

Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior

Coordinación

Francisco Campoamor Landín. Farmacólogo clínico. Servicio de Farmacia del Hospital Son Dureta.
Aina Soler Mieras. Servicio de Farmacia del Servei de Salut de les Illes Balears.
Montserrat Vilanova Boltó. Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer.

Revisores:

Javier Arranz. Sistemas de información sanitaria. Gabinete técnico (GAP Mallorca).
Antoni Bassa. Servicio de Medicina Interna del Hospital Son Llàtzer.
Beatriz Calderón. Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer .
Ramón Canet. Servicio de Medicina Interna del Hospital Can Misses.
Eugenia Carandell. Responsable de Programas de Gabinete técnico (GAP Mallorca).
Manuel Carro. C.S Trencadors (GAP Mallorca).
Bernadí Comas. Servicio de Urgencias del Hospital Son Llàtzer.
Olga Delgado. Servicio de Farmacia del Hospital Son Dureta.
Pedro Fernández. Servicio de Medicina Interna del Hospital Can Misses.
Salvador Gestoso. C.S Pollença (GAP Mallorca).
José González. C.S can Mises. Gerencia de Ibiza-formentera.
David Medina. C.S Manacor (GAP Mallorca).
M^a Angeles Ribas. Servicio de Medicina Interna del Hospital Son Dureta.
Antonio Ramírez. Servicio de Microbiología del Hospital Son Dureta.
Mónica Sanz. Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer.
Jaime Sauleda. Servicio de Neumología del Hospital Son Dureta.

Apoyo administrativo:

Cristina Hernanz Urraca. Servicio de Farmacia del Servei de Salut de les Illes Balears.

Coordinación de la Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares

Dirección Asistencial del Servei de Salut de les Illes Balears.

Servei de Salut de las Islas Baleares.

Fecha de última revisión: **Marzo de 2008.**

INTRODUCCIÓN.

Uno de los principales motivos de consulta en Atención Primaria son los procesos infecciosos, en concreto los que afectan al tracto respiratorio bajo. En pacientes previamente sanos, la mayoría de estas infecciones son víricas, moderadas y autolimitadas. A pesar de ello, si excluimos la neumonía, estas infecciones constituyen uno de los principales motivos de consulta y la primera causa de prescripción de antimicrobianos.

El objetivo principal de este documento ha sido la selección del tratamiento de las infecciones respiratorias centrándose en pacientes inmunocompetentes. Desde este punto de vista, el documento se ha estructurado en varias partes, cada una de las cuales se ocupa de un síndrome clínico:

- Bronquitis aguda
- Exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Neumonía adquirida en comunidad (NAC).

EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS PATÓGENOS MÁS RELEVANTES EN INFECCIONES RESPIRATORIAS DE LA COMUNIDAD:

La resistencia antibiótica es un problema importante de salud pública y contener su expansión es una prioridad para el sistema sanitario. El uso inapropiado de antibióticos es considerado la principal causa para la aparición de resistencias y su aumento hace que las enfermedades infecciosas sean más difíciles de tratar y de prevenir, exponiendo a la vez a los pacientes a un riesgo innecesario de reacciones adversas y promoviendo futuras consultas por procesos leves.¹

La selección del antibiótico debe basarse en los criterios habituales de toda política antibiótica: espectro antibacteriano lo más específico posible para los patógenos más probables, experiencia de uso acumulada con cada molécula, coste y reserva de nuevos antibióticos para limitar la aparición de resistencias. Debe insistirse especialmente en este último aspecto, dado que la colonización bacteriana del árbol bronquial no es infrecuente en la EPOC incluso en fase estable, por lo que la antibioterapia debe concebirse como una forma de ayudar al huésped a superar un aumento transitorio en la carga de bacterias, más que a garantizar una erradicación total del patógeno, que sólo resultaría transitoria. Insistir pues en que la elección de un nuevo antibiótico de amplio espectro con intención erradicadora favorecería la expansión de cepas resistentes sin haberse demostrado que beneficie al paciente.

A continuación se describen los datos más recientes de resistencias en nuestra comunidad autónoma de los patógenos implicados con mayor frecuencia en las infecciones respiratorias, procedentes de cultivos del ámbito hospitalario y comunitario.

Tabla. 1. Sensibilidad antibiótica de los microorganismos más frecuentes en la comunidad 2007.²

Antibióticos	Cepas sensibles
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	
Penicilina	82%
Cefotaxima	90.5%
Eritromicina	62.8%
Clindamicina	69.3%
Levofloxacino	98.5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Amoxi-clavulánico	75.2%
Cefotaxima	76.3%
Ciprofloxacino	68.4%
<i>Haemophilus Influenza</i>	
Ampicilina	92.1%
Amoxi-clavulánico	98.7%
Cefuroxima	96.1%
Cefotaxima	100%
Ciprofloxacino	99.3%

RESISTENCIA DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

La prevalencia de cepas de neumococo con sensibilidad reducida a la **penicilina** parece ir disminuyendo en nuestro medio, aunque sigue siendo relevante (entre un 35-50%), y se mantiene un porcentaje no despreciable de cepas no sensibles a la cefotaxima. Respecto a otros años en nuestra comunidad se ha estabilizado la tendencia a la recuperación de la sensibilidad a la penicilina, con un 82% de cepas sensibles en la actualidad.

