

INFECCIONES PULMONARES

F. González Vargas

Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

La mesa se compone principalmente de temas cotidianos de interés general como son la neumonía extrahospitalaria, las exacerbaciones de la EPOC y la quimioprofilaxis de la tuberculosis, a los que hemos añadido un primer tema más específico, las deficiencias de inmunoglobulinas cuyas principales manifestaciones clínicas son las infecciones respiratorias recidivantes, tanto de vías bajas como rinosinuales.

DEFICIENCIAS DE INMUNOGLOBULINAS E INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las deficiencias de anticuerpos representan casi el 70% de las inmunodeficiencias primarias¹ y aunque son procesos poco frecuentes, no debemos olvidarlos cuando estudiamos a un paciente con infecciones respiratorias frecuentes, porque su correcto diagnóstico y el tratamiento con inmunoglobulinas, pueden cambiar muy favorablemente el pronóstico a largo plazo.

El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en pacientes con déficit de la inmunidad humoral (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, síndrome hiper-IgM, déficit de subclases de la IgG), reduce la frecuencia de neumonía y previene la destrucción ulterior de las vías aéreas^{2,3,4}.

Los estudios sobre inmunodeficiencia común variable (ICV), la más frecuente entre las inmunodeficiencias subsidiarias de un tratamiento eficaz, comunican una mayor frecuencia de presentación de bronquiectasias en nuestro país^{3,5}, con casi el 60% de los casos, que en estudios anglosajones⁶. Esta mayor frecuencia de bronquiectasias coincide con un tiempo más prolongado entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico. Asimismo existen notables diferencias geográficas respecto a la frecuencia de registro de inmunodeficiencias en nuestro país¹, lo que sugiere la existencia de casos no diagnosticados.

Dado que las deficiencias de anticuerpos pueden manifestarse clínicamente a cualquier edad, con mayor frecuencia en la segunda y tercera décadas de la vida, el neumólogo debe realizar, en pacientes adultos con infecciones frecuentes o con bronquiectasias, un estudio etiológico minucioso que incluya entre otros, el despistaje de las deficiencias de inmunoglobulinas.

El Dr. Javier de Gracia Roldán atesora una amplia experiencia en estas enfermedades y ha publicado numerosos trabajos que abordan tanto su valoración diagnóstica como las indicaciones y la forma de administración de inmunoglobulina humana sustitutiva.

ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOPROFILAXIS EN TUBERCULOSIS

La quimioprofilaxis de la tuberculosis es un tema marcado en nuestro país por las limitaciones de los programas de prevención y control que nunca han sido plenamente satisfactorios. La prevención de la tuberculosis es una actividad en la que participan hoy en día muchas especialidades: Atención Primaria, Medicina Preventiva, Medicina Interna, las unidades de patología infecciosa, etc. Sin embargo es un clásico de la Neumología y nuestra especialidad debe estar a la cabeza de los avances que se vayan produciendo. Recientemente se ha publicado la normativa SEPAR sobre la prevención de la tuberculosis⁷, enfermedad considerada una "emergencia mundial" por la Organización Mundial de la Salud.

La prevención de la tuberculosis recobra además actualidad en nuestro país por factores demográficos ligados fundamentalmente a la inmigración procedente de países con alta incidencia de tuberculosis. Diversos trabajos muestran cifras elevadas de infección y enfermedad tuberculosa en estos colectivos^{8,9,10}, destacando el trabajo de Valles y colaboradores⁹, que encuentran una incidencia de enfermedad tuberculosa 18 veces superior en la población inmigrante que en la población nativa.

Otro aspecto de interés para la valoración de la pauta quimioterápica a seguir es el impacto de la resistencia del bacilo de Koch a fármacos antituberculosos, especialmente a isoniacida que es el fármaco más usado en quimioprofilaxis. Esto hace recomendable la averiguación del antibiograma del caso índice en los casos de tuberculosis de inmigrantes de países con alta prevalencia de TB en los que puede haber mayor riesgo de resistencia a isoniacida (H).

La duración de la pauta clásica de quimioprofilaxis secundaria con H, que debe ser mantenida idealmente durante un periodo entre 9 y 12 meses, dificulta la adhesión al tratamiento y condiciona incumplimientos y abandonos que limitan su efectividad. Esto ha moti-

vado la búsqueda de regímenes alternativos de menor duración, que incluyen básicamente rifampicina (R), sola o asociada a pirazinamida (Z) o isoniacida. Estas pautas cortas tienen una duración de 2 meses para la asociación de R y H, 4 meses para R sola, y de 3 meses para la combinación de R y H. Aunque todas ellas se han mostrado eficaces^{11, 12, 13} y son bien toleradas en niños y adultos jóvenes^{13, 14}, los datos actuales apuntan a una mayor toxicidad hepática de la pauta 2RZ, habiéndose descrito algunos casos de hepatitis fulminante en Estados Unidos.

Otra estrategia para mejorar el cumplimiento en determinados colectivos es la aplicación de una pauta intermitente¹⁵, que debe ser administrada en la modalidad de tratamiento directamente observado (TDO). Consiste en la administración de 900 mg de H dos veces en semana, durante un periodo de 9 meses, aprovechando las circunstancias del individuo, incentivando el cumplimiento con prestaciones socio-sanitarias.

Sobre todos estos puntos versará la intervención del Dr. Ignacio Rodríguez Blanco que ha revisado extensamente el estado actual de la prevención de la tuberculosis y que nos ayudará a decidir en que casos y de que forma se pueden plantear cambios en el régimen de quimioprofilaxis que practicamos habitualmente.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC EN PACIENTES CON FRECUENTES AGUDIZACIONES

Las guías clínicas sobre la EPOC definen este proceso por criterios funcionales de obstrucción poco reversible de todos conocidos. En contraste con esta definición uniformizadora, nuestra realidad práctica nos enfrenta a pacientes, que con el mismo diagnóstico de EPOC y con valores espirométricos similares, muestran una amplia heterogeneidad clínica. Por un lado se sitúan los pacientes con expectoración abundante y frecuentes episodios de agudización infectiva; por el otro los pacientes en los que predomina la disnea, con escaso esputo y pocas exacerbaciones. Entre ambos extremos un amplio espectro de pacientes EPOC que combinan en distinto grado esas características clínicas.

Algunos estudios han mostrado una pérdida acelerada de FEV₁ en pacientes con hipersecreción mucosa¹⁶, pero en general nuestro conocimiento de las diferencias en la historia natural, pronóstico, susceptibilidad a la exacerbación y al ingreso hospitalario y mejor forma de manejo de estos diferentes tipos clínicos integrados en la EPOC, es insuficiente.

Los pacientes con frecuentes exacerbaciones probablemente tengan una colonización bronquial más importante que además incluya gérmenes menos habi-

tuales y su resistencia a antibióticos sea mayor. Esto ha llevado a que las más recientes recomendaciones sobre tratamiento antibiótico incorporen unas recomendaciones específicas para los enfermos que superan un determinado número de episodios al año¹⁷.

Un estudio llevado a cabo en atención primaria, practicando tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) a los dos meses de una exacerbación en pacientes diagnosticados de EPOC¹⁸, encontró bronquiectasias en el 29% de los casos, predominando las de tipo cilíndrico, sin que existieran diferencias espirométricas entre los grupos con bronquiectasias y sin ellas. Las bronquiectasias varicosas y quísticas predominaron en pacientes con obstrucción más grave y mostraron mayor purulencia del esputo medida por una carta de colores estandarizada.

Estos datos llevan a pensar en la posibilidad de que en la EPOC, independientemente del grado de disminución del FEV₁, existe un subgrupo de pacientes con mayor inflamación e infecciones más frecuentes, que profundizan las lesiones bronquiales y pueden desarrollar bronquiectasias a largo plazo.

La ponencia del Dr. Francisco Casas Maldonado se centrará en el manejo de estos casos de EPOC en los que hay abiertas interrogantes no resueltas (papel del estudio bacteriológico en la clínica diaria, asociación a bronquiectasias no diagnosticadas, etc.), en los que incluso se vuelve a plantear la opción de utilizar pautas periódicas de tratamiento antibiótico¹⁹.

MANEJO AMBULATORIO DE LA NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una infección frecuente, con una significativa mortalidad. La diferencia de costes ocasionados por una neumonía que se ingresa en el hospital respecto a tratarla ambulatoriamente es muy importante. Este hecho contrasta con que la práctica médica referida a la decisión de ingreso de la neumonía es muy variable, oscilando el porcentaje de ingresos entre el 22 y el 63%^{20, 21}. En un reciente estudio realizado en España se recoge una tasa de ingreso del 61,4%²².

La decisión de ingresar una neumonía, obedece muchas veces a una "impresión clínica", que añade muchas circunstancias subjetivas a la estricta valoración de la gravedad del paciente. La normativa SEPAR sobre neumonías²³ establece unos criterios que incorporan circunstancias que podrían justificar el ingreso. Entre estas se incluyen la senilidad y la comorbilidad que por sí solas han perdido predicamento como criterios de ingreso. Con posterioridad al estudio de Fine y colaboradores²⁴, que clasifica las neumonías en cinco

grupos de riesgo creciente de mortalidad, las normativas vienen siendo más rigurosas en la valoración de la pertinencia ingreso^{25, 26}. Dichas normativas permiten reconocer muy bien a los pacientes graves que precisan hospitalización y los que claramente pueden ser tratados ambulatoriamente. Sin embargo muchos casos son de gravedad intermedia y en estos la decisión del ingreso sigue dependiendo del juicio clínico.

Aunque las nuevas técnicas de investigación microbiológica son muy prometedoras para la práctica diaria en un futuro próximo (detección rápida de antígenos urinarios de neumococo y legionella, técnicas para detección de ADN (PCR) en sangre para neumococo y en frotis faríngeo para mycoplasma y chlamydia, etc.), el tratamiento de la NAC ambulatoria en la actualidad, es casi siempre empírico. Esto obliga a valorar la etiología más probable y la sensibilidad de los gérmenes implicados.

La elección del tratamiento antibiótico basada en la diferenciación clínica de neumonía "típica" y "atípica" ha perdido vigencia ya que no predice adecuadamente el germen responsable.

El estudio etiológico de la NAC en general, y aún más el de las NAC ambulatorias, presenta dificultades que hacen que en las mejores series un 50% de los casos queden sin identificar. Respecto a la etiología de la NAC tratada ambulatoriamente, existen pocos estudios, basados en gran parte en serologías, muchos de los cuales adolecen de escasez de medios de identificación bacteriana. Estos estudios muestran notables diferencias en la frecuencia de los gérmenes responsables, relacionadas con variables poblacionales, geográficas, estacionales, y de métodos de estudio utilizados.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio español²⁷, que utilizando una amplia metodología diagnóstica, consigue un diagnóstico etiológico en el 66% de 247 pacientes diagnosticados en un servicio de urgencias de neumonía no grave, clasificados con arreglo a la clasificación de Fine en los grupos I, II y III. Destaca de este estudio que mientras en la clase I de Fine un 69% de los casos estaban producidos por gérmenes atípicos, en las clases II y III predominó el neumococo (45%) aunque globalmente hubo una proporción similar de pacientes con gérmenes atípicos. La presencia de comorbilidad no tuvo valor predictivo de la etiología neumónica.

La elección del fármaco a utilizar para el tratamiento de la NAC debe también tener en cuenta patrones geográficos de resistencia a los antibióticos, especialmente importante en lo que se refiere al neumococo. La cifra de gérmenes resistentes aumenta en proporción a la presión antibiótica y el uso masivo e indiscriminado de los mismos. En España se han comunicado altas tasas de neumococos resistentes y en un estudio recien-

te sobre 100 neumonías neumocócicas hospitalizadas, un 49% presentaban resistencia a penicilina, un 31% a cefalosporinas y un 27% a macrólidos. Hasta la fecha sin embargo no se ha podido demostrar que la resistencia del neumococo a los antibióticos influya de forma importante en la mortalidad²⁸. Asimismo están apareciendo en el mercado nuevos antibióticos muy eficaces frente a neumococos resistentes (nuevas quinolonas, telitromicina, etc.), cuya indicación debería ser escrupulosa para preservar su actividad.

