



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Hot topics en infecciones respiratorias

María Luisa De Souza-Galvao<sup>a</sup>, Miguel Ángel Martínez-García<sup>b</sup>, Francisco Sanz<sup>c</sup> y José Blanquer<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Prevenció i Control de Tuberculosis, CAP Drassanes, Barcelona, España

<sup>b</sup>Unidad de Neumología, Hospital de Requena, Valencia, España

<sup>c</sup>Servicio de Neumología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Hospital Clínic Universitari de Valencia, Valencia, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Bronquiectasias  
Calidad de vida  
Tuberculosis  
Interferón gamma  
Neumonía adquirida en la comunidad  
NAC y EPOC  
Escalas pronósticas  
Marcadores biológicos  
Tratamiento inmunomodulador

Revisión crítica de los artículos sobre infecciones respiratorias publicados en el último trimestre de 2008 y el presente año. En los pacientes con bronquiectasias destacan artículos que estudian su calidad de vida, así como los que analizan la disminución del número de exacerbaciones por el efecto inmunomodulador de la utilización de macrólidos a dosis bajas en estos pacientes. En el diagnóstico de la tuberculosis, son especialmente relevantes los trabajos sobre la aplicación del interferón gamma, mientras que en el tratamiento de esta afección destacan los artículos que estudian innovaciones terapéuticas en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR o -TDR. En cuanto a las publicaciones referidas a las neumonías, son llamativas las que analizan la evolución de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Asimismo, cobran especial relevancia los estudios iniciales epidemiológicos y clínicos de la pandemia por gripe A (H1N1). También son de interés la valoración de las escalas pronósticas como predictoras de soporte ventilatorio y/o del uso de aminas presoras, así como el uso de los marcadores biológicos como complemento del valor predictivo de las citadas escalas pronósticas. Siguen teniendo gran interés los estudios etiológicos y clínicos de las neumonías asociadas al sistema de salud y sus posibles diferencias respecto a las NAC. En cuanto al tratamiento de las neumonías, son interesantes los análisis de la probable capacidad moduladora de la inflamación de diversos fármacos.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Hot topics Respiratory Infections

#### ABSTRACT

A critical review of articles on respiratory infections published in the last three months of 2008 to the end of 2009. There are articles on patients with bronchiectasis that study their quality of life, as well as those that analyse the decrease in the number of exacerbations due to the immunomodulatory effect of using low doses of macrolides in these patients. In the diagnosis of tuberculosis, works on the application of interferon- $\gamma$  are especially relevant, whilst on the treatment of this disease, articles that study therapeutic innovations in the management of TB-MDR and TB-XDR or -TDR are also highlighted. As far as publications on pneumonia are concerned, there are those that analyse the progression of community acquired pneumonias (CAP) in patients affected with chronic obstructive pulmonary disease. Furthermore, special importance is given to the initial epidemiological and clinical studies of the influenza A (H1N1) pandemic. Also of interest is the evaluation of prognostic scales as predictors of ventilation support and/or the use of pressor amines, as well as the use of biological markers to complement the predictive value of these prognostic scales. Aetiological and clinical studies of pneumonias associated with the health system continue to be of great interest and their possible differences compared to CAPs. Also of interest in the treatment of the pneumonias, is the analysis of the potential inflammation modulatory ability of different drugs.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Bronchiectasis  
Quality of life  
Tuberculosis  
Interferon-gamma  
Community Acquired Pneumonia  
CAP and COPD  
Prognostic scales  
Biological markers  
Immunomodulatory treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blanquer\_jos@gva.es (J. Blanquer).

Las infecciones respiratorias siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad mundial, como se aprecia en la trágica cifra anual de muertes originada por la tuberculosis de 1,8 millones de personas, agravada ocasionalmente en años recientes por la aparición de enfermedades emergentes epidémicas, como sucedió con el síndrome respiratorio agudo severo, provocado por coronavirus, y no se concretó afortunadamente en el de la gripe aviar (H5N1). Sin embargo, la aparición inesperada de la epidemia por gripe A (H1N1) y su rápida extensión a pandemia ha hecho que se incremente el interés por las infecciones citadas.

Al analizar los trabajos de infecciones respiratorias que consideramos más relevantes entre los publicados en los últimos 12 meses, hemos seguido una sistemática de revisión y exposición inspirada por la división en grupos de trabajo del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), fragmentada en: a) bronquiectasias; b) tuberculosis, y c) neumonías.