Las cepas de *S. pneumoniae* pueden presentar tres niveles de sensibilidad a la penicilina: sensible (concentración mínima inhibitoria, CMI ≤ 1 mg/l), intermedia (1-2 mg/l) y resistentes (≥ 2 mg/l). La implicación clínica de la resistencia a antibióticos de *S.pneumoniae* es controvertida, ya que algunos estudios han demostrado que la resistencia a penicilina con niveles de CIM entre 1-2 mg/l no implican mayor riesgo de complicaciones y muerte. A la vez, se ha demostrado la efectividad de los β -lactámicos en el tratamiento de la neumonía neumocócica con CIM para penicilina inferior a 4 mg/l, ya que con altas dosis de amoxicilina (1g/8h) se alcanzan dosis adecuadas en el lugar de la infección.^{3,4} La resistencia en estos casos no está mediada por beta-lactamas y la susceptibilidad de *S.Pneumoniae* a penicilina o amoxicilina no mejora añadiendo clavulánico, en cambio si aumenta con dosis altas.

Se han identificado distintos factores de riesgo que se han asociado a una mayor probabilidad de resistencia a la penicilina como son: edad mayor de 65 años, EPOC, pluripatología, inmunosupresión, alcoholismo, contacto con niños en guarderías, tratamiento con betalactámicos en los últimos 3 meses o ingreso hospitalario reciente.

En cuanto a la resistencia del neumococo a los **macrólidos**, sigue siendo frecuente (entre un 25-40%) y la sensibilidad a la eritromicina ha disminuido significativamente en los últimos dos años en nuestra comunidad.

Se han descrito dos tipos de resistencia de *S. Pneumoniae* a macrólidos: resistencia de alto grado (CIM ≥ 16 mg/l) causada por alteraciones en el RNA ribosómico, y que no responde a aumentos de dosis; y una resistencia de bajo grado (CIM 1-8 mg/l) mediado por incremento de la actividad de los mecanismos de transporte activos citoplasmáticos, que si respondería a aumentos de dosis, pero que es infrecuente en nuestro medio. La resistencia a eritromicina es cruzada con todos los macrólidos en más del 90% de los casos, siendo en la mayoría de los casos una resistencia de alto nivel que no puede ser superada con el aumento de la dosis. Habitualmente los ketólidos (telitromicina) no tienen resistencia cruzada con otros macrólidos, aunque su uso es todavía limitado y las resistencias podrían aumentar en el futuro.

Las **quinolonas** clásicas (ciprofloxacino) son muy poco activas frente a neumococo, por lo que no se recomiendan en infecciones por este microorganismo. Las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacino) presentan buena actividad frente a neumococo y permiten tratar tanto los patógenos típicos como atípicos. Aunque actualmente la resistencia de neumococo a las nuevas fluorquinolonas (FQ) es relativamente baja, está documentado que puede desarrollarse resistencia de alto nivel a levofloxacino durante el tratamiento en pacientes con EPOC, por lo que debe respetarse las consideraciones generales de uso de antibióticos, y reservar los nuevos fármacos de amplio espectro a aquellos casos en que no se puedan utilizar las alternativas habituales.

1.- BRONQUITIS AGUDA

La bronquitis aguda es un proceso inflamatorio del árbol bronquial, caracterizado por la presencia de tos de aparición aguda con expectoración, que puede acompañarse de fiebre y otros síntomas de afectación de vías altas. Se trata de una patología con mayor prevalencia en fumadores y en invierno, que además suele autolimitarse.

La **etiología** en la mayoría de los casos es de origen vírico (cerca del 95%). En pacientes jóvenes (<65 años) previamente sanos, en un pequeño porcentaje se han aislado microorganismos como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *B. pertussis*. En pacientes ancianos y con comorbilidad se han asociado, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *M. Catarrhalis*.⁵

Ante casos graves, persistentes, o con sospecha de condensación en la auscultación, debe descartarse neumonía (radiografía de tórax). La reiteración frecuente de episodios de bronquitis aguda se ha asociado con el asma incipiente, por lo que en estos casos se debe recoger la historia familiar de atopia y evaluar la función pulmonar.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

El tratamiento de la bronquitis aguda debe enfocarse al tratamiento sintomático con medicación usual, y a la recomendación de informar sobre signos de alarma como fiebre persistente, dificultad respiratoria, sibilancias o esputo purulento, aunque **ni la purulencia del esputo ni la fiebre son predictores de infección bacteriana en sujetos sanos**. El principal tema de controversia en cuanto al tratamiento farmacológico de la bronquitis aguda es la indicación del tratamiento antibiótico.⁶

El diagnóstico de bronquitis aguda es fundamentalmente clínico. Por ello, existe una gran variabilidad en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en que se ha valorado la eficacia de la antibioterapia. Habitualmente, se trata de pacientes que presentan tos (productiva o no), sin evidencia de enfermedad pulmonar de base, pudiendo o no existir signos anormales en la auscultación, así como otra sintomatología (disnea, dolor torácico).⁷

En una revisión Cochrane realizada a partir de 9 estudios que incluyó a 750 pacientes con bronquitis aguda en que se valoró la eficacia del tratamiento antibiótico frente a placebo, los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico tuvieron mejor evolución y resultados clínicos. Esta revisión confirma en parte la impresión de algunos médicos de que los antibióticos pueden tener alguno efecto beneficioso en el tratamiento de bronquitis aguda. Sin embargo, **los beneficios observados fueron de escasa significación clínica** (la duración de la tos se redujo, en promedio, en medio día), y se asoció a la aparición de más efectos adversos en los pacientes tratados con antibiótico.⁸

En el análisis de los resultados, el balance de los beneficios clínicos del tratamiento antibiótico con los riesgos potenciales, el NNH (número necesario para hacer daño) para los efectos adversos fue 33, mientras que el NNT (número necesario a tratar) para la resolución de la tos fue de 5, y para la mejoría general, de 14. En el subanálisis que se realizó a partir de los ensayos clínicos de publicación más reciente que se incluyeron en la revisión, en los que se valoró calidad de vida, tampoco se observaron beneficios al tercer y séptimo día de seguimiento.