El Dr. Francisco Javier Álvarez Gutiérrez nos presentará los resultados de un protocolo de manejo de la NAC ambulatoria, en una amplia serie seguida de forma estrecha en su consulta a demanda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matamoros N, Milá J, Español T, Raga S, Fontán G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17: 333-9.
2. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-4.
3. Martínez García MA, De Rojas MD, Nauffal MD, Muñoz Pamplona MP, Compte L, Macian V et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med* 2001; 95: 191-5.
4. De Gracia J, Vendrell M, Guarner ML, Vidal R, Miravittles M, Mayordomo C et al. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 201-6.
5. De Gracia J, Morell F, Español T, Orriols R, Riba A, Guarner ML et al. Inmunodeficiencia común variable: estudio clínico de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 332-7.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
7. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 441-51.
8. Tuberculosis en la población inmigrante de Bilbao. Salinas C, Altube L, España P, Capelastegui A, Quintana JM. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 506-10.
9. Valles X, Sánchez F, Panella H, García de Olalla P, Jansa JM, Cayla JA. Tuberculosis importada: una

- enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002 Mar 23; 118: 376-8.
10. Fernández San Francisco MT, Díaz Portillo J, Sánchez Romero JM, Pérez Fernández A, Vadillo J. Prevalencia de la tuberculosis entre la población inmigrante en Ceuta. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75: 551-8.
 11. Joint Tuberculosis Committee on prophylaxis, 1982. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. *Thorax* 1998; 53: 536-54.
 12. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes García M, Hafner R et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 1445-50.
 13. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1735-8.
 14. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 169-71.
 15. Grupo de estudio del Taller de 1999 de la Unidad de investigación en tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 161-5.
 16. Vestbo J, Prescott E, Lange P and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucous secretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1530-5.
 17. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monsó E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 81-9.
 18. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stokley RA. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-42.
 19. De Gracia X, Álvarez A, Mata F. Indicaciones y pautas de tratamiento antimicrobiano en las infecciones bronquiales. *Fmc SEPAR* N.01.3: 21-6.
 20. Woodhead MA, Macfarlane JT, Mc Craken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671-4.
 21. Marie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283: 749-55.
 22. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
 23. Dorca J, Bello S, Blanquer J, De Celis R, Molinos I, Torres A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 240-6.
 24. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BA, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
 25. Macfarlane J, Boswell T, Douglas G, Finch R, Holmes W, Honebourne D, et al. BTS guidelines for the management of the community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 156 (Supp 4):1-64.
 26. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WZ, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
 27. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz González A, García M, Mamonelles A, et al. Non severe community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1866-72.
 28. Torres A. Impacto de las resistencias de *S. pneumoniae* a la penicilina y otros antibióticos en el manejo y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Supp 4): 94-99.

DEFICIENCIAS DE INMUNOGLOBULINAS E INFECCIONES RESPIRATORIAS

J. de Gracia, A. Álvarez y M. Vendrell*

Seervicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. *Sección de Neumología. Hospital Josep Trueta de Girona

INTRODUCCIÓN

Durante el fenómeno de la respiración, junto con el aire inspirado penetran en el aparato respiratorio gran cantidad de partículas (humos, gases, orgánicas e inorgánicas) potencialmente dañinas. Por este motivo, el aparato respiratorio dispone de un vasto mecanismo defensivo (físicos, reflejos, escalera mucociliar, celulares y defensas humorales y locales no celulares) para neutralizar, destruir y eliminar todas estas partículas y evitar el desarrollo de enfermedad. Las inmunoglobulinas y en especial la Ig A, la Ig G y sus isotipos (subclases) forman parte de estos mecanismos de defensa pul-

monar con una acción predominante sobre los agentes infecciosos. Es por ello, que todas aquellas situaciones que conduzcan a un déficit en la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas) van a favorecer que se produzca colonización bacteriana de tracto respiratorio e infecciones respiratorias recurrentes (sinusitis, neumonías) que pueden dar lugar al desarrollo de una broncopatía crónica como las bronquiectasias.

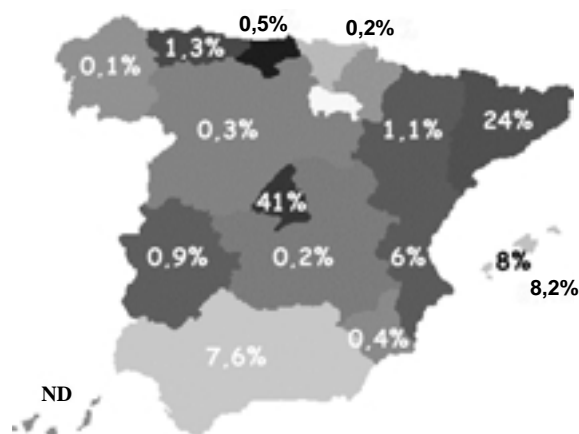
Las enfermedades que mejor representan esta situación son las inmunodeficiencias primarias por déficit predominante en la producción de anticuerpos que agrupa una serie de entidades (Tabla 1) de entre las cuales debemos destacar el déficit de Ig A (DIg A), la

TABLA 1
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS POR DÉFICIT PREDOMINANTE DE ANTICUERPOS

| DENOMINACIÓN | CARACTERÍSTICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS | PATOGÉNESIS SUPUESTA |
|---|---|---|
| 1. Agammaglobulinemia ligada a X | Todos los isotipos disminuidos Respuesta de anticuerpos disminuida | Mutaciones en <i>btk</i> |
| 2. Agammaglobulinemia autosómica recesiva | Todos los isotipos disminuidos Respuesta de anticuerpos disminuida | Mutaciones en los genes <i>m o 15</i> ; Otras |
| 3. Delecciones genes de cadenas pesadas de Ig | IgG1, IgG2 o IgG4 ausentes; a veces IgE e IgA1 o IgA2 ausentes | Delección cromosómica en 14q32 |
| 4. Déficit de la cadena k autosómica recesiva | Ig(k) disminuida. Respuesta de anticuerpos normal-disminuida | Mutaciones puntuales en el cromosoma 2p11 en algunos pacientes |
| 5. Deficiencias selectivas de Ig a. Deficiencia de subclases de IgG b. Deficiencia de IgA | Disminución de una o más subclases de IgG (IgG2). Respuesta de anticuerpos normal-disminuida Disminución de IgA1 e IgA2. Respuesta de anticuerpos normal-disminuida | Defectos en el cambio de isotipo Fallo en la diferenciación terminal de células B IgA+ |
| 6. Déficit de anticuerpos con Ig normal o alta | Normal Respuesta de anticuerpos disminuida | Desconocida |
| 7. Inmunodeficiencia variable común | Disminución de IgG y a menudo de IgA,+/-IgM Respuesta de anticuerpos disminuida | Variable; desconocida |
| 8. Síndrome hiper IgM no ligado a X | IgM e IgD elevadas o normales; otros isotipos disminuidos Respuesta de anticuerpos disminuida | Desconocida |
| 9. Hipogammaglobulinemia transitoria infantil | IgG e IgA disminuidas Respuesta de anticuerpos normal-disminuida | Defecto en la diferenciación: retraso en la maduración de la función T |

inmunodeficiencia variable común (IVC), el déficit de subclases de Ig G (DSIgG) y el déficit de producción de anticuerpos con inmunoglobulinas normales que representan el 37,4%, 20,4%, 5,1% y 05,% respectivamente de las 1552 inmunodeficiencias primarias recogidas en el registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP)¹. Estas inmunodeficiencias además de ser las más frecuentes y a diferencia de la mayoría del resto de las enfermedades que forman parte de las inmunodeficiencias primarias (IDP), no son procesos exclusivos de la infancia, si no que con frecuencia se manifiestan en la edad adulta entre la 2ª y 4ª década de la vida y por tanto, el diagnóstico deberá de realizarlo los médicos de adultos, especialmente neumólogos, internistas y médicos de familia.

Aunque estas enfermedades con frecuencia presentan manifestaciones digestivas (gastroenteritis, infestación por *Giardia lamblia*) y tienen una incidencia mayor que la población normal de neoplasias² (digestivas, enfermedades linfoproliferativas) y enfermedades autoinmunes, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las respiratorias (sinusitis, otitis, neumonías, bronquiectasias). La importancia de realizar el diagnóstico de los déficits predominantes de producción de anticuerpos radica en el hecho de que suelen ser tributarios de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas³, el cual ha demostrado ser eficaz en el control de las manifestaciones respiratorias y en la implantación o progresión de la broncopatía crónica que es la causa de muerte más frecuente. Desgraciadamente, en nuestro medio, los médicos de adultos todavía pensamos poco en estas enfermedades como lo demuestran las desigualdades territoriales de diagnósticos realizados en nuestro país (Figura 1) y al hecho de que exista un



Nº Total de diagnósticos: 1552
Porcentaje de diagnósticos por Autonomías

Fig. 1. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (1)

retraso considerable desde el inicio de los síntomas y el momento en que se establece el diagnóstico, que llega a ser de hasta 10 años para la IVC según datos recogidos de la REDIP¹ y como consecuencia de ello, muchos de los pacientes ya presentan una broncopatía crónica establecida en el momento de su diagnóstico.

El propósito de esta comunicación es mostrar las características clínicas más frecuentes de estas enfermedades y el algoritmo de estudio, diagnóstico y tratamiento que nos permita reconocerlas en nuestra práctica clínica diaria e indicar tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas.

INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN (IVC)

Tiene una incidencia de 1:10.000 a 1:50.000 individuos. Afecta por igual a ambos sexos y aunque puede presentarse a cualquier edad suele hacerlo entre la 2ª y 4ª década de la vida. Debe sospecharse en pacientes con infecciones sinopulmonares y gastrointestinales recurrentes, infecciones bacterianas graves por gérmenes encapsulados o con enfermedades autoinmunes⁴. El pronóstico de la enfermedad está determinado, en la mayoría de los casos, por la patología respiratoria que está presente en casi la totalidad de los pacientes en el momento del diagnóstico y que será tanto más grave cuanto más tiempo se tarde en hacer el diagnóstico desde el inicio de los síntomas. Su evolución natural es hacia el desarrollo de una broncopatía crónica, como las bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y cor pulmonale que son las causas de muerte más frecuentes. El diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad y la instauración precoz de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas es importante ya que es el único tratamiento que ha demostrado su eficacia en el control de la patología respiratoria evitando su aparición o su progresión cuando ya está presente en el momento del diagnóstico.

El tratamiento específico se realizará con gammaglobulina polivalente por vía intravenosa a la dosis y con la periodicidad necesaria para alcanzar niveles séricos valle de Ig G lo más próximos a la normalidad (Ig G > 600 mg/dl), lo que se corresponde con dosis aproximada de 400 a 600 mg/kg de peso y una periodicidad de 15 a 28 días. Tratamiento específico o sintomático de las complicaciones (Tabla 2).

DÉFICIT DE SUBCLASES DE IGG (DSIGG)

Existe cuatro isotipos o subclases de la IgG (IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4) con más de un 95% de similitud en su estructura molecular, pero también con importantes

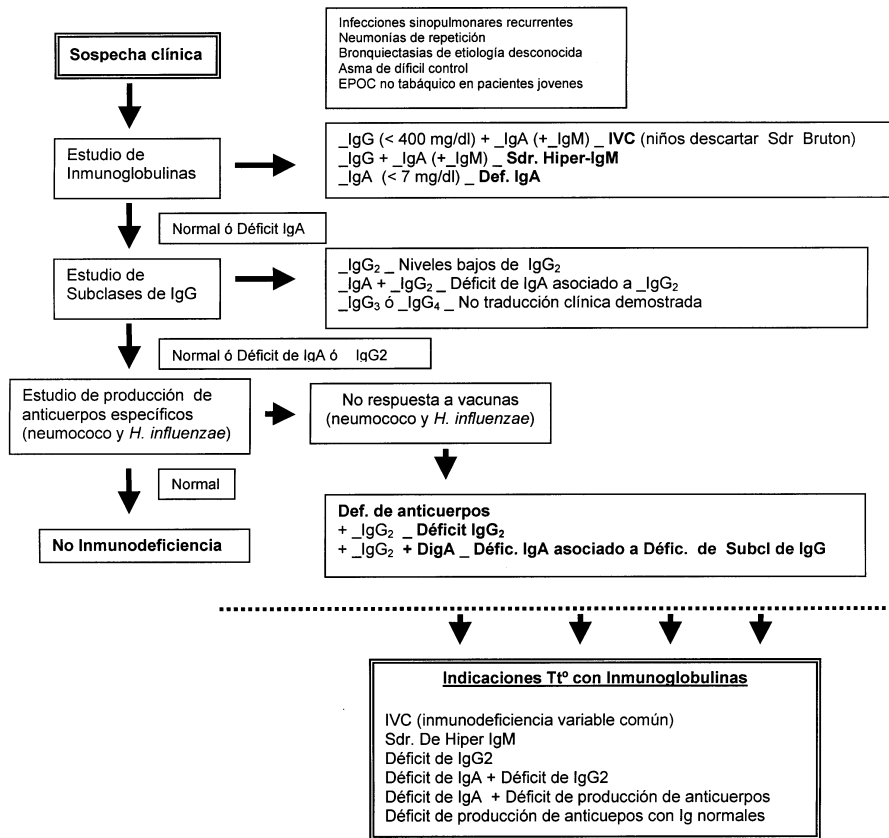


Fig. 2. Algoritmo de Estudio, Diagnóstico y tratamiento IDP

diferencias cuantitativas y cualitativas. Así mientras la IgG1 y la IgG2 representan el 63% y 25% respectivamente de la Ig G total, la IgG3 sólo representa el 8% y la IgG4 el 4%. Pacientes con déficit de Ig G1 se englobarían en la IVC, ya que al representar el 63% de la Ig G Total, ésta estará descendida. Así pues, cuando se habla de déficit de subclases de Ig G nos vamos a referir al resto de las otras tres subclases que suelen cursar con valores de Ig G total normales o elevadas.

