

# FRACASO DEL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD. DEFINICIÓN Y ACTITUD A SEGUIR

José Abal Arca  
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Ourense

La mayoría de los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) responden satisfactoriamente al tratamiento antimicrobiano. No obstante, se ha estimado que aproximadamente en el 10 al 25% de los pacientes con NAC la enfermedad no remite en el tiempo previsto y que otro 10% puede presentar una neumonía progresiva con riesgo para la vida<sup>1-5</sup>.

Halm et al<sup>6</sup>, observaron que el tiempo medio para la estabilidad fue de 2 días para la frecuencia cardíaca ( $\leq 100$  latidos por minuto) y la presión sistólica ( $\geq 90$  mmHg), y 3 días para la frecuencia respiratoria ( $\leq 24$  respiraciones/minuto), saturación de oxígeno ( $\geq 90\%$ ) y temperatura ( $\leq 37,2^\circ$  C). Los pacientes con casos más severos de NAC al momento de su presentación tomaron más tiempo para alcanzar la estabilidad. Basándose en estos hallazgos, Arancibia et al<sup>1</sup> y Menéndez et al<sup>2</sup>, definen el fracaso del tratamiento en la NAC, como temprano ( $< 72$  horas) o tardío ( $> 72$  horas). El fracaso tardío del tratamiento fue definido como la persistencia o reaparición de fiebre y síntomas, o inestabilidad hemodinámica, el desarrollo de fallo respiratorio ( $pO_2 < 60$  mmHg o saturación  $< 90\%$  con  $FiO_2$  de 0,21), progresión radiográfica, o la aparición de nuevos focos infecciosos después de 72 horas de tratamiento antibiótico. El fracaso temprano fue definido como el deterioro clínico dentro de las primeras 72 horas de tratamiento, resultando de una o más de las siguientes causas: inestabilidad hemodinámica, aparición de fallo respiratorio, necesidad de ventilación mecánica, progresión radiográfica, o la aparición de nuevos focos infecciosos metastáticos.

Las causas de esta falta de respuesta pueden ser diversas (tabla I)<sup>7</sup>, y fueron clasificadas en tres categorías: infecciosa (primaria, persistente y nosocomial), no infecciosa e indeterminada<sup>1</sup>. En general, una edad más avan-

## Correspondencia:

José Abal Arca  
Servicio de Neumología. CH Ourense  
Rua Ramón Puga, 54. 32005 Ourense  
E-mail: jaa01o@saludalia.com

Tabla I. Causas de falta de respuesta al tratamiento empírico en la NAC<sup>7,13</sup>.

### TRATAMIENTO INAPROPIADO O INEFICAZ

Patógenos resistentes al tratamiento antimicrobiano o no cubiertos  
Patógenos infrecuentes (hongos, parásitos, micobacterias)  
Duración, posología o vía de administración inapropiada  
Falta de cumplimentación

### ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

Locales. Neumonía recurrente  
Inmunodeficiencias sistémicas

### PRESENCIA DE COMPLICACIONES

Empiema  
Focos sépticos a distancia  
Flebitis o infecciones por catéter  
Fiebre por fármacos  
Neumonía nosocomial  
Otras complicaciones no infecciosas

### DIAGNÓSTICO INCORRECTO

Embolia pulmonar. Infarto pulmonar  
Carcinoma broncogénico o metastático  
Edema agudo de pulmón (ICC)  
Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA)  
Hemorragia pulmonar  
Neumonía eosinófila aguda y crónica  
Neumonitis por hipersensibilidad  
Neumonitis intersticial aguda  
Vasculitis pulmonares  
Sarcoidosis  
Neumonitis lúpica  
Neumonía organizada criptogénica  
Neumonitis por radiación  
Neumonía lipoidea  
Infiltrados pulmonares inducidos por drogas  
Proteinosis alveolar pulmonar  
Secuestro pulmonar  
Cuerpo extraño

zada del paciente, múltiples enfermedades concomitantes y una mayor gravedad de la enfermedad demorarán la remisión de los signos y síntomas clínicos. Otros factores asociados con una remisión retardada son el alcoholismo, la neumonía multilobar y la bacteriemia. Habitualmente, el deterioro clínico se produce precozmente, en los tres primeros días, y es inusual un patrón de mejoría y posterior deterioro, que con frecuencia es resultado de una infección de localización profunda (empiema) o de un proceso intercurrente<sup>6</sup>.