En general, podemos concluir que no está indicado el tratamiento antibiótico en estos casos ya que el escaso beneficio obtenido no supera la incidencia de efectos adversos, las consecuencias negativas en los patrones de resistencia a antibióticos ni el coste asociado. Las recomendaciones sobre la antibioterapia en el tratamiento de la bronquitis aguda deben ser: ^{9,10,11}

- No utilizar antibióticos en pacientes sin enfermedad de base, explicando el carácter autolimitado de la bronquitis aguda, el limitado valor de los antibióticos e indicando que la tos puede durar hasta 4 semanas independientemente del uso o no del antibióticos
- Reservar el tratamiento antibióticos para pacientes con comorbilidad importante o personas con deterioro clínico.¹²⁻¹³

En base a estos datos, se recomienda mantener una **correcta hidratación, abstenerse de fumar**, iniciar **tratamiento sintomático** con:

- Analgésicos antitérmicos (paracetamol oral, 1g/8h hasta un máximo de 4 g/día)
- Beta-2-agonistas (salbutamol): sólo han demostrado que mejoran la sintomatología en aquellos pacientes con evidencia de obstrucción aérea (sibilancias y disminución del flujo espiratorio). Aunque diversos estudios y revisiones no apoyan el uso habitual de los agonistas beta2 en los pacientes que con bronquitis aguda, en el subgrupo de los pacientes con obstrucción al flujo aéreo ha demostrado una mejoría de la sintomatología (incluidas tos y disnea) comparado con el grupo con placebo. Este efecto puede ser debido a un efecto directo sobre el reflejo tusígeno, pero quizás se debe a una mayor limpieza mucociliar u otros efectos que no afectan directamente al músculo liso.¹⁴
- Antibióticos: Los antibióticos no deben ser utilizados rutinariamente en el manejo de la bronquitis aguda, dada la evolución autolimitada y la etiología vírica de la mayoría de los casos. Sólo debería iniciarse en pacientes con morbilidad cardiopulmonar asociada, inmunodeprimidos, ancianos, o casos de exposición a tosferina, ya que la posibilidad de intervención de bacterias como agente etiológico del cuadro (como causa o por sobreinfección) es más probable.

Tabla 2. Criterios para el tratamiento y selección terapéutica en Bronquitis aguda.

Paciente sano	Tratamiento sintomático
Sano, pero clínica > 10 días	Claritromicina oral, 500 mg/12h, oral, 5-7 días
Comorbilidad (cardíaca, inmunodepresión, ancianos, diabetes) ^{a,b}	Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8h, oral, 5-7 días Si alergia: levofloxacino oral, 500 mg/24h, oral, 5-7 días

a.-) Necesidad de cubrir H. Influenzae. b.-) Valorar la probabilidad de resistencias (pacientes institucionalizados, hospitalización o tratamiento antibiótico reciente).

2.- EXACERBACIÓN INFECCIOSA DE LA EPOC

La EPOC se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica progresiva al flujo aéreo causada por una reacción inflamatoria fundamentalmente del humo de tabaco. La reagudización o exacerbación de la EPOC es un empeoramiento transitorio de la sintomatología basal, que cursa con un aumento de la disnea, la tos o el volumen o purulencia del esputo. Se trata de la primera causa de consulta médica y de hospitalización entre estos pacientes, siendo su mortalidad cercana al 14%.¹⁵

La **etiología** más común de la exacerbación es la infección del árbol traqueobronquial que ocasiona aproximadamente un 50-80% de los episodios mientras que un 20-50% es atribuible a otras causas (hiperreactividad bronquial por alérgenos o irritantes ambientales, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar). La variabilidad en los porcentajes obtenidos radica entre otros en la dificultad de diferenciar entre patógenos y colonizaciones, o los diferentes criterios de inclusión empleados en los ensayos clínicos.^{16,17} Aproximadamente en una de cada tres exacerbaciones graves no puede identificarse la causa.

El papel de las infecciones en la exacerbación de la EPOC es controvertido pero hasta un 50% de los pacientes presentan elevadas concentraciones de bacterias en la vía aérea inferior durante los episodios. Además, el desarrollo de respuestas inmunes específicas frente a las bacterias y la inflamación neutrofílica durante las exacerbaciones bacterianas, apoyan la etiología bacteriana en una proporción considerable de los episodios.

