, *et al.* Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 100-107.
16. Micek ST, D.M., Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005; 128: 2732-2738.
17. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, *et al.* Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 124: 1343-1351.
18. Díaz A, Barria P, Niederman M, *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007; 131: 779-787.
19. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, *et al.* Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 1650-1654.
20. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 246.
21. Van der Eerden MM, Vlaspolter F, de Graaff CS, *et al.* Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672-678.
22. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, *et al.* Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 1352-1361.
23. Morganroth J, Dimarco JP, Anzueto A, Niederman MS, Choudhri S; CAPRIE Study Group. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3398-3406.
24. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006; 144: 415-420.
25. Blasi F, Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: S148-S155.
26. Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1657-1664.
27. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, *et al.* High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-760.
28. El Moussaoui R, de Borgie CA, Van den Broek P, *et al.* Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355.
29. Nathan RV, Rhew DC, Murray C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med* 2006; 119: 512.
30. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128: 172-183.
31. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, *et al.* Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-248.
32. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for Bacteremic Pneumonia: Improved Outcomes With Macrolides but Not Fluoroquinolones. *Chest* 2007; 131: 466-473.
33. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-3862.
34. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 11-15.
35. Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, Siddiqui F, Nsa W, Bratzler DW. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? *Chest* 2006; 130: 1-3.
36. Houck PM. Antibiotics and pneumonia: is timing everything or just a cause of more problems? *Chest* 2006; 130: 1-3.
37. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakhri MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 2007; 131: 1865-1869.
38. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 342-347.
39. Walker FJ, S.R., Bulkow LR, Strikas RA, Butler JC. Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1730-1735.
40. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, *et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
41. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093-1101.