Arancibia et al<sup>1</sup>, estudiaron 444 pacientes hospitalizados con NAC, de los cuales 49 (11%) tuvieron fracaso del tratamiento antibiótico. Treinta de 49 (61%) presentaron neumonía que no respondía al tratamiento y 19 de 49 (39%) tenían neumonía progresiva. Fue posible establecer una etiología definida del fracaso terapéutico en 32 de 49 pacientes (65%). Los fracasos fueron principalmente de origen infeccioso y comprendieron infecciones primarias, persistentes y nosocomiales. Las infecciones persistentes definidas, pero no las probables, se debieron mayoritariamente a la resistencia microbiana al tratamiento antibiótico empírico administrado. Las infecciones nosocomiales fueron especialmente frecuentes en los pacientes con neumonía progresiva y fueron la única causa de fracaso terapéutico asociada independientemente con la mortalidad. Rosón et al<sup>4</sup>, estudiaron 1335 pacientes, de los cuales 81 (6%) se consideraron fracasos del tratamiento. Se estableció un diagnóstico etiológico en 55 (67,9%). Los patógenos aislados más frecuentemente fueron *S. pneumoniae* (22%), *Legionella* (21%), *Haemophilus* (5%) y neumonía aspirativa (6%). *Legionella* y los bacilos gramnegativos se encontraron más frecuentemente en los fracasos que en los respondedores. Menéndez et al<sup>2</sup>, en un estudio multicéntrico español con un total de 1.424 pacientes, observaron fracaso del tratamiento en 215 (15,1%), 134 (62,3%) con fracaso temprano y 81 (37,7%) con fracaso tardío. La causa fue infecciosa en 86 (40%), no infecciosa en 34 (15,8%), e indeterminada en 95 (44,2%), sin diferencias entre fracaso temprano y tardío. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *S. pneumoniae* (21), *Streptococcus spp* (4), *S. aureus* (7), *Legionella spp* (4), *M. tuberculosis* (4) y Enterobacterias (5). Se encontraron microorganismos resistentes en 15 pacientes [*S. pneumoniae* (6), *S. aureus MR* (4), *K. pneumoniae* (1), *P. aeruginosa* (1), *Serratia marcescens* (1), *Acinetobacter* (2)]. La enfermedad hepática, clase de riesgo más alta, NAC multilobar, leucopenia, derrame pleural y cavitación fueron factores de riesgo. El fracaso del tratamiento incrementó el riesgo de muerte en 11 veces. Genné et al<sup>3</sup>, revisaron 82 estudios sobre NAC, con un total de 3048 pacientes, ocurriendo fracaso terapéutico en 479 casos (16%). Los efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, fueron la causa del 30% de fracasos, y los microorganismos resistentes fueron causa de menos del 6% de fracasos, principalmente por *S. pneu-*

*moniae* resistente a quinolonas. El-Solh et al<sup>8</sup>, estudiaron 52 pacientes ingresados en residencias de tercera edad, estableciendo una etiología definitiva del fracaso del tratamiento en 24 de 52 pacientes (46%), y se aisló un patógeno causal en 20 (39%). *S. aureus* meticilín-resistente representó el 33% del total de aislamientos, seguido por los bacilos gramnegativos (24%) y *P. aeruginosa* (14%). En el análisis multivariado, la exposición previa a antibióticos fue el factor más determinante ligado a la presencia de patógenos nosocomiales.

Se han estudiado diversos marcadores inflamatorios como predictores de fracaso del tratamiento o mala evolución de la neumonía. Así, un nivel de proteína C-reactiva (PCR) que no disminuye un 50% dentro de los primeros 4 días tras el ingreso es sugestivo de fracaso del tratamiento<sup>9</sup>. Los niveles de procalcitonina sérica descendieron durante el curso clínico de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), pero fueron significativamente más altos entre el día 1 y el día 7 en pacientes con evolución desfavorable<sup>10</sup>. En otro estudio, Gibot et al<sup>11</sup> observaron que una disminución progresiva de la concentración plasmática de los niveles del receptor soluble desencadenante expresado en las células mieloides (RSDEM-1), indica una evolución clínica favorable durante la fase de recuperación de la sepsis.