Las agudizaciones de causa infecciosa se han atribuido en un 40-50% de origen bacteriano, predominantemente *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, siguiéndoles *Ps. Aeruginosa*. Las infecciones por múltiples patógenos ocurren en un pequeño porcentaje de los pacientes con exacerbación de la EPOC, siendo más común en los casos de exacerbación grave. La causa vírica supone alrededor de un 30% (principalmente *Influenza*, *Parainfluenza* y *Rihnovirus*), y menos de un 10% de las exacerbaciones son debidas a infecciones por bacterias atípicas destacando *C. pneumoniae*, mientras que *M. pneumoniae* y *L. pneumophila* son menos frecuentes.¹⁶

2.1.- APROXIMACIÓN CLÍNICO-DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de exacerbación del EPOC es clínico y no disponemos de un sistema estandarizado para valorar su gravedad. En general, el tratamiento debe establecerse tras valorar los factores de riesgo del paciente, determinar la gravedad de la exacerbación y decidir si hay criterios de ingreso hospitalario.

La gravedad de una exacerbación puede ser valorada en base a la alteración pulmonar basal (calculada en función del FEV1), el empeoramiento de la disnea, de la purulencia del esputo y el aumento del volumen del esputo. Según el valor del FEV1 post-broncodilatador, y siempre en

presencia de obstrucción bronquial definida por un cociente FEV1/ FVC < 70%, se ha propuesto la siguiente clasificación de la enfermedad: leve: FEV1 > 80% ref; moderado: FEV1 50-69% ref; . grave: FEV1 30-49%; muy grave: FEV1 < 30% ref.

La decisión de derivación hospitalaria en un paciente con una exacerbación de EPOC se basa exclusivamente en datos clínicos. A pesar de que no se ha establecido un número determinados de parámetros a partir de los cuáles decidir la derivación, la presencia de estos factores aumenta la necesidad de derivación ya sea para evaluación o para ingreso hospitalario. Aquellos pacientes que no cumplan criterios para ser referidos al hospital serán tratados en su domicilio, debiendo ser reevaluados en 48-72 horas.^{12,15,18,19}

Tabla 3. Factores a valorar para evaluación o ingreso hospitalario.

Criterios de ingreso hospitalario en la exacerbación de la EPOC
<ul style="list-style-type: none">• Comorbilidad grave (incluyendo cor pulmonale descompensado)• Disnea grave o taquipnea > 30 respiraciones/minuto• Uso de los músculos accesorios• Alteración del nivel de conciencia• Hipotensión• Cianosis o saturación de O₂ < 90%• Gravedad del EPOC (FEV₁ < 30%)• Exacerbaciones en el año previo > 3• Sospecha de patología aguda subyacente• Ausencia de respuesta al tratamiento inicial• Previsible imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio

La valoración inicial puede realizarse en función de la exploración y la gasometría arterial o pulsioximetría. No hay evidencias que la toma de muestras para diagnóstico bacteriológico mejore el pronóstico ni la evolución por lo que no se considera necesario en el caso de exacerbaciones en pacientes con EPOC leve (FEV1 >70% del valor de referencia), pero debe tomarse una muestra para tinción de Gram y cultivo en aquellos sujetos que requieran ingreso hospitalario y en todos los pacientes con EPOC basal moderado (FEV1 50-69%), grave (FEV1 30-49%) o muy grave (FEV1 <30%). La realización de otras pruebas, como radiografía de tórax y cultivo de esputo, quedaría reservada para pacientes que requieran hospitalización. La realización de aspirado bronquial, lavado broncoalveolar y cepillado telescópico protegido se indicará en pacientes en ventilación mecánica. Los hemocultivos sólo se recomiendan en las exacerbaciones graves. No se recomienda la determinación de la antigenuria frente a neumococo y *Legionella pneumophila*, ni tampoco el estudio serológico de manera estandarizada.

2.2- ABORDAJE TERAPÉUTICO

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN RESPIRATORIA

El tratamiento se basa principalmente en la oxigenoterapia, broncodilatadores, corticoides y los antibióticos.

Este aspecto se desarrollará más extensamente en el protocolo de tratamiento de la EPOC, pero en general, los broncodilatadores han demostrado su eficacia en el tratamiento de estos episodios y en estos casos se requiere un aumento de dosis y frecuencia de administración.¹⁵ En los ensayos clínicos revisados no se han apreciado diferencias significativas entre los beta-2-agonistas y los anticolinérgicos.²⁰

Asimismo, los glucocorticoides sistémicos reducen la gravedad y duración de la exacerbación en los casos de exacerbaciones moderadas a graves. La dosis recomendada es de prednisona 0.5mg/Kg. (o equivalentes) por vía oral durante un periodo corto.^{21,22}

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El papel de los antibióticos en el tratamiento de las reagudizaciones de la EPOC no está exento de controversias, ya que la etiología no siempre es infecciosa o puede ser vírica. En la EPOC no es infrecuente la presencia de bacterias en el esputo durante las fases estables (25% de los pacientes), sin embargo, la concentración de bacterias puede elevarse durante la exacerbación, lo que señala una alteración en la relación entre el huésped y el patógeno.