### Bronquiectasias

Durante los últimos meses, han sido varios los estudios que han añadido información relevante sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con bronquiectasias (BQ) no debidas a fibrosis quística, una enfermedad que, debido en especial a una identificación más fiable y a su impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad de base que la genera, está adquiriendo un protagonismo mayor en los últimos años. Además, esta información llega en un año especial para las BQ en España, dado que recientemente se ha publicado la primera normativa sobre el diagnóstico y el tratamiento de las BQ de la SEPAR<sup>1</sup>, primera en su serie y una herramienta necesaria para homogeneizar la práctica clínica sobre estos pacientes. Las líneas siguientes se dedicarán a explorar, de una forma resumida, los estudios que más han aportado al tratamiento de los pacientes con BQ durante el último año.

Uno de los inconvenientes fundamentales a los que se enfrenta el clínico a la hora de valorar al paciente con BQ es la falta de herramientas suficientemente validadas. En este sentido, Murray et al<sup>2</sup> han creado el Leicester Cough Questionnaire, un cuestionario de calidad de vida (CVRS) que valora el impacto de la tos, síntoma fundamental, en los pacientes con BQ. Este cuestionario, de fácil uso, ha demostrado diferenciar de forma eficaz entre los diferentes grados de gravedad de la enfermedad y tener una sensibilidad al cambio y una repetibilidad aceptables, por lo que puede considerarse como una herramienta robusta y válida para valorar de una forma fiable los cambios producidos en la CVRS del paciente tras aplicar alguna pauta de tratamiento. Por otro lado, Murray et al<sup>3</sup> presentaron un sencillo gráfico con 8 gradaciones distintas de color del esputo (mucoso, mucopurulento o purulento), que presentó una buena correlación interobservador y se relacionó con algunos parámetros clave en la historia natural de las BQ, como la obstrucción crónica al flujo aéreo, la infección de la mucosa por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) y la presencia de BQ varicosas o quísticas. Los autores argumentan que es posible que esta herramienta sirva también para controlar el efecto del tratamiento de una forma sencilla, si bien este extremo debería explorarse de una forma más precisa.

La normativa española sobre el diagnóstico y el tratamiento de las BQ insiste en la necesidad de intentar establecer la etiología de éstas. A pesar de que en el 50% de las ocasiones no es posible, el hallazgo de la etiología presenta interés pronóstico, en especial en las enfermedades potencialmente tratables, para lo que se precisan armas diagnósticas que separen de una forma clara lo patológico de lo normal o, lo que es lo mismo, que establezcan valores de referencia en la población general que sirvan para este cometido. Recientemente, Plaza et al<sup>4</sup> han establecido los valores de referencia en población española para la prueba de la sacarina en el estudio del aclaramiento mucociliar nasal. Esta prueba, fácil de realizar, económica y reproduc-

cible, puede ser de gran interés para el diagnóstico de varias entidades que se asocian a una disfunción ciliar y, así, aproximar el diagnóstico etiológico de un importante porcentaje de pacientes con BQ.

El análisis de la CVRS se ha posicionado en los últimos años como uno de los aspectos más relevantes en la valoración del impacto global de la enfermedad en el paciente. Guilemany et al<sup>5</sup> han analizado recientemente el impacto de la presencia de rinitis crónica (comorbilidad muy frecuente en pacientes con BQ) sobre la CVRS, los cuales han observado que la rinitis con o sin poliposis deterioraba de forma significativa la CVRS de los pacientes con BQ y concluyen que debería insistirse en la necesidad de su diagnóstico y tratamiento temprano, a la vez que despiertan, también para las BQ, la idea, ya postulada en pacientes con asma, de una única vía aérea en términos fisiopatológicos.