La cuantificación de las subclases de Ig G debe hacerse por técnicas de RIA, ELISA o Nefelometría usando anticuerpos monoclonales⁵. Cada laboratorio debe establecer los valores de normalidad en su población de referencia ya que existen variaciones importantes interlaboratorio, pero también inter-étnicas. Otro problema añadido es el hecho de que valores bajos de una o más subclases de Ig G pueden detectarse en población sana; así, hasta un 25% de la población adulta pueden tener niveles séricos de IgG4 indetectables. Todo ello ha dado lugar a gran confusión a la hora de utilizar el “déficit” de subclase de Ig G y lo que ello implica. Debemos diferenciar entre “valores séricos bajos o descendidos” y “déficit”; este último, implica la existencia de: a) niveles séricos bajos o ausentes de una

o más subclases de Ig G; b) manifestaciones clínicas compatibles y c) la demostración de que existe una respuesta inadecuada en la producción de anticuerpos específicos frente a antígenos polisacáridos. Por el contrario, no deberemos utilizar el término “déficit de subclase de Ig G” en aquellos pacientes que sólo tengan niveles séricos descendidos de las subclases. Esta diferenciación es de gran importancia a la hora de indicar el tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas.

Sólo el déficit de Ig G2 ha sido asociado con la aparición de patología; así pacientes con déficit de IgG2 suelen cursar con infecciones respiratorias frecuentes (como otitis, sinusitis, bronquitis, neumonías) por gérmenes capsulados que pueden dar lugar a alteraciones en la función pulmonar⁶ y a la aparición de bronquiectasias⁷. Algunos pacientes pueden presentar enfermedades autoinmunes y una mayor incidencia de enfermedades neoplásicas.

La causa del déficit de subclases de Ig G es generalmente desconocida, aunque en algunos casos se han identificado delecciones genéticas. Déficits de subclases de Ig G son más frecuentes entre familiares de pacientes con IVC, pueden asociarse a déficits de Ig A y a otras IDP como la ataxia-telangiectasia.

TABLA 2
TRATAMIENTO CON IGIV (*)

| | |
|--|--------------------------------|
| DOSIS INICIAL | |
| 300 mg/Kg.peso/semanal/3semanas | |
| DOSIS DE MANTENIMIENTO | |
| 300 mg/Kg. peso/21 días | |
| AJUSTE DOSIS MANTENIMIENTO | |
| Ig sérica < 600 mg/dl | Ig sérica >1000mg/dl |
| 50-100 mg/Kg.peso | 50-100 mg/Kg.peso |
| y/o periodicidad/14 días | y/o periodicidad/28 días |
| No control manifestaciones clínicas | |
| > 50-100 mg/Kg.peso | |
| periodicidad/14 días | |

* Modificado de De Gracia y col³

El tratamiento con gammaglobulina (400-600 mg/Kg de peso/21-28 días) se indicará en pacientes con déficit de subclases de Ig G que se acompañen de manifestaciones clínicas y se demuestre una respuesta inadecuada en la producción de anticuerpos específicos frente a las vacunas del neumococo y del *Haemophilus influenzae*^{8,9}.

DÉFICIT DE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS CON INMUNOGLOBULINAS NORMALES

Se definen como el fallo de la respuesta de anticuerpos contra antígenos específicos (generalmente polisacáridos) de etiología indeterminada. No existen datos suficientes que permitan conocer la incidencia real de este síndrome. Actualmente se diagnostica en un mayor número de enfermos aunque probablemente esté infra-diagnosticada.

Los criterios diagnósticos deben incluir la demostración del fallo en la respuesta a determinados antígenos, una respuesta normal frente a otros antígenos y unos niveles séricos de IgG e IgM normales asociado todo ello a infecciones de repetición^{8,9}. El retraso en el diagnóstico puede conllevar un daño pulmonar estructural secundario a las infecciones de repetición.

En estudios de casos sin control se ha visto que los pacientes no respondedores a antígenos polisacáridos, con un nivel de inmunoglobulinas normales y con enfermedad sinopulmonar crónica se benefician de un tratamiento sustitutivo con gammaglobulina intravenosa.

DÉFICIT DE IGA

Es la inmunodeficiencia primaria más frecuente en la raza blanca con una incidencia entre 1:500 a 1:700 individuos sanos nacidos a término. Se caracteriza por presentar niveles de Ig A sérica < 5 mg/dL, niveles normales de Ig G e Ig M e inmunidad celular normal. En la mayoría de los casos, la ausencia de producción de IgA es debido a un defecto en el proceso de maduración de los linfocitos B o a la incapacidad de estos linfocitos para realizar el cambio de isotipo, lo que impiden la aparición de linfocitos B productores de Ig A. La presencia de déficit de Ig A entre miembros de una misma familia o en familiares de pacientes con ICV, sugiere la existencia de defectos genéticos del tipo autosómico dominantes y del tipo autosómico recesivo.

La mayoría de los individuos con un déficit de IgA permanecerán asintomáticos toda su vida. En ocasiones presentan síntomas debidos a: atopia, enfermedades autoinmunes; alteraciones digestivas, como la infestación por *Giardia lamblia*; o a infecciones sino-pulmonares de repetición, en cuyo caso debe descartarse la presencia de un déficit de subclases de IgG o un déficit de producción de anticuerpos específicos asociado¹⁰.

Para diagnosticar un déficit de Ig A como primario, debe descartarse la ingesta previa de fármacos tales como: fenantoina, sales de oro, salazopirina, antimaláricos, captopril, feclofenato y D-penicilamina, que pueden dar lugar a déficits adquiridos de Ig A.

Aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos, un seguimiento periódico es recomendado en todos los casos, ya que algunos pueden presentar a lo largo de su vida manifestaciones clínicas asociadas a esta deficiencia y en ocasiones pueden evolucionar a una IVC. No existe un tratamiento específico del déficit selectivo de Ig A; sin embargo, el tratamiento con gammaglobulina estará indicado en pacientes con déficit de IgG2 asociado y déficit de producción específica de anticuerpos¹⁰. En estos casos, la presencia de anticuerpos anti-Ig A puede acompañarse de reacciones de anafilaxis; siendo aconsejable la prescripción de gammaglobulinas con muy bajo o nulo contenido de Ig A y la administración de corticoesteroides previa a la de la gammaglobulina si fuera necesario.

SÍNDROME DE HIPER-IgM

Inmunodeficiencia predominantemente de anticuerpos, caracterizado por infecciones recurrentes predominantemente del aparato respiratorio que se caracteriza por niveles séricos muy bajos de IgG, IgA e IgE, y aumentados de IgM (ocasionalmente puede cursar con niveles séricos de IgM normales).

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA

Se produce cuando existe un retraso en la producción propia de anticuerpos (sobre todo Ig G) tras el periodo de hipogammaglobulinemia fisiológica que acontece durante los primeros 3-6 meses de vida tras el consumo de la Ig G materna. Generalmente los pacientes se recuperan espontáneamente entre los 18 meses y los 3 años de edad por lo que no suelen requerir tratamiento. En caso de infecciones graves o de repetición, estará indicado el tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas

CRITERIOS DE SOSPECHA Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE PATOLOGÍA PULMONAR

Sospecharemos que un paciente puede ser portador de una inmunodeficiencia primaria por déficit predominante de anticuerpos ante todo paciente que presente, con independencia de su edad, patología pulmonar asociada a infecciones recurrentes no explicables por otras causas tales como: a) infecciones recurrentes del tracto respiratorio (bronquitis, sinusitis, otitis), b) neumonías de repetición, c) bronquiectasias; d) asma de difícil control asociada a infecciones respiratorias; e) desarrollo de EPOC en pacientes jóvenes no explicado por su hábito tabáquico.

TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)

El objetivo es conseguir niveles séricos de Ig G y de subclases de Ig G lo más próximos a los valores de referencia, evitar los episodios infecciosos recurrentes y el deterioro de la función respiratoria. En pacientes con hipogammaglobulinemia, se deberán conseguir niveles séricos valle de Ig G > 600 mg/dl. La dosis y la periodicidad del tratamiento con IGIV deben individualizarse en cada paciente atendiendo a su idiosincrasia; ya que existen diferencias interindividuales que pueden hacer variar de manera considerable las necesidades de cada uno de ellos. Estas diferencias están determinadas por: a) la variabilidad en la rapidez de metabolización de la IGIV externa que puede oscilar entre 7 y 45 días; b) las necesidades de consumo de IGIV; y c) la presencia de patología (como malabsorción, diarrea crónica) que se acompañe de pérdida de proteínas. Teniendo en cuenta estas premisas, el esquema terapéutico recomendado se muestra en la Tabla 2. Con este esquema terapéutico se alcanzan niveles séricos de IgG en un periodo de tiempo corto y es susceptible de poderse modificar en función de las necesidades de consumo y del control de las manifestaciones clínicas. Sin embargo no podemos olvidar que los pacientes que hallan desarrollado una

patología crónica, como las bronquiectasias, se les debe de realizar tratamiento sintomático de esa patología al igual que se haría en un paciente sin déficit de producción de anticuerpos y no esperar que la administración de IGIV lo solucione todo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matamoros N, Milá J, Pons J. Inmunodeficiencias primarias en España. Registro Español de Inmunodeficiencias primarias. REDIP 1980-1999. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 96-1000
2. Español T, De Gracia J, Caragol I, Sauleda S, Garcia X, Bertran JM. Malignancies in primary immunodeficient patients. *Immunodeficiency* 1993; 4: 197-99.
3. De Gracia J, Vendrell M, Guarner ML, Vidal R, Miravittles M, Mayordomo C, Morell F. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 201-206
4. De Gracia J, Morell F, Español T, Orriols R, Riba A, Guarner ML, Rodrigo MJ. Inmunodeficiencia común variable: estudio clínico de 16 casos. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 332-7
5. Rodrigo J, Codina R, De Gracia J, Morell F, Pascual C. Valores normales de las subclases de la IgG en una población de adultos. Su importancia en el estudio de los déficits de las mismas. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 166-70
6. De Gracia J, Morell F, Bofill M, Rodrigo MJ, Coscolluela C. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med* 1986; 314 :924-6
7. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, Codina R, Bofill JM. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 650-5
8. Rodrigo MJ, Vendrell M, Cruz MJ, Miravittles M, Pascual J, Morell F, De Gracia J. Utility of the antibody response to a conjugated H. influenzae type B vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1462-1465.
9. Rodrigo MJ, Miravittles M, Cruz MJ, De Gracia J, Vendrell M, Pascual C, Morell F. Characterization of specific immunoglobulin G (IgG) and its subclasses (IgG1 and IgG2) against the 23-valent pneumococcal vaccine in a healthy adult population: proposal for response criteria. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 168-172.
10. De Gracia J, Miravittles M, Vendrell M, Rodrigo MJ, Codina R, Morell F. Estudio de las subclases de la IgG en pacientes con déficit de IgA sintomáticos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104 : 728-31

ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOPROFILAXIS EN LA TUBERCULOSIS

I. Rodríguez Blanco

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

INTRODUCCIÓN

El riesgo de infección tuberculosa es muy variable y no necesariamente requiere un contacto íntimo y prolongado con el enfermo^{1,2,3}. La principal fuente de infección la constituye el paciente enfermo con tuberculosis (TB) pulmonar o laríngea que expulsa secreciones con bacilos⁴. La máxima capacidad de contagio la tienen los enfermos bacilíferos, es decir, aquellos con baciloscopia positiva (B+). Los pacientes con baciloscopia negativa pero con cultivo de la muestra positivo (B- y C+) tienen menor capacidad infectante y los que tienen baciloscopia y cultivo negativos (B- y C-) tienen mínima capacidad infectante⁵.