El clásico trabajo de Anthonisen, mostró un beneficio del tratamiento antibiótico (frente a placebo) cuando los pacientes presentaban, al menos, dos de los **tres síntomas siguientes**: aumento de la cantidad y de la purulencia del esputo, e incremento de la disnea. Por el contrario, los pacientes que no presentaron ninguno de estos síntomas no mostraron ningún beneficio.^{23 24}

En una revisión que incluyó 11 ensayos con 917 pacientes con EPOC moderada a grave, el uso de los antibióticos (independientemente del tipo) disminuyó la mortalidad a corto plazo en un 73%, la falta de respuesta a la intervención médica en un 53%, y la purulencia del esputo en un 44%. También se observó un mayor riesgo de diarrea con el tratamiento antibiótico. Esta revisión apoya el uso de los antibióticos (independientemente del tipo) para los pacientes con exacerbaciones de la EPOC moderada o grave con aumento de la tos y el esputo purulento.²⁵ En general, los ensayos clínicos frente a placebo han demostrado un efecto modesto pero significativo del tratamiento antibiótico en estos pacientes sobre el FEV₁.²⁴

La cuestión clave consiste en determinar qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento con antibióticos. Los estudios sugieren que los pacientes que más probablemente se pueden beneficiar del tratamiento antibiótico son los de mayor gravedad (según FEV₁ y purulencia del esputo).^{15,26} En los pacientes con EPOC leve el uso de tratamiento antibiótico durante las

exacerbaciones, no ha demostrado beneficio sobre la mortalidad, pero si en cuanto a las recaídas.²⁷ Además, algunos estudios señalan que los antibióticos no añaden ningún beneficio al tratamiento con pautas cortas de corticoides en pacientes estos pacientes,²⁸ por lo que debería considerarse el tratamiento antibiótico cuando coexisten factores de riesgo de fracaso terapéutico (Ver Tabla 4).^{29,30}

Tabla 4. Factores de riesgo de fracaso terapéutico (modificada de Miravittles M)³¹

Factores de riesgo de fracaso terapéutico
•Aumento del numero de visitas por síntomas respiratorios (>3/año)
•Aumento del numero de agudizaciones previas (>3/año)
•FEV ₁ <35%
•Oxigenoterapia domiciliaria
•Comorbilidad cardíaca

En base a todo esto se recomienda tratar con antibiótico las exacerbaciones de EPOC en los siguientes casos:

- Pacientes con aumento en la purulencia del esputo y por lo menos uno de los siguientes síntomas: aumento de la disnea, aumento del volumen de esputo.
- Pacientes con EPOC grave .

La mayoría de ensayos clínicos realizados en estos pacientes comparando diferentes antibióticos han mostrado mayoritariamente equivalencia clínica en cuanto a mejoría sintomatológica, a pesar de que los perfiles de erradicación bacteriológica fueran distintos. Por eso, en aquellos pacientes en que esta indicado el tratamiento antibiótico la elección de la pauta empírica más apropiada debe basarse en la clínica y las características basales del paciente.

Los **patógenos que deberán cubrirse** en un tratamiento empírico varían según los siguientes factores:

- 1 La gravedad de la EPOC
- 2 La edad mayor o menor de 65 años
- 3 La existencia o no de comorbilidad (diabetes, cirrosis, insuficiencia renal crónica o cardiopatía)
- 4 El riesgo de la presencia de *Ps. Aeruginosa*, que se ha relacionado con: hospitalización reciente, el número de ciclos de antibiótico en el último año, FEV₁ <30% y colonización previa por *Ps. Aeruginosa*).^{32,33}

Tabla 5. Principales agentes etiológicos en base a la clasificación de las reagudizaciones de la EPOC.

Grupo	Definición	Patógenos
I	•EPOC leve > 65 años sin comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> Virus
II	•EPOC leve > 65 años y/o comorbilidad •EPOC moderado-grave sin riesgo de infección por pseudomona	Igual que el grupo I más: enterobacterias (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i>).
III	• EPOC moderado-grave con riesgo de infección por pseudomona	Igual que el grupo II más: <i>Ps. Aeruginosa</i> .

2.3- SELECCIÓN TERAPÉUTICA

De los antibióticos disponibles, **amoxicilina** es capaz de cubrir adecuadamente el neumococo en el tejido pulmonar, donde la penetración de los betalactámicos es óptima (incluyendo las cepas sensibles, intermedias y muchas de las resistentes a penicilina). Este fármaco a dosis altas presenta buena actividad frente a neumococo, y la asociación de clavulánico añadiría eficacia frente a las cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasas y frente a *Enterobacterias spp.*

Entre las cefalosporinas orales, el incremento en la resistencia del *H. influenzae* ante cefuroxima axetilo impide que se pueda recomendar como de elección, si bien se debe recordar que los datos de sensibilidad in vitro y la efectividad in vivo no siempre coinciden plenamente, habiendo motivos para pensar que cefuroxima sigue siendo útil en la clínica.

Las nuevas FQ permiten cubrir casi todos los patógenos posiblemente implicados en la exacerbación de la EPOC y tienen la ventaja de administrarse una vez al día, pero debería reservarse su uso y el de los nuevos antimicrobianos de amplio espectro en general, para aquellas condiciones en las que no existan otras opciones (alergia, intolerancia o falta de respuesta a betalactámicos). La quinolona más activa frente a *Ps. aeruginosa* es el ciprofloxacino, pero su efectividad frente al neumococo es menor que la de levofloxacino.

En cuanto a los macrólidos, las resistencias actuales del neumococo (cerca del 25%) limitan su uso a situaciones en las que no se pueda elegir otra alternativa

Por todo lo expuesto, la recomendación antibiótica en la exacerbación de la EPOC es la siguiente:

Tabla 6. Criterios para el tratamiento y selección terapéutica en la exacerbación del EPOC.