Otro de los aspectos escasamente analizados en pacientes con BQ son las agudizaciones. Sin embargo, este tema parece clave, dado que se han relacionado con una pérdida acelerada de la función pulmonar. Se acepta que el tratamiento antibiótico es esencial en la recuperación de estos pacientes; sin embargo, no se conoce qué parámetros deben valorarse a la hora de analizar esta recuperación. Nuevamente, el equipo investigador encabezado por Murray et al<sup>6</sup> observó en 32 pacientes con agudizaciones respiratorias que, tras 14 días de tratamiento antibiótico intravenoso, los parámetros que mejoraron sobre todo fueron la carga bacteriana del esputo, la CVRS, la cantidad de esputo producido y el grado de inflamación sistémica. Sin embargo, no encontraron cambios significativos en la función pulmonar, en especial en el volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), y, por lo tanto, concluyeron que la función pulmonar, al igual que ocurre con otras enfermedades de la vía aérea, no es una medida aceptable en el seguimiento de la recuperación de una agudización respiratoria.

En el análisis epidemiológico de cualquier enfermedad, un dato crucial se refiere a su pronóstico vital y a los factores que lo determinan. Desde hace más de una década conocemos que la mortalidad debida a las BQ se halla entre la menor producida por el asma y la mayor producida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que está en torno al 30% a los 10 años. Loebinger et al<sup>7</sup>, además de confirmar este hallazgo (29,7% de mortalidad tras 13 años de seguimiento), observaron en 91 pacientes con BQ que los parámetros asociados a una mayor mortalidad fueron la infección de la mucosa bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* (asociación más intensa), la disminución de la CVRS, la edad, el sexo masculino y algunas variables funcionales como la capacidad pulmonar total (CPT), el cociente VR (volumen residual)/CPT y el valor de transferencia del monóxido de carbono (KCO), por lo que el seguimiento de estas variables parece importante a la hora de identificar al subgrupo de pacientes en los que habrá que extremar los cuidados terapéuticos.

El tratamiento global del paciente con BQ debe ser multidisciplinario, abarcando los múltiples aspectos manejables en estos pacientes. Sin duda, uno de los aspectos fundamentales es el tratamiento de la inflamación e infección de las vías aéreas características de esta enfermedad. En el tratamiento de la inflamación, la utilización de macrólidos a bajas dosis parece efectiva, en especial en pacientes graves. En este sentido, Anwar et al<sup>8</sup> han observado recientemente en 53 pacientes con BQ y múltiples exacerbaciones que el tratamiento con 250 mg de azitromicina, 3 veces a la semana durante 6 meses, es capaz de disminuir a la mitad el número de exacerbaciones, de reducir la carga bacteriana y de mejorar de forma moderada la función pulmonar, con lo que así se confirma el efecto beneficioso de la adición de este tratamiento, en especial en las formas clínicas más graves de la enfermedad. Por otro lado, la utilización de pautas antibióticas inhaladas es una práctica cada vez más extendida en pacientes con BQ e infección/colonización por *P. aeruginosa*, dadas las ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas que supone sobre la vía sistémica. MacLeod et al<sup>9</sup> analizaron tanto in vivo como in vitro la

actividad antimicrobiana de una nueva combinación de antibióticos por vía inhalada (fosfomicina + tobramicina), comparada con los componentes por separado, y los autores observaron que la combinación es más activa para la mayoría de MPP, tanto grampositivos como gramnegativos, e incluso multirresistentes, que aparecen colonizando de forma habitual la vía aérea de los pacientes con BQ, por lo que abren una nueva posibilidad de tratamiento inhalado, con un futuro prometedor en la infección/colonización crónica por MPP de la mucosa bronquial.

En ocasiones, después de agotar todos los recursos terapéuticos disponibles para pacientes con BQ, el grado de deterioro es tal que la única alternativa posible es el trasplante pulmonar (TP). Laporta et al<sup>10</sup> han publicado recientemente la experiencia en el Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro de Madrid de 100 TP realizados en un período de 3 años, donde las BQ fueron la tercera etiología más frecuente con un 21% del total (sin que los autores distinguieran entre las diferentes etiologías conocidas de las BQ). Los pacientes con BQ presentaron de forma significativa una mayor edad y menor índice de masa corporal que el resto de etiologías, siendo remitidos al TP con un valor medio en el FEV<sub>1</sub> del 23%.

