

## Neumonía: predecir la mala evolución

R. Menéndez<sup>a</sup> y A. Torres<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La aparición de antibióticos a mediados del siglo XX produjo un descenso de la mortalidad por neumonía que hizo pronosticar la desaparición del “capitán de la muerte”. Sin embargo, aunque se haya producido el previsto descenso inicial, el análisis de tendencias de la mortalidad de las infecciones durante todo el siglo pasado no ha arrojado cifras tan optimistas<sup>1</sup>. Así, en casi 60 años de uso de antibióticos lo más intrigante es que las tasas de mortalidad de la neumonía apenas se hayan modificado y se hayan estancado en cifras que oscilan muy poco. Esto es, da la impresión de que el descenso de la mortalidad inducido por el tratamiento antibiótico no puede incrementarse mucho más una vez optimizado el conocimiento de la farmacocinética de los antibióticos y de sus mecanismos de acción. Es por ello que continúa en plena vigencia el análisis de los factores que influyen en la mala evolución y la mortalidad de las neumonías.

La información aparecida hasta la década de 1990 respecto a los factores pronósticos de mortalidad se ha basado en estudios univariados, algunos multivariados y metaanálisis que han servido para encontrar los factores relacionados con el microorganismo, el huésped y los hallazgos exploratorios, analíticos y radiográficos más frecuentemente relacionados con la mortalidad<sup>2</sup>. En lo referente a los microorganismos, una de las preocupaciones más ampliamente contempladas en los estudios sobre la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la aparición de creciente resistencia a los antibióticos. Sin embargo, a pesar del aumento de resistencias de *Streptococcus pneumoniae*, el análisis practicado con estudios estadísticos multivariados, que eliminan factores de confusión, muestra de forma pertinaz que la mortalidad se asocia con factores dependientes del paciente, no con la resistencia del microorganismo<sup>3,4</sup>.

El estudio integrado de los factores predictores de la mortalidad ha dado lugar a la aparición de las escalas pronósticas. Así, el avance más significativo durante la década de los 1990 para predecir la mala evolución ha sido la publicación de la escala de riesgo de Fine et al<sup>5</sup> y, más recientemente, el CURB<sub>65</sub><sup>6</sup>. Esto ha permitido un lenguaje común, homogéneo y universal para calcular la

probabilidad de muerte de un paciente con NAC en cualquier país del mundo. Además, estas escalas se aplican sin la necesidad de identificar el microorganismo causal, lo que sabemos resulta difícil y poco frecuente en la práctica habitual. Otro aspecto menos visible que han puesto de manifiesto estas escalas es que han dirigido el foco de atención respecto a la mala evolución fuera del microorganismo y hacia el paciente.

En cualquier caso, la información proporcionada por el Fine o el CURB<sub>65</sub>, las más populares, es estática. Esto es, ambas calculan una probabilidad de muerte, pero no tienen capacidad de prever la respuesta del paciente tras el inicio del tratamiento, lo que resulta clave en su pronóstico.

Un enfoque más novedoso en la actualidad es identificar factores de riesgo relacionados con la respuesta terapéutica, ya que aporta una información respecto al riesgo de mala evolución, tanto entre las clases altas como bajas de riesgo<sup>7</sup>.

La escasez de estudios sobre la respuesta terapéutica en la NAC, hasta hace pocos años, obedece posiblemente a varias razones: falta de una definición consensuada, escasos trabajos sobre el curso natural de la evolución de la neumonía y su amplia heterogeneidad entre las neumonías o variabilidad clínica. Las descripciones iniciales utilizaron términos como *nonresponding pneumonia*<sup>8-11</sup> y períodos de tiempo empíricos y arbitrarios para definirla. Éste es un aspecto clave, ya que se requiere un tiempo determinado para que el antibiótico pueda ejercer su acción, y esto depende del microorganismo causal, de la gravedad inicial y del propio huésped. El tiempo más aceptado para definir el fracaso terapéutico es de 72 h desde el inicio del tratamiento antibiótico y se basa en los estudios de Montravers et al<sup>12</sup>, que encuentran que la carga bacteriana en ese tiempo se reduce de forma drástica cuando el tratamiento es eficaz. Curiosamente, han sido estudios de investigadores españoles los que más han tratado de profundizar en los aspectos clínicos y en las causas del fracaso terapéutico<sup>7,13,14</sup>.

La utilidad de predecir el fracaso terapéutico como información adicional a las escalas pronósticas es importante. En las clases de riesgo alto identifica a pacientes con una probabilidad de muerte de al menos el triple que el resto de la misma categoría. En las clases de riesgo bajo también tiene utilidad para encontrar a pacientes que puedan presentar mala evolución aunque su mortalidad no sea tan alta.

Correspondencia: Dra. R. Menéndez.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: rmenend@separ.es

Recibido: 26-1-2005; aceptado para su publicación: 15-2-2005.

Los estudios de factores relacionados con el fracaso terapéutico muestran hallazgos previsible, curiosos e, incluso, alguno inesperado<sup>7</sup>. Entre los primeros se encuentran la gravedad inicial, la neumonía multilobular y la presencia de derrame pleural. El efecto del tratamiento antibiótico inicial, como era lógico, también tiene impacto en la respuesta al tratamiento. Menéndez et al<sup>15</sup> encontraron menor fracaso terapéutico con tratamientos que cumplieran con las normativas (el 14 frente al 20%) y, de forma independiente, con el tratamiento inicial con fluoroquinolonas, posiblemente por su eficacia frente a NAC de etiología mixta o su amplio espectro terapéutico. El tratamiento inadecuado inicial fue una causa de fracaso temprano en la NAC causada por *Legionella* y gramnegativos según Rosón et al<sup>14</sup>. Para la decisión terapéutica inicial, el cumplimiento de las normativas ha mostrado su utilidad en mejorar el pronóstico de mortalidad<sup>15</sup>.