Un programa de control de TB debe tener como prioridad el diagnóstico y tratamiento precoz de los enfermos, garantizando el correcto cumplimiento terapéutico⁶. Sólo cuando se alcanzan tasas de cumplimiento adecuadas se debe profundizar en el estudio de los contactos⁷.

ESTUDIO CONVENCIONAL DE CONTACTOS (ECC)

Tiene como objetivos: a) diagnosticar a enfermos o infectados, b) tratar precozmente a los enfermos y a los infectados que lo precisen, y c) reconstruir la cadena de transmisión para intentar identificar el caso índice.

En países con adecuados recursos sanitarios deben estudiarse los contactos de todas las TB, tanto pulmonares como extrapulmonares. También deben estudiarse los contactos de individuos tuberculín positivos menores de 15 años y los contactos de conversores recientes de la prueba de la tuberculina (PT). En los países con recursos limitados, el ECC debe centrarse en los contactos de pacientes con baciloscopia positiva⁵.

Para llevar a cabo el ECC se aplica el sistema de círculos concéntricos (Fig. 1)⁸ o de la piedra en el estanque⁹. Se inicia la investigación por los contactos de mayor riesgo (primer círculo) y se va extendiendo el estudio por los círculos siguientes hasta que la prevalencia de infección encontrada sea la prevista para dicha población. Si en algún círculo se detecta la presencia de un nuevo caso bacilífero, entre sus contactos debe iniciarse un nuevo estudio en círculos concéntricos.

El ECC debe realizarlo el mismo equipo sanitario que diagnostica y trata el caso índice¹⁰. El estudio implicará a los contactos con el caso índice durante el periodo sintomático o durante los 3 meses anteriores a la primera muestra positiva. Se debe realizar en el ámbito familiar y en los contactos diarios de más de 6 horas donde hay mayor riesgo de contagio y donde el estudio es más rentable^{5,11,12}.

Fases del ECC

1. *Valoración y clasificación del caso índice*: estado bacteriológico, características radiológicas, síntomas y tiempo transcurrido desde su aparición, tipo de relación con los contactos, antecedentes de tratamiento antituberculoso y factores de riesgo (edad, ADVP, VIH, etc.)^{5,10}.

2. *Selección y censado de los contactos* con realización de historia clínica detallada en la que se refleje el lugar del contacto y sus características, la duración del mismo y la proximidad con el caso índice. Otros factores a valorar son la edad, VIH, manifestaciones clínicas y antecedentes de vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guerin), de tratamiento antituberculoso, de quimioprofilaxis y otras pruebas de tuberculina (PT) practicadas^{5,10}.

3. *Prueba de tuberculina (PT) dentro de la primera semana*. Se realiza a todos los contactos, salvo constancia documentada de una prueba positiva anterior. Así, clasificaremos a los contactos en tuberculín positivos y en tuberculín negativos. Los resultados de la PT deben interpretarse en función de diversas situaciones^{5,10} (Tabla 1).

4. *Radiografía de tórax a los tuberculín positivos y a contactos íntimos de bacilíferos*. Descartar la enfermedad. Los contactos se clasifican en infectados, no infectados o enfermos. A los individuos con PT negativa; que han sido contactos íntimos de enfermos bacilíferos; se les debe repetir la PT a las 8-12 semanas. No debe tenerse en cuenta el antecedente de vacunación con BCG y se consideran infectados si la PT ≥ 5 mm o si hay vesiculación o necrosis. A todos los individuos con PT positiva se les practicará radiografía de tórax posteroanterior y lateral, al igual que a los tuberculín negativos que sean contactos íntimos de bacilíferos. El diagnóstico de certeza de TB se basa en el estudio microbiológico^{5,10}.

TABLA 1
RESPUESTAS TUBERCULÍNICAS
INDICATIVAS DE INFECCIÓN TUBERCULOSA
SEGÚN DIVERSAS SITUACIONES

| Situación | Infección tuberculosa |
|--|--|
| No vacunados con BCG | 5 mm o más |
| Vacunados con BCG que son contactos íntimos o frecuentes de B+ | 5 mm o más |
| Vacunados con BCG que son contactos esporádicos de B+ o contactos íntimos y frecuentes de B- | 15 mm o más (entre 5 y 15 mm, a más induración, más probabilidad de infección) |
| Infectados por el VIH | Cualquier induración |
| Virajes tuberculínicos | Virajes tuberculínicos 5 mm o más |

Tomada del Grupo de estudio de contactos de la UITB⁵.

5. *Decidir quimioprofilaxis primaria (QPP) o quimioprofilaxis secundaria (QPS)*. La QPP es la que se lleva a cabo en pacientes con PT negativa con el fin de evitar la infección, mientras que la QPS es la que se practica en pacientes con PT positiva con el fin de evitar que desarrollen la enfermedad. A la QPS también se le conoce como tratamiento de la infección tuberculosa (TIT). La QPP está indicada en individuos con PT negativa que tienen alto riesgo de infección por haber tenido contacto con enfermos bacilíferos, principalmente si se trata de niños, adolescentes e inmunodeprimidos. El fármaco utilizado habitualmente es isoniácida o hidracida (H), hasta dos meses y medio después de interrumpir el contacto o de la negativización de la baciloscopia, excepto si se comprueba seroconversión, en cuyo caso se debe completar QPS tras descartar enfermedad activa¹⁰.

La QPS o TIT habitualmente también se realiza con H a las mismas dosis que en la QPP incluso en embarazadas y madres lactantes. La duración óptima del tratamiento es 9 meses, aunque se recomienda 6 meses de pauta diaria ya que se aumenta el cumplimiento y se disminuye la iatrogenia. En coinfectados de TB y VIH o lesiones fibróticas no tratadas, la duración aconsejable es de 9 a 12 meses¹⁰.

La quimioprofilaxis de la TB no está indicada de forma colectiva en todos los individuos infectados, sino que debe llevarse a cabo en los grupos con mayor riesgo de enfermar o de transmitir la TB (Tabla 2)^{10,13}.

Para mejorar el cumplimiento del TIT desde hace unos años se utilizan pautas de más corta duración que asocian dos fármacos y que han demostrado eficacia

similar a la pauta larga de H (Tabla 3). Las que se han mostrado eficaces son: rifampicina + pirazinamida durante 2 meses (2RZ)^{14,15,16} y rifampicina + isoniácida durante 3 meses (3RH)¹⁷ o 4 meses según otros autores¹⁸. Estas pautas de más corta duración tienen su más clara indicación en coinfectados TB/VIH y en toxicómanos. En algunos casos hay que sustituir rifampicina por rifabutina (Rb) por su interacción con algunos anti-retrovirales. Estas pautas cortas también estarían indicadas en pacientes que van a ser sometidos a trasplante, contactos de enfermos con posibles resistencias a H, utilización de inmunosupresores, corticoides, quimioterapia, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como el infliximab, etc. El principal inconveniente de estas pautas es su mayor riesgo de toxicidad hepática que a veces llega a ser grave¹⁹.

Las contraindicaciones para el TIT se resumen en la tabla 4.

Una vez iniciado el TIT es aconsejable un control clínico mensual que incluirá el primer mes y luego, cada dos meses, determinación de enzimas hepáticas. Además, dichos controles servirán para reforzar la adhesión al tratamiento¹⁰. Si se sospecha incumplimiento, las pautas autoadministradas deberían ser sustituidas por pautas de QPS supervisada semanal (TSS), intermitente bisemanal o incluso si fuera preciso directamente observada (TDO)²⁰.

En contagios de enfermos multirresistentes se pueden dar pautas de Z + etambutol (E) o Z + ofloxacino (Ox) o no dar nada y hacer controles estrictos cada 3-6 meses durante al menos dos años¹⁴.

6. *Seguimiento de los contactos de riesgo no infectados*. Segunda PT a los 2 meses del último contacto con el paciente.

7. *Descartar enfermedad tuberculosa en los conversores*.

8. *Retirada de QPP en los no conversores*.

9. *Finalización de QPS/TIT*.

10. *Cierre del estudio y evaluación global del mismo*. El cierre del estudio se efectúa si:

- Se ha concluido el examen de todos los contactos censados.
- Se ha concluido el estudio de los contactos de los casos secundarios descubiertos en el ECC.
- Se ha analizado la necesidad o no de prescribir quimioprofilaxis o tratamiento a cada contacto.
- Se establece la conclusión final (curado, perdido, fallecido, etc.)⁵.

TABLA 2
INDICACIONES DE QUIMIOPROFILAXIS
(TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA)

| QPP (negativos para la tuberculina) |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Jóvenes contactos íntimos de bacilíferos. • Inmunodeprimidos contactos de bacilíferos. • Personas de cualquier edad, contactos íntimos de bacilíferos en las microepidemias*. |
| QPS o TIT (positivos para la tuberculina) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones prioritarias: <ul style="list-style-type: none"> – Infectados por el VIH. – Conversores tuberculínicos**. – Miembros de microepidemias de cualquier edad. – Silicosis. – Imágenes fibróticas residuales no tratadas***. – Menores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos. – Cualquier infectado menor de 20 años. – Pacientes en lista de espera de trasplantes. – Utilización de infliximab u otros anticuerpos monoclonales anti-TNF-. • Indicaciones a valorar individualmente: <ul style="list-style-type: none"> – Mayores de 35 años contactos de enfermos bacilíferos. – Toxicomanías, incluido alcoholismo. – Diabéticos. – Neoplasias. – Tratamientos prolongados con corticoides o inmunosupresores. – Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. – Desnutrición: gastrectomía, síndromes de malabsorción y derivación intestinal. – Riesgo profesional: docentes y guarderías, sanitarios, trabajadores con grupos de riesgo (prisiones, asilos, centros de toxicómanos, etc.). – Riesgo social: asilados, reclusos, albergues, psiquiátricos, etc. – Inmigrantes de bajo nivel económico. |

* Se considera microepidemia cuando se diagnostican 3 casos o más de TB relacionados en el espacio y el tiempo, o cuando aparecen dos enfermos o más generados por el mismo caso índice.

** Personas que eran negativas para la tuberculina y han virado a positivos en menos de dos años.

*** Cicatrices pulmonares de antigua TB no tratada. Debe descartarse la actividad y los cambios evolutivos.

Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR¹⁰.

TABLA 3
PAUTAS DE QUIMIOPROFILAXIS Y TRATAMIENTO
DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

| Indicación | Fármacos | Duración |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| QPP | H | 2,5 meses |
| QPS o TIT* | H | 6 meses |
| | R | 4 meses |
| | R+H | 3 meses |
| | R+Z | 2 meses |
| Fibróticos e infectados por el VIH | H | 9-12 meses |
| VIH ⁺ | R+Z | 2 meses |
| Resistencia a H | R | 4 meses |
| Multirresistentes** a R+H | Z+E o Z+Ox | 12 meses |

H: isoniacida. R: rifampicina. Z: pirazinamida. Ox: ofloxacino. QPP: quimioprofilaxis primaria. QPS: quimioprofilaxis secundaria. R generalmente no puede utilizarse en VIH⁺ en tratamiento antirretroviral; R+Z no puede utilizarse en embarazadas.

* En casos especiales, tratamientos intermitentes.

** También sería válido no dar nada y realizar controles periódicos durante 2 años.

Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR¹⁰.