## Tuberculosis

Las desigualdades sociales, los conflictos y los cambios demográficos experimentados en varias regiones del mundo han propiciado que la tuberculosis (TB) continúe siendo un grave problema sanitario y una enfermedad de gran interés clínico y de investigación. La incidencia global de casos estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para España en el año 2007 fue de 30 casos por 100.000 habitantes. Hay una gran variabilidad en las tasas de TB declaradas por las diferentes comunidades autónomas, así como en los recursos destinados al control de esta enfermedad. Por este motivo, en el año 2007 se constituyó un Grupo de Trabajo de las Sociedades Científicas (liderado por la SEPAR, las comunidades autónomas y el Ministerio de Sanidad y Consumo), que elaboró el Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España<sup>11</sup>. El objetivo de este documento de consenso fue establecer los criterios básicos que deberían cumplir los programas implantados, o que se vayan a implantar, en el ámbito estatal para el control de la TB en cuanto a la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento, la vigilancia y el estudio de los contactos de los casos diagnosticados.

La producción científica española sobre la TB goza de buena salud según una reciente revisión bibliográfica de Ramos et al<sup>12</sup>, donde se recopilaron 35.735 documentos publicados entre 1997 y 2006, de los que 1.191 fueron publicados por autores españoles, correspondiendo a un 4,1% de la producción mundial (séptima posición), y siendo el tercer país de la Unión Europea en cuanto al número de documentos: 13,5%. Sin embargo, el análisis muestra una cierta pérdida de interés por la fisiología –madre de la especialidad– de los neumólogos en España frente a otras especialidades: el 10,7% de los artículos tuvo como primer autor un neumólogo frente al 20,6% de microbiólogos y el 24% de internistas e infectólogos en conjunto. Como limitación del trabajo, se dispuso únicamente de la filiación del primer autor y, dado el carácter multidisciplinario de la enfermedad, cabe esperar una mayor variedad de especialidades e instituciones que trabajaran y publicaran sobre el tema, no recogidas en los datos expuestos.

En este aspecto, cabe destacar la creación del grupo de investigación Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBNET), una entidad avalada por la European Respiratory Society y formada por diferentes especialistas de varios países europeos, entre los cuales se hallan miembros de la SEPAR, que trabajando en red está llevando a cabo importantes proyectos de investigación.

En el artículo de Jafari et al<sup>13</sup> se presentaron los resultados de un estudio realizado por el TBNET: a 347 pacientes con sospecha de TB y baciloscopia de esputo negativa o ausencia de expectoración se les

practicó fibrobroncoscopia (FBS) con lavado broncoalveolar (LBA) para estudio microbiológico y determinación de interferón gamma (IFG) por el método ELISPOT. Del total de 71 pacientes diagnosticados de TB activa, en el 90,9% de ellos el ELISPOT fue positivo en el LBA, mientras en el grupo sin TB la positividad fue del 20,1%. La sensibilidad de la técnica en los casos con confirmación bacteriológica fue del 87,2%, con una especificidad del 79,9%. Este estudio puso de manifiesto la relevancia de esta nueva técnica como complementaria en el diagnóstico de la TB activa en los países con baja incidencia y suficientes recursos sanitarios. La práctica de la FBS es una técnica habitual cuando no se obtiene la confirmación microbiológica directa en el esputo, que además de obtener muestras permite descartar otras etiologías y diagnosticar casos de TBC endobronquial, muchas veces no sospechados en los estudios radiológicos<sup>14</sup>.

Además de mostrar su utilidad como soporte al diagnóstico de la TB, los estudios realizados con las nuevas técnicas in vitro de detección del IFG se han centrado en investigar la capacidad de la técnica en predecir el desarrollo de TB activa en infectados recientes<sup>15</sup>, la sensibilidad en detectar infección en pacientes con inmunodeficiencias<sup>16</sup> y en el diagnóstico diferencial con la infección por micobacterias no tuberculosas (MNT).

En el estudio de Latorre et al<sup>17</sup> se utilizó la técnica de ELISPOT para estudiar la sensibilización previa a MNT en población pediátrica. Encontraron que en el 47,6% (10/21) de no vacunados con BCG y que presentaban prueba de tuberculina (PT) positiva y ELISPOT negativo, sus células T reaccionaban frente a la estimulación con sensitinas de *Mycobacterium avium*. Los autores demostraron que la sensibilización por MNT en niños desempeña un papel importante, e induce resultados falsamente positivos de la PT, que obligan a instaurar tratamientos innecesarios de la infección tuberculosa, así como a invertir recursos en la búsqueda del auténtico caso índice de TBC.