Entre los resultados curiosos están el efecto protector de la vacunación antigripal y el relativamente alto porcentaje de fracasos en las clases de riesgo bajo<sup>7</sup>. El efecto beneficioso de la vacuna antigripal en la respuesta al tratamiento no se había publicado previamente, si bien es conocido que esta vacuna reduce la mortalidad de la neumonía. Entre los hallazgos inesperados está el menor porcentaje de fracasos en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que contrasta con lo que se encontró en otras enfermedades crónicas como las hepatopatías<sup>7</sup>. Este resultado ha abierto interrogantes que siguen sin esclarecer.

Lo que resulta evidente es que el análisis de la respuesta terapéutica requiere una investigación más profunda de la relación entre el huésped y el microorganismo. De hecho, es posible que una NAC evolucione mal a pesar de un tratamiento antibiótico con espectro adecuado y microorganismo sensible.

Una hipótesis sobre la que se está investigando sostiene que un desequilibrio en la respuesta del huésped con una excesiva producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina (IL) 1 $\beta$ , se relacionaría con un peor pronóstico<sup>16</sup>. El resultado de una excesiva producción de TNF- $\alpha$  da lugar a manifestaciones metabólicas y/o fisiológicas como hipotensión, disfunción miocárdica, hipoperfusión de órganos vitales y acidosis láctica<sup>16-18</sup>. En la NAC grave se ha encontrado aumento de IL-6 y TNF- $\alpha$ , además de correlación con la mortalidad<sup>19</sup>.

No se conoce por completo qué determina un exceso en la respuesta inflamatoria con efectos negativos sobre la evolución, aunque es posible la implicación de varios factores: a) el propio microorganismo y la carga bacteriana pueden influir en la mayor producción de citocinas; b) el tratamiento antibiótico, y c) las características y susceptibilidad del huésped. Ioanas et al<sup>20</sup> encuentran en casos de fracaso terapéutico que las concentraciones elevadas de IL-6 e IL-8 persisten incluso al tercer día de tratamiento. Dado que la producción de citocinas está determinada genéticamente, una línea de investigación en desarrollo se dirige a relacionar los polimorfismos genéticos con la respuesta del huésped frente a la infección y su posterior evolución<sup>21</sup>.

Mientras se comprueba esta hipótesis, en la práctica clínica necesitamos disponer tanto de marcadores biológicos capaces de evaluar la respuesta terapéutica como de tratamientos capaces de modularla. La proteína C reactiva y la procalcitonina son las más prometedoras, ya que se ha encontrado que la persistencia de concentraciones elevadas se asocia a fracaso de tratamiento. Se ha observado que la procalcitonina sérica es un marcador de infección bacteriana más específico que la proteína C reactiva. Los títulos de procalcitonina aumentan a las 4 h de una infección y no en la inflamación. Además de ser útil para el diagnóstico de infección en la exacerbación infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la neumonía asociada al ventilador, se ha encontrado que concentraciones altas el primer día y su persistencia a los 3 y 7 días de tratamiento son factores predictores de fracaso terapéutico<sup>22</sup>.

Queda por demostrar si una intervención terapéutica es capaz de frenar la excesiva respuesta inflamatoria, cuándo está indicada y quién es el paciente candidato a recibirla para mejorar su evolución. Los resultados iniciales son positivos. Monton et al<sup>23</sup> encontraron que el empleo de glucocorticoides en el tratamiento de la neumonía grave fue capaz de reducir la respuesta inflamatoria con disminución de la IL-6 y del TNF- $\alpha$ , y con menor mortalidad asociada. Confalonieri et al<sup>24</sup>, en un estudio aleatorizado sobre la NAC grave que requería cuidados intensivos, encontraron mejor pronóstico en los pacientes tratados con hidrocortisona. El efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria ejercido por los antibióticos, específicamente por los macrólidos, merece estudiarse en profundidad mediante ensayos clínicos sobre la NAC<sup>25</sup>.

Como reflexión final hay que reseñar que en el comienzo del siglo XXI la atención se ha dirigido hacia la respuesta del paciente y ha aparecido la perentoria necesidad de disponer de marcadores biológicos de ella. Es muy posible que durante esta década seamos capaces de monitorizar la respuesta inflamatoria con la suficiente antelación para permitir una intervención. Con ello la actuación terapéutica en la NAC sería doble: antibióticos contra el microorganismo y fármacos en colaboración con la respuesta inflamatoria del huésped.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*. 1999;281:61-6.
2. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;275:134-41.
3. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1835-42.
4. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:787-98.
5. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.

6. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.
7. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960-5.
8. Kuru T, Lynch JP III. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20:623-51.
9. Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med*. 1991;12:303-18.
10. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest*. 1990;98:1322-6.
11. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med*. 1993;14:555-69.
12. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:38-44.
13. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:154-60.
14. Rosón B, Carratalá J, Fernández-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:502-8.
15. Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2002;122:612-7.
16. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 Pt 1):1105-13.
17. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest*. 2001;119 Suppl 2:419-25.
18. Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect*. 2001;16:76-84.
19. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, De la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med*. 1999;27:1745-53.
20. Ioanas M, Ferrer R, Ferrer M, et al. Causes and predictors of treatment failure in patients with ICU-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 38:16.
21. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1599-604.
22. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:48-53.
23. Monton C, Ewig S, Torres A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999;14:218-20.
24. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:19.
25. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:10-21.