TABLA 4.
CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO
DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad tuberculosa activa de cualquier localización. • Antecedentes de TB o infección TB tratados correctamente. • Imposibilidad de cumplimiento y control del tratamiento. • Antecedentes de intolerancia a los fármacos empleados. • Enfermedad hepática grave. |
|---|

Tomada del Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR¹⁰.

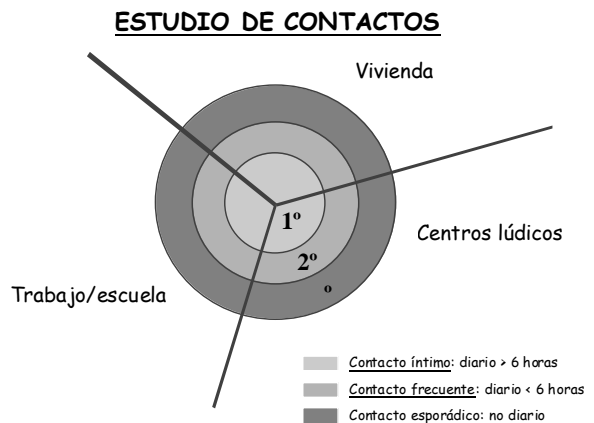


Fig. 1. Sistema de círculos concéntricos

BIBLIOGRAFÍA

1. Haas DW, Des Prez, Roger M. Mycobacterium tuberculosis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and Practice of infectious diseases. Nueva York: 1995; 2:217.
2. Templeton GL, Illing LA, Young L, Cave D, Stead WW, Bates JH. The risk for transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 922-925.
3. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996; 334: 933-938.
4. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-years study of contagio in a tuberculosis ward. *Am J Hyg* 1959; 70: 185-196.
5. Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos de los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-156.
6. De March P. En busca de la oportunidad perdida: prioridades en el control de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 55-57.
7. Groups at Risk. Global tuberculosis programme. WHO Report on the tuberculosis epidemic. Ginebra: WHO, 1996.
8. Iseman MD, Bentz RR, Fraser RI, Locks MO, Ostrow JH, Sewell EM. Guidelines for the investigation and management of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 459-463.
9. Veen J, Microepidemics of tuberculosis: the stone in the pond principle. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73: 73-76.
10. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(9): 441-451.
11. Ruiz Manzano J, Parra O, Roig J, Manterola J, Abad J, Morera J. Detección temprana de la tuberculosis mediante el estudio de contactos. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 561-563.
12. Vidal R, Miravittles M, Caylá J, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio de 3.071 contactos familiares de enfermos con TB. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 361-365.
13. Caminero Luna JA. El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en el control de la TB. *Enf Emerg* 2000; 3: 145-147.
14. ATS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
15. Bock NN, Rogers T, Tapia JR, Herron JD, DeVoe B, Geiter LJ. Acceptability of short-course rifampin and pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection among jail inmates. *Chest* 2002; 119: 833-837.
16. Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection. *Chest* 2002; 122: 1292-1298.
17. Joint Tuberculosis Commitee of the British Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
18. Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP, Hopewell PC, Cuthbert SS, Paz EA, Daley CL. Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1648-1652.
19. CDC. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *MMWR* 2001; 50: 733-735.
20. Lobo Barrero CA, Pérez Escolano E. Control y supervisión del enfermo tuberculoso. *Arch Bronconeumol* 2001; 38: 43-47.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC EN PACIENTES CON FRECUENTES AGUDIZACIONES

F. Casas Maldonado
Hospital Universitario San Cecilio de Granada

ABREVIATURAS

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
TCAR= Tomografía computarizada de alta resolución.
FEV1= Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
IMC= Índice de masa corporal. EA-EPOC= Exacerbaciones agudas de la EPOC. Ig= Inmunoglobulina.

INTRODUCCIÓN

La EPOC es la enfermedad respiratoria de mayor prevalencia y coste socioeconómico, lo que la convierte en un problema médico y de salud pública de primer orden. Un estudio epidemiológico recientemente realizado en España (IBERPOC), indica que la EPOC afecta al 9% de la población adulta entre 40 y 69 años, cifras que superan el 20% cuando nos referimos a población fumadora de más de 65 años de edad¹. Las previsiones son de incremento importante de su prevalencia y morbimortalidad en los próximos 25 años, sobretudo en las mujeres².

Los estudios epidemiológicos han identificado al tabaco, factores socioeconómicos y exposición laboral a diferentes polucionantes ambientales como los principales factores de riesgo para EPOC. El humo del cigarrillo produce estrés oxidativo, altera el balance proteasas-antiproteasas y activa la respuesta inflamatoria con acúmulo de neutrófilos y macrófagos en todos los fumadores, con y sin obstrucción al flujo aéreo. La predisposición al desarrollo de la EPOC no está aún definida y es posible que tenga un componente multifactorial, que incluya tanto elementos ambientales como de susceptibilidad individual (presumiblemente genéticos), que hace que la enfermedad sólo se produzca en un 20-25% de los fumadores, que son tipificados como fumadores susceptibles³⁻⁸. El papel de la infección bacteriana en la patogénesis de la EPOC ha sido origen de controversia durante varias décadas. Varios autores indican que la infección bacteriana del tracto respiratorio inferior puede jugar un papel importante en la patogénesis y en el curso evolutivo de la EPOC. En un estudio llevado a cabo en atención primaria en 110 sujetos diagnosticados de EPOC, a los que se le realizaba TCAR de tórax a los dos meses de una agudización, encontraron enfisema pulmonar en el 51% y bronquiectasias en el 29% de los casos (72% cilíndricas y 28% varicosas o

quísticas), sin que existieran diferencias espirométricas entre los grupos con bronquiectasias y sin ellas. Las bronquiectasias varicosas y quísticas se asocian significativamente con estadios severos de la EPOC y mayor purulencia del esputo⁹. Estos datos llevan a pensar en la posibilidad de que en la EPOC, independientemente del grado de disminución del FEV1, existe un subgrupo de pacientes con mayor inflamación e infecciones más frecuentes que pueden desarrollar daño tisular más extenso y bronquiectasias a largo plazo. Otros factores implicados en el pronóstico de la EPOC son la persistencia del hábito tabáquico, el deterioro en la función pulmonar y la presencia de un bajo IMC¹⁰⁻¹³.

Un 4% de la población general europea consulta a su médico al menos una vez al año por exacerbación respiratoria y un 20% de estas consultas corresponde a pacientes con EPOC¹⁴. Pese a que las exacerbaciones agudas de la EPOC (EA-EPOC) son uno de los eventos más frecuentes en la historia natural de la enfermedad, no existe una definición reconocida para este cuadro. La más aceptada ha sido la propuesta por Anthonisen y cols.¹⁵ que menciona el aumento de la disnea, del volumen del esputo y de la purulencia del mismo como los tres criterios para definir una agudización. Recientemente las EA-EPOC han sido definidas como "un empeoramiento mantenido del paciente respecto a su situación basal, más allá de la variabilidad diaria, de comienzo agudo y que requiere un cambio en la medicación habitual"¹⁶.

Los pacientes con EPOC moderada-severa tienen una media de dos reagudizaciones por año y el número de episodios depende del nivel de deterioro funcional¹⁷ y de la colonización bacteriana del tracto respiratorio inferior¹⁸. Además, el número acumulado de agudizaciones sufridas por el paciente es uno de los mejores predictores del riesgo de futuras exacerbaciones¹⁹ y recaídas después del tratamiento²⁰. Algunos autores indican que no hay evidencias de que las EA-EPOC lleven a un aumento del deterioro funcional, ni que influyan en la evolución de la enfermedad²¹. Recientemente Donaldson y cols demuestran que las exacerbaciones frecuentes contribuyen a largo plazo a un mayor deterioro funcional en pacientes con EPOC moderado-severo²² y otros autores indican un aumento de la morbimortalidad y un deterioro de la calidad de vida²³⁻²⁵.

ETIOLOGÍA DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC

El 75 % de las EA-EPOC son de causa infecciosa no demostrándose una etiología infecciosa en el 25% restante. La mayoría de las agudizaciones infecciosas son de origen bacteriano y el resto están causadas por virus (60% por virus influenza y parainfluenza) o excepcionalmente por otros microorganismos^{14,26-30}. El problema para definir la etiología de una EA-EPOC es que muchos pacientes tienen bacterias en sus secreciones respiratorias, incluso en fase estable de su enfermedad, siendo difícil precisar si los mismos microorganismos son colonizantes o causantes de la exacerbación²⁸⁻³¹. Generalmente durante una exacerbación el número de bacterias en la vía aérea aumenta. Los gérmenes implicados con mayor frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. En los pacientes con EPOC avanzado (FEV1<50%) la bacteriología de la agudizaciones se vuelve más compleja, los microorganismos son más resistentes a los antibióticos de uso habitual y hay que pensar en bacilos gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*^{14,26-30}. En base a estos hechos, en ciertos grupos de pacientes con EA-EPOC puede ser aconsejable obtener un diagnóstico etiológico. En la tabla 1 se reflejan las recomendaciones para el diagnóstico bacteriológico en pacientes con EA-EPOC³².

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC

El beneficio de los antibióticos en el tratamiento de las EA-EPOC ha sido debatido desde hace más de 30 años. El estudio de Anthonisen y cols.¹⁵ muestra un beneficio de los antibióticos en más del 80% de los pacientes que presentaban dos de los tres criterios y el metaanálisis de Saint y cols.³³ de la terapia antibiótica en las exacerbaciones comparadas con placebo. Habitualmente el antibiótico es seleccionado de forma empírica según la probabilidad de existencia de un germen y sus posibles resistencias en el medio. En España, en más del 90% de los casos de exacerbación respiratoria se prescribe un tratamiento antibiótico empírico, aunque la microbiología del esputo se estudia sólo en el 5% de los pacientes. Durante el año 1996 penicilinas (25 a 35%), cefalosporinas (30%), macrólidos (25 a 35%) y quinolonas (10-20%) fueron los antibióticos más utilizados en España para el tratamiento de la EA-EPOC³⁴⁻³⁶. La indicación de una pauta antibiótica para el tratamiento de una EA-EPOC debe tener en cuenta ciertas consideraciones³²:

1. La gravedad de la enfermedad según el valor del FEV1, considerado como porcentaje del valor de referencia. Según este criterio distinguimos entre:
 - EPOC leve: FEV1, entre el 60 y el 80%
 - EPOC moderada: FEV1, entre el 40 y el 59%
 - EPOC grave: FEV1, inferior al 40%
2. La edad del paciente (mayor o menor de 65 años).

TABLA 1
RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO DE LAS EA-EPOC

| Tipo de agudización | Métodos recomendados |
|---|---|
| I: Leve | Ninguno |
| IIA: Hospitalización sin factores de riesgo para microorganismos no habituales | Ninguno |
| IIB: Hospitalización con factores de riesgo para microorganismos no habituales* | Gram + cultivo esputo |
| III: Ingreso en UCI No vía aérea artificial Sí vía aérea artificial | Gram + cultivo esputo Broncoaspiración o fibrobroncoscopia con catéter telescópado |
| IV: Pacientes que no responden al tratamiento inicial | Gram + cultivo esputo, fibrobroncoscopia con catéter telescópado en algunos casos |

**S. pneumoniae* resistente, *S. aureus* (sensible o resistente a metilicina), bacilos gramnegativos entéricos, *P. aeruginosa*, bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes.

TABLA 2
CLASIFICACIÓN DE LAS EA-EPOC EN RELACIÓN CON LOS MICROORGANISMOS MÁS PROBABLES

| Grupo | Definición | Características | Microorganismos más probables |
|-------|--|---|---|
| I | EPOC leve en paciente < 65 años. Ausencia de comorbilidad grave | | <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>M. catarrhalis</i> |
| IIa | EPOC moderada o grave* sin riesgo de infección por <i>Ps. aeruginosa</i> y comorbilidad asociada | ≤ 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año | <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>M. catarrhalis</i> Enterobacterias (<i>k. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>) |
| IIb | EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>Ps. aeruginosa</i> y comorbilidad asociada | > 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año | Como grupo IIa [†] + <i>Ps. aeruginosa</i> |

*Se incluye en este grupo a pacientes con EPOC leve mayores de 65 años o con comorbilidad.
†Posible participación de *S. aureus* y enterobacterias con factores de resistencia añadidos.