Si el tratamiento de la TB-MDR (resistencia a rifampicina e isoniazida) ha sido una preocupación constante en la última década, la aparición de cepas de TB-XDR (TB-MDR con resistencia a quinolonas e inyectables) ha complicado aún más el tratamiento de una enfermedad con unos recursos terapéuticos clásicamente muy limitados. Hasta finales del año 2008, un total de 55 países notificaron a la OMS por lo menos un caso de XDR. Más recientemente, se ha descrito en Irán una forma de TB aún más peligrosa en 15 pacientes (10,3% de los TB-MDR) cuyos cultivos permanecían positivos pese a 18 meses de tratamiento con fármacos de segunda línea: bacilos con resistencia a todos los fármacos de primera y segunda línea (TB-TDR). El análisis molecular demostró que la mayoría de las cepas pertenecían a las familias Haarlem I y Beijing, potencialmente productoras de brotes epidémicos. La microscopía electrónica observó un elevado porcentaje de bacilos con paredes extremadamente gruesas (21-26 nm), similares a formas bacilares adaptativas en fase no replicativa, contra las que los antituberculosos actuales no son activos<sup>18</sup>.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para conseguir la curación de estos casos desesperados pasa por la necesidad urgente de encontrar nuevas moléculas activas frente a estas cepas. La diarilquinolina TMC207 es un fármaco en estudio, que presenta un mecanismo de acción novedoso: la inhibición de la ATP sintetasa micobacteriana. Los primeros resultados de un ensayo clínico de fase II, aleatorizado y controlado con placebo, fueron prometedores<sup>19</sup>. El estudio incluyó a pacientes con TB-MDR y evaluó la seguridad, la tolerancia, la farmacocinética y la actividad bactericida del TMC207 añadido al tratamiento estándar para TB-MDR. La rama que recibió el nuevo fármaco presentó, comparado con la rama a la que se añadió el placebo, un número mayor de conversiones del cultivo (el 48 frente al 9%), con menor tiempo de conversión a expensas de efectos secundarios mayoritariamente leves y moderados, siendo la presencia de náuseas el más relevante de ellos (el 26 frente al 4%).

Aunque el tratamiento de la TB-MDR o XDR con los fármacos disponibles en la actualidad es largo, caro y de difícil manejo, se pueden conseguir buenos resultados incluso en países en vías de desarrollo,

como demuestra una serie de pacientes tratados ambulatoriamente en un centro peruano especializado en TB<sup>20</sup>. Utilizando pautas largas: 24,9 meses (13,3-29) con un número elevado de drogas:  $5,3 \pm 1,3$  y con una supervisión estricta del tratamiento, un adecuado soporte psicológico y nutricional, así como un correcto seguimiento clínico y microbiológico, consiguieron lograr la curación en el 66,3% de TB-MDR y en el 60,4% de TB-XDR.

## Neumonías

La neumonía en el paciente con EPOC presenta ciertos aspectos inquietantes, por su mayor riesgo de infección y mortalidad. Así, tanto la afectación estructural pulmonar como la colonización bacteriana ejercen un efecto deletéreo en estos pacientes, que favorece el riesgo de neumonía, que, por otra parte, ciertos fármacos podrían contribuir a aumentar, como indicaba el estudio TORCH, del que Crim et al<sup>21</sup> realizan un subanálisis de la población de EPOC tratada con regímenes de corticoides inhalados (CI) (fluticasona 500  $\mu$ g/12 h) en monoterapia o combinados, mostrando que este grupo presentaba un riesgo mayor de neumonía, sobre todo a partir de los 6 meses de tratamiento, que, pese a ello, no condiciona una mortalidad mayor. A pesar de sus importantes limitaciones (falta de la necesaria confirmación radiológica de la neumonía y no está diseñado inicialmente para detectar este episodio), el trabajo aporta una posible información valiosa para el clínico a la hora de tomar la decisión de prescribir esta clase de fármacos. También merece ser destacado el estudio retrospectivo del grupo de Anzueto, que analiza en una cohorte de 6.353 pacientes con neumonía comunitaria (NAC) y EPOC la mortalidad en el subgrupo de 2.414 pacientes EPOC tratados previamente de forma ambulatoria con CI, donde observaron un descenso significativo de la mortalidad a los 30 y 90 días, tras ajustar las variables de confusión, con respecto al subgrupo no tratado con CI<sup>22</sup>. Estos resultados, aunque complementarios, son aparentemente discordantes respecto al artículo de Crim et al<sup>21</sup>, y hacen necesarios nuevos estudios que corroboren o contradigan sus conclusiones.