Grupo	Tratamiento de elección.	Tratamiento alternativo
I II	Amoxicilina-clavulánico 875/125mg c/8 h , oral, 7-10 días.	Si alergia o intolerancia: Levofloxacino 500 mg/24 h, oral, 5-7 días.
III	Ciprofloxacino 750 mg/12h, oral, 7-10 días	Si no tolera quinolonas orales: derivar al hospital para tratamiento parenteral

En caso de falta de respuesta, debe buscarse complicaciones que puedan agravar los síntomas (fallo cardíaco, tromboembolismo pulmonar, incumplimiento terapéutico) y se recomienda realizar una nueva valoración microbiológica, ya que la infección podría ser debida a microorganismos resistentes, como *S. aureus*, *P. aeruginosa* o patógenos atípicos.^{34,35}

3.- NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)

La NAC es la infección respiratoria aguda ocasionada por microorganismos adquiridos fuera del ambiente hospitalario (el paciente no ha estado ingresado la semana previa al inicio de los síntomas) que compromete el parénquima pulmonar. Se caracteriza por presentar síntomas respiratorios (tos, expectoración purulenta y dificultad respiratoria de magnitud variable), compromiso del estado general, alteración de los signos vitales (fiebre, taquicardia, taquipnea) y signos focales en el examen pulmonar.

La neumonía adquirida en la comunidad es una patología frecuente y potencialmente grave. Su incidencia en población española ha sido estimada en 1,6-1,8 episodios/ 1.000 habitantes/año, con mayor prevalencia en el invierno y en varones ancianos.^{36,37} En los estudios poblacionales se ha estimado que cerca de 80% de los pacientes con NAC pueden ser manejados en el ámbito ambulatorio debido a su bajo riesgo de complicaciones y muerte (letalidad inferior a 1-2%), y menos de 20% de los episodios deben ser admitidos al hospital debido a la gravedad de la infección pulmonar, concentrándose en esta población el mayor riesgo de complicaciones, muerte y demanda de recursos de salud. De aquellos sujetos con NAC que ingresan, cerca del 9% requiere cuidados intensivos (UCI). En un metanálisis realizado que incluyó 127 estudios con un total de 33.148 pacientes, la mortalidad global de la NAC se estimó en el 14%, observándose una gran oscilación entre la elevada mortalidad de los pacientes ingresados en UCI (37%) y la mortalidad relativamente baja de los tratados en el medio extrahospitalario.³⁸

La edad avanzada, la presencia de comorbilidad, el consumo de tabaco, el alcoholismo y la contaminación ambiental fuera y dentro del hogar constituyen factores de riesgo independientes de adquirir una neumonía comunitaria.

ETIOLOGÍA

En los estudios diseñados específicamente para buscar agentes causales, en el 40-50% de los casos no se logra identificar el patógeno respiratorio que ocasiona la NAC.³⁶ Estos resultados, ponen de manifiesto las dificultades inherentes a la obtención de muestras adecuadas para el diagnóstico (necesidad de procesamiento rápido de las muestras de esputo o el carácter invasivo de varias técnicas), la elevada probabilidad de contaminación con flora bucal y la dificultad para diferenciar bacterias colonizadoras de agentes causales. Esta situación lleva a una aproximación terapéutica a menudo empírica, y aunque esto suele ser suficiente en los casos tratados de forma ambulatoria, siempre se debería hacer un intento por objetivar la etiología del cuadro. El conocer la etiología y la sensibilidad antimicrobiana puede ser crucial en las formas más graves, en las que iniciar el tratamiento empírico con un antibiótico inadecuado se asocia con peor pronóstico.

En general, la información disponible sobre la etiología de NAC en el ámbito ambulatorio y la UCI es relativamente escasa, en comparación con el medio intrahospitalario.

Los gérmenes atípicos (*M. Pneumoniae* y *Chlamidia sp.*) son los aislados con mayor frecuencia en los casos de NAC en Atención Primaria (ver Tabla 7.), mientras que *S. Pneumoniae* es el agente causal más frecuente si tenemos en cuenta los distintos puntos asistenciales.

Tabla 7. Etiología de NAC ambulatoria (modificada de Nonet et al.³⁹).

Estudio	<i>S.pneumoniae</i>	<i>M.pneumoniae</i>	<i>Chlamydia sp.</i>	<i>Legionella</i>	<i>H.influenzae</i>	Virus	NC
British Thoracic Society ⁶⁰	36%	1.3%	-	0.4%	10.2%	13.1%	45.3%
Canadian Thoracic Society ⁴⁰	5%	24%	-	-	2.3%	-	48%
American Thoracic Society ⁴¹	9-20%	13-37%	-	0.7-13%	-	36	40-50%
Estudio Baleares ³⁶	16%	18%	28.5%	5.3%	-	32.1%	47%
Estudio Alacant ⁴²	35.2%	20.5%	3%	5.8%	11.7%	11.7%	31%
Estudio Holandés ⁴³	6%	9%	1.3%	-	9%	39%	37%

Globalmente, en las diferentes series publicadas se observan grandes variaciones en función del ámbito de investigación, Atención Primaria u Hospitalaria, (ver Tabla 8). En un análisis que se hizo en base a 41 estudios realizados a nivel Europeo (con un total de 12 estudios españoles) se identificaron los siguientes patógenos por ámbitos:⁴⁴