TABLA 3
PAUTAS DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS EA-EPOC

| Grupo | Definición | Tratamiento oral | Tratamiento parenteral | Microorganismos más probables |
|-------|---|---|---|---|
| I | EPOC leve en paciente < 65 años Ausencia de comorbilidad grave | Amoxicilina-clavulánico* Levofloxacino Moxifloxacino Azitromicina [†] | | <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>M. catarrhalis</i> |
| IIa | EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>Ps. aeruginosa</i> y comorbilidad asociada ≤ 4 ciclos de tratamiento antibiótico en último año | Levofloxacino Moxifloxacino Amoxicilina-clavulánico* | Levofloxacino Cefalosporina 3 ^a -4 ^a generación Amoxicilina-clavulánico | <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> y <i>M. catarrhalis</i> Enterobacterias (<i>k. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>) |
| IIb | EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>Ps. aeruginosa</i> y comorbilidad asociada > 4 ciclos de tratamiento antibiótico en último año | Ciprofloxacino (tratamiento elegido según antibiograma) | Betalactámico parenteral con actividad frente a <i>Ps. aeruginosa</i> [‡] | Como grupo IIa + <i>Ps. aeruginosa</i> |

*Se recomiendan dosis altas de amoxicilina (875 mg por toma). La cefuroxima acetilo es una alternativa a la amoxicilina-clavulánico.

†La claritromicina es una alternativa a la azitromicina.

‡Cefepíma, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico, asociados o no a un aminoglucósido.

3. La existencia o no de otra patología crónica asociada: diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca...

4. Posibilidad de participación de *Pseudomonas aeruginosa* en la agudización.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y las recomendaciones consensuadas entre las Sociedades Españolas de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Quimioterapia (SEQ) y Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC), en la tabla 2 se refleja la clasificación de las EA-EPOC en relación con los microorganismos más probables, en la tabla 3 las recomendaciones en cuanto a pautas de tratamiento antibiótico empírico según los

gérmenes que se hallan implicados con más frecuencia y en la tabla 4 las dosis recomendadas para el tratamiento antibiótico³². El inicio del tratamiento empírico está indicado si se cumplen al menos dos de los siguientes criterios: aumento de la disnea, aumento del volumen de la expectoración y aumento de la purulencia del esputo. En general, el tiempo medio de tratamiento para las EA-EPOC tratadas de forma ambulatoria es de 7-10 días. Sin embargo, azitromicina puede usarse en regímenes de 3-5 días, telitromicina y moxifloxacino han mostrado resultados favorables en pautas de 5 días de tratamiento³².

TABLA 4
DOSIS DE LOS ANTIMICROBIANOS
RECOMENDADOS

| Antibiótico | Vía oral | Vía parenteral |
|-------------------------|---------------|----------------|
| Amoxicilina-clavulánico | 875 mg / 8 h | 1-2 g / 8 h |
| Cefuroxima | 500 mg / 12 h | |
| Azitromicina | 500 mg / 24 h | |
| Claritromicina | 500 mg / 12 h | 500 mg / 12 h |
| Moxifloxacino | 400 mg / 24 h | |
| Levofloxacino | 500 mg / 24 h | 500 mg / 24 h |
| Telitromicina | 800 mg / 24 h | |
| Ciprofloxacino | 750 mg / 12 h | 400 mg / 12 h |
| Cefepima | | 1-2 g / 12 h |
| Ceftriaxona | | 1 g / 12 h |
| Cefotaxima | | 2 g / 8 h |
| Tobramicina | | 200 mg / 12 h |

Recientemente ha finalizado un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en España (IMPAC) que tenía como objetivos: 1) valorar la repercusión de las agudizaciones sobre la calidad de vida percibida en pacientes con EPOC en estadio II-III durante un periodo de dos años; 2) observar si el tratamiento con moxifloxacino se traduce en un menor deterioro de la calidad de vida debida a las agudizaciones en la misma cohorte de pacientes comparado con el tratamiento antibiótico habitual (amoxicilina/clavulánico, cefuroxima axetil, claritromicina); 3) valorar la eficacia, la tolerancia, la aceptación y la cumplimentación del tratamiento de las agudizaciones de la EPOC con moxifloxacino y compararlo con las de otros antibióticos habituales. Se han seguido 336 sujetos durante 2 años, siendo registradas 1015 agudizaciones pertenecientes a 287 de ellos. El tratamiento con moxifloxacino se asoció de forma significativa con un mejor cumplimiento, más rápida recuperación, ahorro de recursos sanitarios y prolongación del tiempo libre de síntomas (tendencia significativa).

CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO ANTI-BIÓTICO EN PACIENTES CON FRECUENTES EXACERBACIONES DE LA EPOC

Para realizar un tratamiento antibiótico correcto es importante conocer cual es la frecuencia de aparición de los principales microorganismos causantes de agudización y de sus resistencias. En los últimos años se viene observando un aumento de las tasas de resistencias del neumococo a los antibióticos habituales. Dichas resistencias pueden llegar al 40-50% cuando se analizan para la penicilina y, además, suelen asociar

también algún tipo de resistencia frente a los macrólidos. Las nuevas fluorquinolonas y los ketólidos, debido a su amplio espectro y su elevada penetración en el tejido pulmonar y secreciones respiratorias, presentan una elevada actividad frente a *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Este hecho hace que estos antibióticos sean clínicamente muy eficaces en el control de las infecciones de las vías respiratorias, llegando a prolongar el llamado periodo libre de agudizaciones (figura 1). Además, son fármacos que en su administración por vía oral consiguen una alta biodisponibilidad, alcanzando valores séricos similares a los logrados tras la administración endovenosa³⁷⁻³⁹.

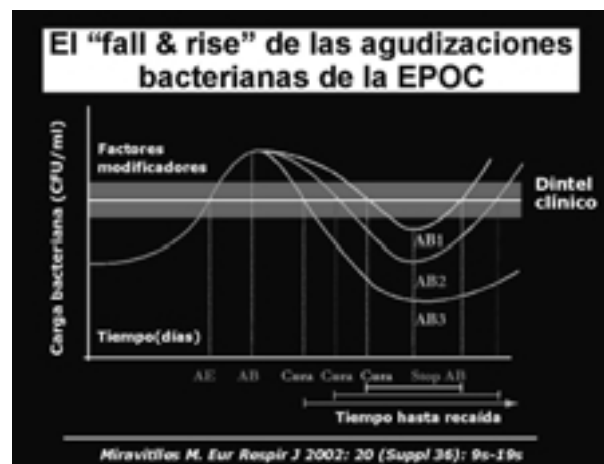


Fig. 1. Tiempo libre de agudización en pacientes con EPOC en función del tratamiento antibiótico elegido para la exacerbación

En pacientes con EPOC avanzado y enfermedades crónicas subyacentes, que presentan expectoración purulenta persistente y que tienen episodios de agudización más frecuentes y más graves es aconsejable:

1. Definir mejor sus características realizando estudios para:
 - Investigar deficiencias inmunológicas así como de α 1-antitripsina.
 - Valorar la presencia de bronquiectasias (TCAR de tórax).
 - Investigar patógenos multirresistentes o colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, siendo además necesario un diagnóstico bacteriológico durante las exacerbaciones agudas.

2. Control clínico y funcional más estrecho con valoración por neumólogo de las exacerbaciones agudas que puedan presentar.

3. Realizar tratamiento de las EA-EPOC en el paciente:

- Ambulatorio: telitromicina, levofloxacino o moxifloxacino. Si sospechamos participación de *Pseudomonas aeruginosa* el antibiótico de elección será el ciprofloxacino a una dosis de 750 mg cada 12 horas³². La duración del tratamiento antimicrobiano será más prolongada. En pacientes adecuadamente seleccionados podemos considerar la utilización de pautas periódicas de tratamiento antibiótico con el objetivo de disminuir la carga bacteriana de la vía aérea distal y romper el círculo vicioso de colonización bacteriana, respuesta inflamatoria y daño tisular⁴⁰.
- Hospitalizado: levofloxacino, cefalosporina de 3^a-4^a generación o amoxicilina-clavulánico por vía parenteral. Si sospechamos *Pseudomonas aeruginosa* u otros patógenos multirresistentes, debemos utilizar cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico, generalmente asociados a un aminoglucósido³².

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Científico del Estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. Arch Bronconeumol 1997; 33: 293-9.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-504.
3. Sobonya RE and Burrows B. The epidemiology of emphysema. Clinics in Chest Medicine 1983; 4: 351-8.
4. Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. Chest 1989; 95: 196-208.
5. Thurlbeck WM. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clinics in Chest Medicine 1990; 11: 389-404.
6. Snider GL. Emphysema: The first two centuries and beyond: A historical overview, with suggestions for future research: Part 1. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1334-44.
7. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, O'Donnell WJ, Reilly JJ, Ginns L, Mentzer S, Wain J, Spelzer FE. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1770-8.
8. Agustí AGN. Susceptibilidad a la EPOC. Arch Bronconeumol 2000; 36 (Suppl): 28-31.
9. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stokley RA. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635-42.
10. Postma DS, Vermeire P. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 3: 74-83.
11. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1856-61.
12. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. Am J Respir Crit Care Med 1989; 139: 1435-8.
13. Schols AMW, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1791-7.
14. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of a etiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. Lancet 1993; 341: 511-4.
15. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204.
16. Rodríguez-Roisín R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 376S-379S.
17. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on Behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in General Practice. Respir Med 1999; 93: 173-179.
18. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax 2002; 57: 759-64.
19. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on behalf of the EOLO Study Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a

- multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
20. Miravittles M, Murio C, Guerrero T on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-933.
 21. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
 22. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
 23. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067-83.
 24. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 36 (suppl):9s-19s.
 25. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R for the IMPAC Study Group. Exacerbations affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a two-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; *in press*.
 26. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.
 27. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-8.
 28. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20.
 29. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-505.
 30. Ewig S, Soler N, Torres A. Evaluation of antimicrobial treatment in patients with severe exacerbations of chronic pulmonary disease. *Clin Pulm Med* 1999; 6: 1-8.
 31. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Agusti C, Soler N. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: A bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-44.
 32. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monsó E, Nodar E, Picazo JJ, Sobradillo V, Torres A. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 81-9.
 33. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-60.
 34. Woodhead M, Gialdroni Grassi G, Huchon GJ, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 1596-600.
 35. Huchon G, Gialdroni-Grassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 1590-5.
 36. Romero J, Rubio M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 289-8.
 37. Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs* 2001; 61: 815-29.
 38. Lorenz J, Busch W, Thate-Waschke IM; BRONCHIMOX Study Group. Moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: clinical evaluation and assessment by patients. *J Int Med Res* 2001; 29: 61-73.
 39. Dever LL, Shashikumar K, Johanson WG. Antibiotics in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 911-25.
 40. de Gracia X, Álvarez A, Mata F. Indicaciones y pautas de tratamiento antimicrobiano en las infecciones bronquiales. *Fmc SEPAR N.01.3*: 21-6.

MANEJO AMBULATORIO DE LA NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

F.J. Álvarez Gutiérrez

Unidad de EPOC-tabaquismo e Infecciones Respiratorias, CE Dr. Fleming. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. HU "Virgen del Rocío". Sevilla

INTRODUCCIÓN

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una infección frecuente, oscilando su incidencia anual en adultos entre 1,6 y 13,4 por cada 1000 habitantes¹, con las tasas más elevadas en edades extremas de la vida y en varones. La mayor parte de los casos se diagnostican y tratan en medio ambulatorio, habiéndose estimado que hasta un 70-80% de los casos son tratados en este ámbito². Pese a esta circunstancia, hay relativamente pocos estudios sobre la etiología de las NAC en este nivel, incluyendo la mayor parte de series publicadas sólo a enfermos hospitalizados o atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. Este hecho puede suponer un sesgo importante al evaluar la etiología, pronóstico, efectividad del tratamiento y el nivel de resistencias a los antimicrobianos. Así, la mortalidad de las NAC puede oscilar desde menos de un 1% en pacientes que no requieren ingreso hospitalario, hasta más del 36% en los que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos³.