Las publicaciones sobre neumonías adquiridas en la comunidad de origen vírico están adquiriendo especial relevancia durante los últimos años, tanto por las dificultades de su diagnóstico etiológico, como por la aparición de las enfermedades emergentes víricas. Desde la comunicación inicial de una epidemia provocada por un nuevo virus de la gripe de origen porcino en México durante el mes de abril de 2009, con rápida expansión al resto del mundo, cobró especial importancia la publicación en junio de datos sobre el descubrimiento del nuevo virus Influenza A (H1N1), realizada por un equipo investigador del Center for Disease Control and Prevention estadounidense<sup>23</sup>, así como la primera descripción clínica y analítica de un grupo de pacientes hospitalizados en México DF durante los meses de marzo y abril, que incluyó también el estudio de su evolución y complicaciones, tratamiento con antivirales y descripción del contagio de trabajadores sanitarios, realizada por Pérez-Padilla et al<sup>24</sup>. Asimismo, Chowell et al<sup>25</sup> hicieron una valoración epidemiológica de los casos de neumonía grave por Influenza A (H1N1) acaecidos durante esos meses en territorio mexicano, analizando la distribución etaria de la nueva enfermedad en su conjunto y en los casos que fallecieron, llegando a la conclusión de la presencia de mayor incidencia de neumonías graves en la población menor de 60 años. Los autores especulan por primera vez con la idea de que la población de edad más avanzada podría estar protegida frente a la infección, por la exposición a este virus en anteriores situaciones pandémicas del siglo pasado.

En el último trimestre del año pasado, Johnstone et al<sup>26</sup> describieron un estudio etiológico prospectivo de neumonías de 193 pacientes, de 2 años de duración, en el que se demostró la etiología vírica en el 15% de los casos, en los que predominaban Influenza, metaneovirus humanos y virus sincitial respiratorio. Las principales diferencias que observaron respecto a los casos de etiología bacteriana

fueron la mayor edad de los pacientes y la frecuencia superior de comorbilidad cardíaca. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a formas clínicas y evolución respecto a las neumonías sin origen vírico.

Desde hace más de una década, se utilizan escalas pronósticas para el tratamiento de la neumonía, que permiten identificar diversos grados de gravedad para adecuar la intensidad de cuidados en esta enfermedad. Menéndez et al<sup>27</sup> realizan un aporte interesante en este campo, relacionando la respuesta inflamatoria del paciente con la gravedad de la neumonía medida por las escalas pronósticas CURB-65 y PSI. Mediante la medición de diferentes interleucinas, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina, los autores establecen que una PCR mayor de 25 mg/dl añade mayor información pronóstica a las escalas convencionales, lo cual mejora la predicción de mortalidad a los 30 días y proporciona una información similar a otros marcadores biológicos complejos y menos accesibles, y al mismo tiempo demuestra la utilidad de la medición de la respuesta inflamatoria en el pronóstico de la neumonía.

Sin embargo, las citadas escalas pronósticas están diseñadas específicamente para valorar la posible mortalidad y no para predecir el riesgo de complicaciones. El grupo multicéntrico australiano ACAPS, liderado por Charles, aporta un estudio prospectivo de 882 episodios de neumonía, que propone la escala SMART-COP (acrónimo de presión sistólica menor de 90 mmHg, infiltrados radiológicos multilobares, albúmina menor de 3,5 g/dl, frecuencia respiratoria ajustada por la edad, taquicardia, confusión, oxigenación baja y pH menor de 7,35), como predictivo de soporte ventilatorio (invasivo o no) o vasopresor<sup>28</sup>. Validado por amplias cohortes de pacientes externas al estudio (un total de 7.464 pacientes diagnosticados de neumonía en 5 bases de datos diferentes), SMART-COP demostró identificar mejor que PSI V y CURB-65 >3 el requerimiento de tratamientos ventilatorios o hemodinámicos intensivos. Sería interesante investigar si podría mejorar sus prestaciones si se complementa en un futuro con el uso de marcadores biológicos plasmáticos.