Si se observa deterioro clínico después de 24 horas de terapia antibiótica, el paciente no está clínicamente estable dentro de 72 horas, o no hay explicación para una lenta resolución después de 7 días, es necesaria una cuidadosa reevaluación del paciente. El protocolo diagnóstico debería incluir una investigación para gérmenes inusuales o resistentes que puedan estar implicados en sobreinfección o coinfección y la presencia de obstrucción al drenaje pulmonar y a un agente no infeccioso que pueda simular una neumonía. Más pruebas a considerar (tabla II) incluyen el examen microbiológico (muestras respiratorias y hemocultivos), detección de antígenos para neumococo y *Legionella spp* en orina y líquido pleural, y serologías; examen broncoscópico con catéter telescopado protegido (CTP) y lavado broncoalveolar (LBA) para cultivo, citología y biopsia transbronquial; y exámenes radiológicos (la tomografía axial computarizada (TAC) puede revelar colecciones no sospechadas de líquido pleural, obstrucción, nódulos pulmonares múltiples o cavitación en el interior de un infiltrado pulmonar y sitios extrapulmonares de infección; deberían considerarse la gammagrafía pulmonar, la TAC espiral, y/o la angiografía pulmonar si el paciente tiene riesgo de un émbolo pulmonar con infarto). Un cambio de terapia antibiótica debería ser instituido sólo después de que los cultivos han sido realizados<sup>12,13</sup>. La broncoscopia, incluso en presencia de tratamiento antibiótico, puede diagnosticar infección por patógenos resistentes o inusuales. Además, puede ser útil para detectar factores mecánicos que están posponiendo la remisión, como un

Tabla II. Técnicas diagnósticas a realizar en las NAC que no responden.

<b>ESPUTO</b>	Gram y cultivo de bacterias convencionales IFD para <i>Legionella</i> Tinción de Giemsa Tinción de Ziehl-Neelsen normal y modificado Tinción para hongos
<b>HEMOCULTIVOS</b>	2 seriados
<b>ORINA</b>	Antígenos para neumococo y <i>Legionella</i>
<b>LAVADO BRONCOALVEOLAR</b>	Gram y bacterias intracelulares Cultivos bacterianos y recuentos de colonias Ziehl-Neelsen normal y modificado Tinción de Giemsa Tinción para hongos IFD para <i>Legionella</i>
<b>CATÉTER TELESCOPADO PROTEGIDO</b>	Gram Cultivos bacterianos y recuentos de colonias Ziehl-Neelsen normal y modificado Tinción de Giemsa Tinción para hongos IFD para <i>Legionella</i>
<b>PAAF TRANSTORÁCICA (NO INTUBADOS)</b>	Gram Cultivos bacterianos y recuentos de colonias Ziehl-Neelsen normal y modificado Tinción de Giemsa Tinción para hongos IFD para <i>Legionella</i>
<b>PLEURA</b>	Cultivo aerobios y anaerobios Antígeno neumococo PCR neumococo y micobacterias Ziehl-Neelsen normal y modificado
<b>EXUDADO NASOFARÍNGEO</b>	PCR virus y microorganismos atípicos

cuerpo extraño aspirado o una lesión endobronquial obstructiva. Ortqvist et al<sup>14</sup>, estudiaron la utilidad del examen broncoscópico en 277 pacientes con fracasos terapéuticos, 7 (2,5%) con fracasos tempranos y 11 (4%) con fracasos tardíos. La broncoscopia fue de ayuda en establecer causas infecciosas o no infecciosas en todos menos en dos casos. Arancibia et al<sup>1</sup>, observaron que las técnicas broncoscópicas (CTP y LBA) mostraron un rendimiento de 40 y 42%, respectivamente, y la biopsia transbronquial, del 57%. La broncoscopia fue especial-

mente útil para determinar las causas no infecciosas de los fracasos terapéuticos.

La biopsia pulmonar abierta tiene una utilidad máxima para definir procesos no infecciosos en el paciente inmunocompetente, pero también puede detectar tuberculosis, infecciones fúngicas y otras causas infecciosas. Afortunadamente, en el contexto de la NAC, rara vez se requiere una biopsia pulmonar abierta. Así mismo, en un estudio llevado a cabo se puso de manifiesto que generalmente proporciona poca información para mejorar el pronóstico del paciente<sup>15</sup>.

### Bibliografía

1. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154 - 160.
2. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Pérez D, Puzo C, Sánchez Gascón F, Gallardo J, Álvarez C, Molinos L. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960 - 965.
3. Genné D, Kaiser L, Kinge TN, Lew D. Community-acquired pneumonia: causes of treatment failure in patients enrolled in clinical trials. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 949 - 954.
4. Rosón B, Carratalá J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502 - 508.
5. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 103 - 111.
6. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky S, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452 - 1457.
7. Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (5): 272 - 289.
8. El-Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 224 - 229.

9. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288 – 1291.

10. Luyt CE, Guérin V, Combes V, Trouillet JL, Ben Ayed S, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48 – 53.

11. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure G, Bollaert PE, Levy B. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 792 – 796.

12. Niederman MS, Mandel LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell G, et al. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with com-

munity-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730 – 1754.

13. Tan JS. Nonresponses and treatment failures with conventional empiric regimens in patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18: 883 – 897.

14. Orqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97: 576 – 582.

15. Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired requiring hospitalization. *Chest* 1994; 106: 23 – 27.