Por otro lado, es conocido como, incluso utilizando todas las técnicas disponibles para estudiar la etiología, ésta no se consigue identificar en más de la mitad de los casos, aunque con los nuevos métodos rápidos de detección de antígenos es posible que esta circunstancia cambie en el futuro. A pesar de lo señalado, en la mayoría de los trabajos se sigue indicando a *S. Pneumoniae* como la etiología más frecuente en todos los ámbitos y regiones, con una incidencia de gérmenes atípicos cuyo porcentaje oscila según el medio y zona geográfica, y una incidencia de bacterias Gram negativas que va a depender, en gran parte de los casos, de las características clínicas en cuanto a comorbilidad asociada y situación inmunitaria del propio paciente.

Por último, es conocido cómo el tratamiento inicial, y en la mayoría de los casos definitivo, va a ser totalmente empírico. Este hecho demuestra la importancia de conocer la etiología más probable en cada zona y unidad médica concreta para adecuar el protocolo de tratamiento a aquél que cubra a los gérmenes más probables, con lo cual no sólo se mejorará la efectividad del tratamiento, sino que serán utilizados los antibióticos de espectro más adecuado. Este hecho, sin duda, va a tener una incidencia positiva en la disminución del nivel de resistencias a estos antimicrobianos.

En las siguientes páginas vamos a exponer nuestra experiencia en el manejo de las NAC en medio extra-hospitalario, centrándonos en las estrategias de estudio, seguimiento y protocolo de tratamiento.

CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

Un primer punto esencial a discutir son los criterios necesarios para decidir el ingreso de un paciente o la posibilidad de seguimiento a nivel ambulatorio.

En este sentido, las tasas de ingreso hospitalario para adultos con NAC presentan una gran variabilidad entre diferentes hospitales y medios, lo que indica que no hay unas pautas seguidas de forma uniforme para valorar el riesgo de mortalidad. Se considera que, con frecuencia, se sobreestima el riesgo de morbilidad y muerte, con lo que se hospitalizan a un número importante de pacientes de bajo riesgo¹.

Así pues, los criterios de ingreso hospitalario recogidos en los consensos están siendo matizados en los últimos años por la posibilidad de un seguimiento ambulatorio. En la tabla 1 indicamos los criterios que tenemos establecidos en nuestra Unidad. Las diferencias más importante, en relación a otros consensos, son los puntos que hacen referencia a la edad y a las enfermedades presentes en estos pacientes. En el primer caso, hemos publicado recientemente⁴ cómo la senilidad como factor aislado, no debe constituir un criterio "absoluto" de ingreso hospitalario, siendo más importante en estos pacientes las enfermedades concomitantes y otros factores como los nutricionales, sociales y la situación inmunitaria. De esta forma, en el grupo de pacientes ancianos sanos o con enfermedades asociadas estabilizadas y de nivel socioeconómico adecuado no sería necesario el ingreso. Esta misma circunstancia se puede indicar para el factor comorbilidad asociada. Así hemos indicado⁵ cómo pacientes con NAC y enfermedades de base no inmunodepresoras (EPOC, insuficiencia cardíaca, diabetes, etc.), siempre que estén controladas, pueden ser tratados de forma ambulatoria. Sin embargo, en ambas circunstancias es necesario establecer un protocolo de seguimiento estrecho y debe ser fácil el acceso del paciente a la consulta en caso de persistencia o empeoramiento de los síntomas, como después comentaremos.

TABLA 1
CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO⁵

| |
|---|
| <p>1) NEUMONÍAS DE LA COMUNIDAD DE PRESENTACIÓN GRAVE: (presencia de uno o varios de los siguientes factores)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia Respiratoria (PO₂<60 MMHG). - Inestabilidad hemodinámica (hipotensión, oligoanuria, acidosis metabólica o shock). - Complicaciones sépticas extrapulmonares. - Afectación grave del estado general y/o disminución del nivel de conciencia. - Afectación multilobar (excepto neumonías atípicas). - Cavitación pulmonar. - Derrame pleural importante. - Trabajo respiratorio importante (FR>30). - Insuficiencia Renal Aguda. - Leucopenia o leucocitosis severa. - Anemia. - Hipoalbuminemia. <p>2) NEUMONÍAS CON CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS DE ETIOLOGÍA POR ANAEROBIOS, SOSPECHA DE ASPIRACIÓN.</p> <p>3) NEUMONÍAS NOSOCOMIALES.</p> <p>4) NO CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO AMBULATORIO POR PROBLEMAS SOCIALES Y/O PSIQUIÁTRICOS.</p> <p>5) FALTA APARENTE DE RESPUESTA A UN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO CORRECTO. En casos de fracaso clínico y/o persistencia del síndrome febril inicial o empeoramiento de los signos radiológicos.</p> <p>6) En pacientes con edad avanzada (>70 años) se hará valoración individualizada de la indicación, efectuándose en todo caso si la evolución clínica no es satisfactoria tras 48 horas de tratamiento.</p> <p>7) Los enfermos con enfermedades crónicas debilitantes: EPOC, I. cardíaca, diabetes, alcoholismo, patología hepática, etc., pueden ser tratados de forma ambulatorio siempre que tengan tratada y estabilizada su patología crónica, y la neumonía no presente otros criterios de gravedad.</p> |
|---|

Así pues, para decidir el ingreso hospitalario es importante individualizar cada caso. Es fundamental evitar que pacientes de riesgo sean tratados de forma ambulatoria, pero también es importante minimizar el número de pacientes de bajo riesgo que son ingresados en el hospital innecesariamente.

Por último, hemos de comentar la posible utilidad del modelo propuesto por Fine⁶ para identificar a pacientes de bajo riesgo. Así, como es conocido, los resultados validados de esta clasificación indican que pueden identificar de forma adecuada tres grupos con riesgo diferente (1, 2 y 3) en los pacientes que tienen un bajo riesgo de muerte y, por tanto, pueden ser tratados de forma ambulatoria. Este modelo resulta de indudable interés, habida cuenta que establece una clasificación pronóstica cuantitativa con puntuaciones de factores

clínicos y analíticos de no muy difícil obtención; pero debe matizarse, como se ha indicado, por las posibilidades de seguimiento y control del paciente en cada Unidad o consulta médica. En este sentido, aunque puede servir de referencia pronóstica, en la práctica es posible que resulte innecesaria su aplicación si se tienen en cuenta los factores de gravedad mencionados anteriormente.

En la figura 1 presentamos los datos generales de nuestra serie de NAC ambulatoria con el número de ingresos (directos y durante el seguimiento por evolución negativa) siguiendo los criterios indicados anteriormente. Es destacable el escaso número de casos ingresados durante el seguimiento (1,3%) que constituyen el número total de fracasos al tratamiento instaurado.

En los casos de seguimiento exclusivo ambulatorio, destaca como morbilidad asociada la presencia de diabetes (8% de los casos), EPOC, asma (6%, cada patología), cardiopatía (8%), hepatopatía (3%), o el antecedente de etilismo (15%) ó tabaquismo (actual 37%, anterior 22%). Las enfermedades referidas, como hemos indicado, no constituyeron un criterio absoluto de ingreso hospitalario.

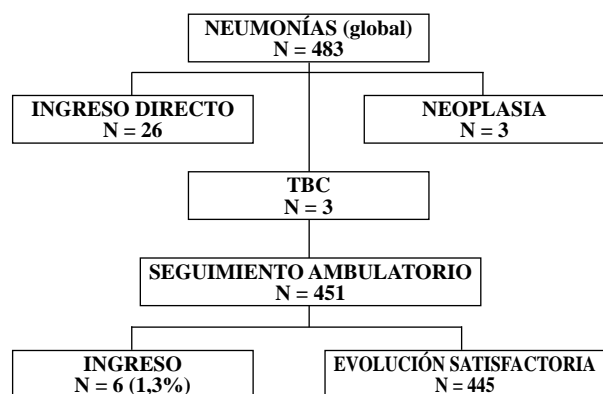


Fig. 1. Evolución de la serie total de NAC

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Otro punto importante a discutir es la etiología de las NAC extrahospitalarias y la propia necesidad de establecer un diagnóstico etiológico en las NAC tratadas en este medio.

Aunque sigue siendo objeto de discusión y existen opiniones discordantes, de forma general se puede indicar que la separación clásica entre neumonía "típica" y "atípica" por síntomas o hallazgos radiológicos ha per-

TABLA 2
SERIE DE NEUMONÍAS ADQUIRIDAS
EN LA COMUNIDAD TRATADAS
AMBULATORIAMENTE

| Autor | Año | Nº Casos | Zona | Microorganismos | Casos No filiados |
|------------------------|------|----------|-------------------|---|-------------------|
| Blanquer ⁸ | 1991 | 48 | Valencia | <i>M. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> | 41,6% |
| Aguirre ⁹ | 1993 | 85 | Guipúzcoa | <i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i> | 65% |
| Zalacaín ¹⁰ | 1997 | 106 | Vizcaya | <i>C. burnetti</i> , <i>C. pneumoniae</i> | 73,6% |
| Santos ¹¹ | 1998 | 67 | Palma de Mallorca | <i>M. pneumoniae</i> , Influenza B | 47,3% |
| Alvarez ⁵ | 2001 | 221 | Sevilla | <i>C. burnetti</i> <i>M. pneumoniae</i> | 61% |
| Alvarez ⁶ | 2003 | 451 | Sevilla | <i>M. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. burnetti</i> | 61% |

* serie aún no publicada

dido vigencia al demostrarse su escaso valor predictivo para establecer la etiología. Asimismo, el diagnóstico microbiológico de las NAC (incluso empleando métodos invasivos para la obtención de muestras) es desconocido en la mayoría de series en más de un 50% de los casos. Esto es especialmente cierto en el medio extrahospitalario. Así, en la mayoría de normativas no se aconseja la realización de ninguna técnica de diagnóstico etiológico en pacientes con neumonías leves sin riesgo pese a que el espectro etiológico de las NAC es muy variable y depende no sólo de la zona geográfica sino, en ocasiones, de la Unidad médica concreta en la que se sigue a los pacientes. Nosotros consideramos que, pese a lo indicado en las normativas, sería fundamental, al menos inicialmente y en un número significativo de pacientes, un estudio etiológico en cada medio que pueda sentar las bases de la pauta antimicrobiana más conveniente a emplear. Una vez establecida la etiología, este estudio puede repetirse varios años después para evaluar si ha cambiado y, por tanto, puede hacer necesario realizar una modificación en el protocolo de tratamiento o seguimiento de los pacientes. Las técnicas de diagnóstico a utilizar pueden ser (dependiendo de los medios con los que se cuenta y la rentabilidad local de las técnicas) el Gram y cultivo convencional de esputo, las serologías para gérmenes atípicos en fase aguda y de convalecencia, y las modernas técnicas rápidas de estudio de antígenos urinarios de *S. Pneumoniae* y *L. Pneumophila*.

En el caso del estudio de esputo es necesario indicar que es una muestra de obtención fácil, incruenta, barata

y repetible. Los problemas que se plantean son la contaminación constante con flora orofaríngea, dando lugar a resultados falsos positivos y también a falsos negativos cuando no están presentes los patógenos pulmonares causantes de la infección. Así, los resultados de sensibilidad (60-100%) y de especificidad (14-100%) con este tipo de muestras son muy variables⁷.