Otro avance significativo en la detección de los pacientes con neumonía neumocócica que presentarán complicaciones es la valoración de la carga bacteriana en sangre de *Streptococcus pneumoniae*, medida por la reacción en cadena de la polimerasa (rPCR) que proponen Rello et al<sup>29</sup>, que encontraron una asociación cuantitativa positiva entre la carga bacteriana de neumococo medida por rPCR y una mayor mortalidad, desarrollo de insuficiencia renal aguda, shock séptico y necesidad de ventilación mecánica. La medición de la carga bacteriana añade una precisión mayor en la identificación de los pacientes graves y podría ser útil para estratificar qué pacientes se beneficiarían de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI).

Dada la importancia de la respuesta inflamatoria del huésped como factor pronóstico en las NAC, aparecen en la bibliografía diversos trabajos interesantes acerca del papel modulador de la inflamación por ciertos fármacos inicialmente no diseñados para esta acción. Previamente se ha publicado el beneficioso efecto no antibiótico de los macrólidos en el asma, EPOC, BQ y arteriosclerosis; Restrepo et al<sup>30</sup> comunican que los pacientes con sepsis grave por neumonía se benefician de recibir pautas antibióticas que incluyen macrólidos, con un efecto protector frente a la mortalidad, independiente de la diferente sensibilidad antibiótica y del tipo de microorganismo causal.

La capacidad inmunomoduladora de la infección se ha descrito también en otros grupos farmacológicos no antibióticos. Así, Chalmers et al<sup>31</sup> comunicaron que los pacientes con neumonía que reciben un tratamiento previo con estatinas presentan menos complicaciones supurativas y menor necesidad de ventilación mecánica, empleo de fármacos inotrópicos, e inferior mortalidad que el grupo de pacientes no tratados con este fármaco. Asimismo, los pacientes que recibían estatinas presentaban una PCR significativamente más baja y con un descenso mayor a los 4 días del diagnóstico de la neumonía que el grupo control, que indicaba una actividad moduladora de la inflamación de los fármacos citados.

La instauración temprana del tratamiento antibiótico en las NAC se ha asociado con una evolución mejor del paciente, por lo que cobra especial interés la determinación de los factores asociados con el inicio temprano del tratamiento antibiótico, antes de las 4 h de acudir el paciente al hospital. Reyes et al<sup>32</sup> analizan en un estudio prospectivo, multicéntrico de 13 hospitales españoles, a 2.110 pacientes que requirieron ingreso hospitalario por NAC. En los 1.170 (55,5%) que recibieron tratamiento temprano se encontraron las variables predictoras de la instauración temprana de tratamiento antibiótico siguientes: hipoxemia, recuento leucocitario, días de clínica y presencia de fiebre.

Las neumonías asociadas al sistema sanitario (NSS) forman un nuevo grupo de neumonías propuesto por las Guidelines de la American Thoracic Society y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas con escasos trabajos que las hayan validado, incluso con resultados discordantes, quizá por diferencias en el diseño, población de estudio y metodología. Por ese motivo, tiene gran interés el estudio prospectivo, observacional, multicéntrico de Venditti et al<sup>33</sup>, en el que analizan la evolución de una cohorte de 362 pacientes (61,6% con NAC, 24,9% con NSS y 13,5% nosocomiales), observando que NSS es más grave, tiene mayor estancia media y mortalidad que NAC, y consideran que deben diferenciarse de las NAC y recibir un tratamiento antibiótico inicial más apropiado. Los autores reconocen ciertas limitaciones en su trabajo: el tamaño no excesivo de la muestra de NSS, la heterogeneidad de las investigaciones microbiológicas, y el haber analizado sólo a pacientes ingresados, que impide su aplicación posterior a pacientes tratados de forma ambulatoria.