Tabla 8. Etiología de NAC en Europa: ambulatoria frente hospitalaria.³⁶

GERMENES	AMBULATORIA (%)	HOSPITALIZADA (%)	UCI (%)
Atípicos	22	18	3
<i>S. Pneumoniae</i>	19	26	22
<i>H. Influenzae</i>	3	4	5
<i>Legionella spp</i>	2	4	8
<i>S. aureus</i>	0.2	1	8
<i>Enterobacterias sp.</i>	0.4	3	7
Virus	12	11	5
No identificados	60	44	42

**M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii*.

Estas diferencias también se observaron en un estudio realizado en el medio extrahospitalario para evaluar la posible correlación entre la gravedad de las NAC (valoradas en la escala de FINE, ver Fig. 1) y patógeno causal: en los casos leves (FINE I), el 69% de los patógenos aislados fueron atípicos, con predominio de *M. pneumoniae*, mientras que en los casos de NAC moderadas (FINE II y III) el principal agente causal fue *S. pneumoniae* (55%).⁴⁵

En el medio hospitalario el principal agente etiológico de NAC es *S. pneumoniae*, seguido de los patógenos atípicos (principalmente *M. pneumoniae*). Entre el 5-10% de los casos de NAC son ocasionadas por infección por *H. influenza* o bacilos gram negativo, mientras *S. aureus* es menos frecuente (1%). Asimismo, otro estudio realizado en nuestro medio con el objetivo de determinar la etiología de NAC y su incidencia, se identificó un virus en el 18% de los casos (en 9% como único agente causal), siendo *Influenza* el virus aislado con mayor frecuencia.^{36,46}

Diversos estudios epidemiológicos han relacionado ciertas situaciones de riesgo o condiciones del sujeto con determinados agentes etiológicos, por lo que es importante considerarlas ante la elección de la antibioterapia empírica.

En un estudio multicéntrico prospectivo, realizado en nuestro medio que incluyó a 503 **pacientes de >65 años**, los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron: *S. pneumoniae* (49%), *H. influenzae* (14%), y *L. pneumophila* (8%),⁴⁷ mientras que en otros el porcentaje de casos de NAC por *L. pneumophila* alcanzó sólo un 1% en el grupo de pacientes de >80 años.⁴⁸

En la revisión realizada no se han identificado estudios en nuestro medio que evalúen factores de riesgo y patógenos en pacientes institucionalizados, pero la etiología de los casos de NAC procedentes de residencias no parece coincidir con las de los casos de sujetos de igual edad procedentes de su domicilio. Algunos autores consideran la existencia de una forma de

'neumonía asociada a cuidados' (care-associated), intermedia entre la NAC y la neumonía intrahospitalaria. En estos pacientes se ha observado una mayor incidencia de casos de NAC por broncoaspiración, bacilos gram negativos y anaerobios.^{49,50}

En los pacientes con **EPOC** hospitalizados, los estudios realizados en nuestro medio el principal agente causal de las NAC fue *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *H. influenzae*. En los pacientes con EPOC severo, en especial aquellos que tienen bronquiectasias debe considerarse a *P. aeruginosa* como posible etiología.⁵¹

En general, el hábito tabáquico se ha asociado con un mayor riesgo de NAC de cualquier etiología (dejar de fumar reduce a la mitad el riesgo de padecer una NAC en los siguientes 5 años). El riesgo de enfermedad *S. pneumoniae* invasiva es cuatro veces mayor al de los no fumadores, a la vez que se observa una incidencia de *L. pneumophila* y *C. pneumoniae* superior a la esperada.^{52, 36}

Algunas patologías de prevalentes también se han correlacionado con determinados patógenos como la insuficiencia cardíaca con NAC de causa vírica o la diabetes mellitus con *S. pneumoniae* y *S. Aureus*, así como ciertos factores ambientales y laborales con un mayor riesgo de NAC causada por determinados patógenos como los brotes por contaminación de sistemas de aire acondicionado con *L. Pneumophila* o entre trabajadores de mataderos y granjas la fiebre Q (*C. Burnetii*).³⁶

Tabla 9. Relación epidemiológica y gérmenes más frecuentes

FACTORES DE RIESGO	GERMEN
Edad > 65 años	<i>S pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y <i>L pneumophila</i>
EPOC y/o bronquiectasias	<i>S pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> y <i>H. Influenzae</i> . En caso de bronquiectasias <i>P. aeruginosa</i>
Paciente institucionalizado	Bacilos gram negativos y anaerobios
Hábito tabáquico	<i>S pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> y <i>C. pneumoniae</i>
Factores ambientales: Contaminación de sistemas de aire	<i>L. pneumophila</i>
Comorbilidad: Insuficiencia cardíaca congestiva	Virus
Diabetes Mellitus	<i>S. pneumoniae</i> y <i>S. aureus</i> .
Corticoterapia	Hongos (<i>Aspergillus</i>) y <i>S. aureus</i>