Las serologías deben realizarse en fase aguda y la segunda muestra en un plazo de 4 semanas, como mínimo, de la inicial (fase de convalecencia), siendo considerada positiva la elevación de 4 veces el título de anticuerpos en la segunda muestra respecto a la primera (diagnóstico por seroconversión). Aunque es controvertido el diagnóstico por título único y los títulos a partir de los cuales se consideran positivos para una determinada etiología son variables dependiendo de las distintas series publicadas, en nuestro medio consideramos positivos títulos elevados para disminuir el número de falsos positivos. Así, para *M. Pneumoniae* sería un título de IgG>256 y para el resto de gérmenes (*C. Burnetii*, *L. Pneumophila*, *Chl spp*, *Virus*) de IgG>512⁵. En el

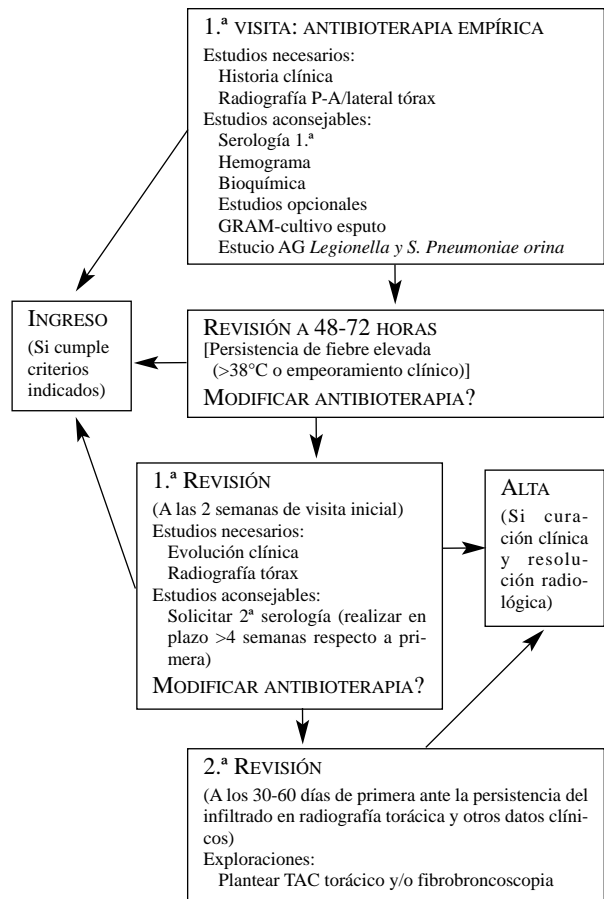


Fig. 2. Estrategia de estudio y seguimiento ambulatorio de NAC

caso de *Chl. Pneumoniae* consideramos positivo un título único de IgG>512, o de IgM>32.

En la figura 2 exponemos la estrategia global de estudio y seguimiento ambulatorio en nuestra Unidad. En la figura recogemos la estrategia de diagnóstico etiológico y el seguimiento de los pacientes que, como hemos comentado, tienen como hecho fundamental el acceso a nuestra consulta “a demanda” si persiste o empeora la situación clínica.

En la tabla 3 se recogen las etiologías más frecuentes de las series de pacientes ambulatorios estudiadas en nuestro país en los últimos 10 años. En general se indica como *S. Pneumoniae* es el germen con mayor incidencia, seguido de gérmenes atípicos, cuya frecuencia oscila dependiendo de la zona geográfica (*L. Pneumophila* más frecuente en área mediterránea, *C. burnetii* más frecuente en País vasco)⁸⁻¹¹. Sin embargo, como se ha indicado, en la mayor parte de las series quedan sin diagnóstico definido más de un 50% de los casos. En nuestro medio, como se aprecia en la tabla, hemos encontrado una elevada incidencia de gérmenes atípicos. Aunque en la serie publicada inicialmente destacaba la elevada incidencia de *C. burnetii*⁸ (12,2% del total), en la última revisión efectuada con el total de casos hasta el año 2002 (451 casos) el germen más frecuente es *M. Pneumoniae* (15,3%), seguido de *L. Pneumophila* y *C. burnetii*.

En relación a la elevada incidencia de *C. burnetii* es destacable que pese a que en nuestra zona no exista una cabaña ganadera importante (como es conocido se ha descrito como fuente habitual de infección ovejas,

cabras y vacas), se han descrito otras fuentes de infección importantes como son gatos y perros (factor epidemiológico presente en casi la mitad de nuestros casos¹²). Además, este microorganismo es un patógeno muy infectivo y bastante resistente, lo que permite que sea viable en distancias lejanas de las fuentes de infección. No es de extrañar pues la incidencia descrita, que ya fue señalada hace 17 años en otro estudio de neumonías atípicas efectuado en nuestro medio¹³. Menos sorprendente resulta el hallazgo de *M. Pneumoniae* como factor etiológico principal, ya que es un patógeno descrito frecuentemente en otras series de neumonías no graves, así como el hecho, descrito en nuestra serie⁴, de su baja incidencia en pacientes ancianos. Por último, también hemos encontrado un relativamente elevado número de casos de NAC esporádicos (no epidémicos) debidas a *L. Pneumophila* (hasta un 9,3% de todos los casos). Este es un dato importante a tener en cuenta, puesto que como es conocido es una de las etiología posibles (junto a *S. Pneumoniae*) más frecuente de neumonías graves. Esta circunstancia debe ser considerada en el momento de elaborar un protocolo de tratamiento empírico, que necesariamente debería cubrir de forma eficaz a este germen en las áreas en las que su incidencia sea elevada.

TRATAMIENTO

Como hemos indicado a lo largo de las páginas anteriores, es fundamental que el protocolo de trata-

TABLA 3
NORMATIVAS DE TRATAMIENTO DE NAC

| ATS 1993 ¹⁴ | SEQ/SEPAR 1998 ¹⁵ | SEQ/SEPAR 1998 ¹⁵ |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> – Pacientes no hospitalizados, edad<60 años y sin comorbilidad: Macrólidos o tetraciclina – Pacientes no hospitalizados, edad>60 años y sin comorbilidad: Cefalosporina de 2ª gen. o Cotrimoxazol o Beta-lactámicos/Inhibidor de betalactamasas± Eritromicina y otro Macrólido. Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2000¹⁷ | <ul style="list-style-type: none"> – Criterios de neumonía típica: Amoxicilina o Fluorquinolona de 3ª o 4ª gen. o Macrólido oral – Ausencia de criterios de neumonía típica: Macrólido oral o Fluorquinolona de 3ª ó 4ª gen. | <ul style="list-style-type: none"> – Antibióticos en ámbito extrahospitalario: Aminopenicilinas Alternativas: Tetraciclinas, Cefalosporina oral, Fluorquinolona de 3ª gen., Estreptograminas, Macrólidos |
| <p>Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2000¹⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacientes en régimen ambulatorio: Doxiciclina, Macrólido o Fluorquinolona | <p>Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC), 2000¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacientes no hospitalizados: Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina o Azitromicina) o Doxiciclina o amoxicilina, Cefuroxima o Amoxicilina-Clavulánico. <p>Nuevas quinolonas: deben reservarse para fracasos terapéuticos o para infección neumocócica documentada</p> | <p>Recomendaciones ALAT, 2001¹</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sin factores de riesgo: Macrólidos o Doxiciclina o Fluorquinolona activa frente a Neumococo. – Riesto de <i>Streptococo</i> resistente a Penicilina: Fluorquinolona activa frente a Neumococo o Amoxicilina + macrólico |

TABLA 4
PAUTAS DE TRATAMIENTO SEGUIDAS EN NUESTRA UNIDAD DESDE 1996

| | Hasta 1999 | 1999-2000 | 2001 | Desde 2002 |
|---|---|---|---|--|
| Neumonía adquirida en la comunidad de comportamiento benigno en paciente previamente sano | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Macrólido vo Eritromicina, Roxitromicina, Claritromicina - Opcional: Macrólido + Cefalosporina de 2ª ó 3ª gen. | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Macrólido, Roxitromicina o Claritromicina - Opcional: Levofloxacino o Moxifloxacino vo o Macrólido + Cefalosporina de 2ª o 3ª gen. | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Macrólido, Claritromicina, Roxitromicina - Opcional: Levofloxacino o Moxifloxacino o Macrólido + Cefalosporina de 2ª o 3ª gen. | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Macrólido , Claritromicina - Opcional: Levofloxacino o Moxifloxacino o Ketólido (Telitromicina) |
| Neumonía de la comunidad de comportamiento benigno en pacientes con enfermedades de base no inmunodepresoras o ancianos | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Cefalorina de 2ª gen., Cefuroxima vo - Opcional: Cefalosporina de 3ª gen., Ceftriaxona sim o añadir Macrólido | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Cefalorina de 2ª gen. - Opcional: Cefalosporina de 3ª gen., Macrólido o Levofloxacino o Moxifloxacino | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Levofloxacino o Moxifloxacino - Opcional: Cefalosporina de 2ª o 3ª gen. o Macrólido + Cefalosporina de 2ª-3ª gen. | <ul style="list-style-type: none"> - 1.ª Opción: Levofloxacino o Moxifloxacino - Opcional: Ketólido (Telitromicina) |

miento (empírico) de las NAC extrahospitalarias se adecue a la etiología más probable en cada Unidad concreta, a los patrones de resistencia en esa zona y a las posibilidades de acceso del paciente a la consulta. Además debe modificarse en el tiempo dependiendo, sobre todo, de la evolución de las resistencias y de otros factores, como el descubrimiento de nuevos antibióticos más cómodos para el paciente y con menor incidencia de efectos secundarios que faciliten su cumplimiento.

En la tabla 3 se recogen los protocolos de tratamiento establecidos en los más importantes consensos realizados en los últimos años^{1,14-18}. En la tabla 4 recogemos el protocolo que seguimos en nuestra Unidad, que como se puede apreciar, ha sido modificado en los últimos años considerando las circunstancias expresadas anteriormente.

Es necesario indicar que estos protocolos, aunque pueden ser una referencia a tener en cuenta, creemos que en ningún caso deben ser considerados el “patrón oro” del tratamiento más apropiado a emplear y tan sólo deben servir de guía para la elaboración en cada Unidad concreta de su propia estrategia de tratamiento que se adecue a las condiciones específicas detalladas anteriormente.

Por último quiero aportar como reflexión final la opinión de que, tanto en esta patología como en cualquier otra patología respiratoria, el mejor protocolo de tratamiento y seguimiento no va a ser aquél en el que se indiquen fármacos o medios de menor coste inicial, sino que será aquél con el que el paciente evolucione más satisfactoriamente, en el menor tiempo posible y con el menor número de efectos secundarios. En definitiva, a la postre, esta estrategia es la más económica y rentable para todo el sistema. En este sentido, y pese a

las presiones actuales existentes desde todos los ámbitos, no hemos de olvidar que los médicos seguimos (y seguiremos) siendo, desde nuestro conocimiento y ética, los únicos responsables de la indicación del tratamiento y de la evolución de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 2001; 37: 340-348.
2. Menéndez Villanueva R, Perpiñá Torderá M. Neumonías. Concepto, clasificación y epidemiología en: Menéndez Villanueva R, Perpiñá Torderá ed. Neumonía. Una enfermedad del siglo XXI. Madrid 1999.
3. Alvarez Gutiérrez FJ. Tratamiento de la neumonía comunitaria en el medio extrahospitalario. Oto-neum pract 2002; 11: 3: 8-14.
4. Alvarez Gutiérrez FJ, García Fernández A, Elías Hernández T, Romero Contreras J, Romero Romero B, Castillo Gómez J. Neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes mayores de 60 años. Incidencia de gérmenes atípicos y evolución clínica-radiológica. Med Clin (Barc) 2001; 117: 441-445.
5. Alvarez Gutiérrez FJ, Del Castillo Otero D, García Fernández A, Romero Romero B, Del Rey Pérez J, Soto Campos G, Castillo Gómez J. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y

- evolución clinicorradiológica. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 161-166.
6. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BA, Weissfeeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250.
 7. Baselki VS, El-Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 571-579.
 8. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R y cols. Aetiology of community-acquired pneumonia in Valencia, Spain: A multicentre prospective study. *Thorax* 1991; 46: 508-511.
 9. Aguirre I, Bilbao JJ, Olarreaga N, Narzabal MI, Aguinaga JR, Ventura I y cols. Neumonías adquiridas en la comunidad de Andoain. *Aten primaria* 1993; 12: 359-362.
 10. Zalacaín R, talayero N, Anchótegui V, Corral J, Barreña I, Sobradillo V. Neumonía adquirida en la comunidad. Fiabilidad de los criterios para decidir tratamiento ambulatorio. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 74-79.
 11. Santos C, Llorente MA, Carandell E, Gutiérrez M, Riera M, Ramírez A et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 290-294.
 12. Alvarez Gutiérrez FJ, García Fernández A, Elías Hernández T, Romero Contreras JJ, Romero Romero B, Castillo Gómez J. Neumonías por *C. burnetii* (Fiebre Q) con seguimiento ambulatorio. Formas de presentación, evolución clínico-radiológica y diferencias con otras etiologías. *Neumosur* 2001; 13, 4: 225-231.
 13. Martínez Luengas F, Borobio MV, Gálvez J et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp* 1985; 176: 400-405.
 14. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, Assesment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-1426.
 15. Tema de Consenso. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la NAC. *Rev Esp Quimioter* 1998; 11: 255-261.
 16. ERS. Task Force Report. Guidelines for management of community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-991.
 17. Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382.
 18. Drug-Resistant *S. pneumoniae*. Therapeutic Working Group. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.