La neumonía asociada al ventilador (NAV) prolonga la duración de la ventilación mecánica (VM) y la estancia en UCI. El retraso en su tratamiento se asocia con un riesgo mayor de mortalidad hospitalaria, pero la prescripción sistemática de antibióticos de amplio espectro puede provocar la emergencia de microorganismos multirresistentes. Ante esta situación, Jung et al<sup>34</sup> evalúan el impacto del análisis semanal del aspirado traqueal en pacientes sometidos a VM como guía del tratamiento de los que presentan posteriormente una NAV confirmada por LBA. Se analizaron datos recogidos de forma prospectiva en 113 VAP, observando que el tratamiento fue concordante respecto al LBA en 85%, cifra significativamente superior al 73% obtenido con la aplicación de tratamiento empírico recomendado por la ATS, aunque no tuvo repercusiones en la duración de la VM, estancia en la UCI, aparición de infecciones nosocomiales extrapulmonares y mortalidad. Así pues, esta sistemática terapéutica puede limitar la prescripción inadecuada de antibióticos de amplio espectro, aunque quizá requiere su confirmación por un trabajo prospectivo aleatorizado.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.
- Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Pentland JL, Hill AT. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2009;34:125-31.
- Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 2009;34:361-4.
- Plaza P, Carrión F, Marín J, Bautista D, González C. Test de la sacarina en el estudio del aclaramiento mucociliar. Valores de referencia en una población española. Arch Bronconeumol. 2008;44:540-5.
- Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Cebtelas S, Prades E, Roca J, et al. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis patient's quality of life. Allergy. 2009;64:1524-9.
- Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. Eur Respir J. 2009;33:213-7.
- Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. Eur Respir J. 2009;34:843-9.
- Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutheford RM. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. Resp Med. 2008;102:1494-6.
- MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomicin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. J Antimicrob Chemother. 2009;64:829-36.
- Laporta R, Ussetti P, Mora G, López C, Gómez D, De Pablo A, et al. Características clínicas y funcionales antes del trasplante pulmonar. Experiencia en la Clínica Puerta de Hierro. Arch Bronconeumol. 2008;44:424-7.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de Las Sociedades Científicas, Comunidades Autónomas, Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Arch Bronconeumol. 2009;45:139-44.
- Ramos JM, Masiá M, Padilla S, García-Pachón E, Gutiérrez F. Producción española sobre tuberculosis a través del MEDLINE (1997-2006). Arch Bronconeumol. 2009;45:271-8.
- Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, Goletti D, Benítez JA, Losi M, et al; and Tuberculosis Network European Trialsgroup. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunosorbent assay for rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:666-73.
- Miguel Campos E, Puzo Ardanuy C, Burgués Mauri C, Castella Riera J. Tuberculosis bronquial. Estudio de 73 casos. Arch Bronconeumol. 2008;44:282-4.
- Diel R, Loddememper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1164-70.
- Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. Chest. 2009;136:198-204.
- Latorre I, De Souza-Galvão ML, Ruiz-Manzano J, Lacoma A, Prat C, Altet N, et al. Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. Eur Respir J. 2009;34:1-5.
- Velayati AA, Farnia P, Masjedi MR, Ibrahim TA, Tabarsi P, Haroun RZ, et al. Totally drug-resistant tuberculosis strains: evidence of adaptation at the cellular level. Eur Respir J. 2009;34:1202-3.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustumjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2009;360:2397-405.
- Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2008;359:563-74.
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur Respir J. 2009;34:641-7.
- Malo de Molina Ruiz R, Restrepo MI, Mortensen E, Copeland LA, Pugh MJ, Anzueto A. El tratamiento ambulatorio con corticoides inhalados disminuye la mortalidad en pacientes con EPOC hospitalizados con neumonía. Arch Bronconeumol. 2009;45:196.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. N Engl J Med. 2009;360:2605-15.
- Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009;361:680-9.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. N Engl J Med. 2009;361:674-9.
- Johnstone J, Majumdar S, Fox J, Marrie TJ. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. Prevalence, Pathogens, and Presentation. Chest. 2008;134:1141-8.
- Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:587-91.
- Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47:375-84.
- Rello J, Lisboa Th, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. Chest. 2009;136:832-40.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. Eur Respir J. 2009; 33:153-9.
- Chalmers JD, Singanayagam AR, Murray MP, Hill AT. Prior statins use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. Am J Med. 2008;121:1002-7.
- Reyes S, Menéndez R, Aspa J, Capelastegui A, Alfageme I, Bello S, et al. Factores que determinan la instauración precoz del tratamiento antibiótico en la neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2009;45:199.
- Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P, and the Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of Patients Hospitalized With Community-Acquired, and Hospital-Acquired Pneumonia. Ann Intern Med. 2009;150:19-26.
- Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courroube P, Verzilli D, Perrigault P, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2009;35:101-7.