3.1- APROXIMACIÓN CLÍNICO-DIAGNÓSTICA.^{4,12,53}

El diagnóstico de la neumonía comunitaria del adulto es clínico-radiográfico: la historia y examen físico sugieren la presencia de una infección del tracto respiratorio inferior, pero el diagnóstico

de certeza se establece cuando se demuestra la aparición reciente de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax que no es atribuible a otra causa. El diagnóstico clínico de neumonía sin confirmación radiográfica carece de precisión, ya que el cuadro clínico no permite diferenciar con certeza al paciente con neumonía de otras condiciones respiratorias agudas (infecciones de la vía aérea superior, bronquitis, influenza), y los signos de condensación en la auscultación son poco sensibles (menos del 40% si se consideran aislados del resto de hallazgos). Ninguno de los 3 patrones radiológicos clásicos (lobar, broncopneumónico, intersticial) es patognomónico de un patógeno específico. La afectación bilateral o de más de 2 lóbulos y el derrame pleural (sobre todo si bilateral, se deba a la NAC o a IC asociada) son criterios de gravedad. La resolución radiológica del cuadro puede tardar hasta 8 semanas tras la curación clínica, a pesar de ello sigue siendo imprescindible la confirmación radiológica de la curación.

El diagnóstico de neumonía basado exclusivamente en criterios clínicos también se ve dificultado por la gran variabilidad de presentación clínica de la NAC y en la capacidad de detectar signos focales en el examen de tórax entre distintos observadores. Si bien no se ha demostrado correlación entre la clínica y el germen causante, puede ser de utilidad diferenciar el patrón "típico" del patrón "atípico" de cara a instaurar el tratamiento, sobre todo en jóvenes. El cuadro clínico de NAC de orientación más clásicamente neumocócica o "típico" presenta un inicio agudo, de menos de 48 horas de evolución, con escalofríos, fiebre, tos productiva, expectoración purulenta y dolor pleurítico. En el otro extremo encontramos los cuadros de orientación no neumocócica o patrón "atípico" que puede no presentar tos no productiva, molestias torácicas inespecíficas y manifestaciones extrapulmonares (artromialgias, cefalea, alteración del estado de conciencia, vómitos, diarrea).^{54,34}

El adulto mayor (>65 años) suele tener neumonías de presentación atípica, que dificultan el diagnóstico y retrasan el inicio del tratamiento, afectando adversamente el pronóstico de los enfermos. Estos pacientes suelen no presentar los síntomas respiratorios clásicos o fiebre, consultando por síntomas inespecíficos tales como decaimiento, rechazo alimentario, somnolencia o confusión mental, o por descompensación de enfermedades crónicas.

Otros factores a tener en cuenta es la disociación clínico-radiológica que presentan algunas NAC atípicas, y las alteraciones analíticas (hiponatremia, hipofosfatemia y hematuria) en los casos de NAC por *L. pneumophila*.

Los exámenes de laboratorio hematológicos y bioquímicos no son útiles para confirmar el diagnóstico ni la etiología de la neumonía. Sin embargo, pueden ser empleados para evaluar la gravedad del episodio, establecer el pronóstico y orientar sobre el lugar más apropiado para el manejo (ambulatorio o admisión al hospital). En general, los pacientes con NAC sin comorbilidad o factores de riesgo de manejo ambulatorio, no es necesario solicitar exámenes de laboratorio complementarios. La valoración inicial debe incluir gasometría arterial o pulsioximetría, ante la sospecha de afectación de la función ventilatoria.

El estudio microbiológico puede apoyar el diagnóstico de NAC, permite individualizar el tratamiento del paciente en base al agente causal y acotar al máximo el tratamiento antibiótico en base a las resistencias o modificar el tratamiento empírico en aquellos pacientes con NAC por gérmenes poco habituales.

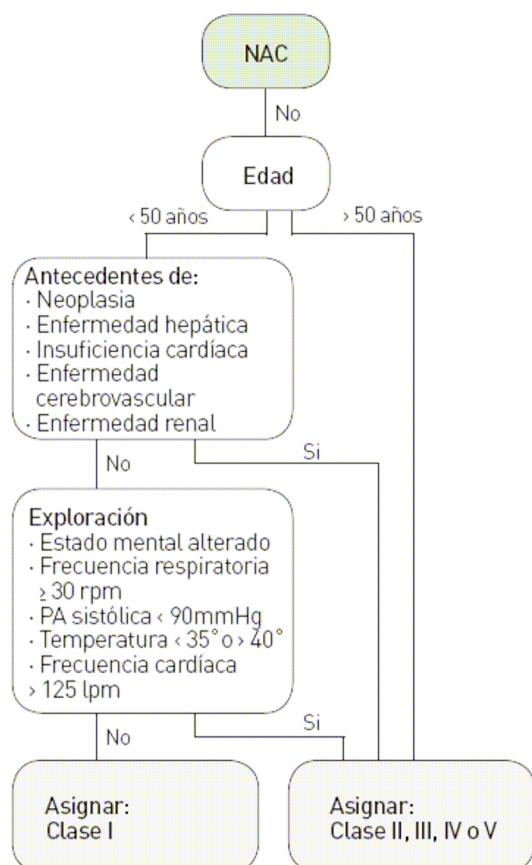
En un estudio que se realizó evaluando diferentes estrategias terapéuticas del tratamiento de NAC, no se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad o duración del ingreso hospitalario entre los pacientes que recibieron tratamiento empírico y los que recibieron tratamiento dirigido en base al diagnóstico etiológico, exceptuando los pacientes ingresados en UCI.⁵⁵ Sin embargo en otros estudios si que se ha observado mayor índice de mortalidad y mayor riesgo de fracaso terapéutico en aquellos pacientes en que la pauta antibiótica no era adecuada.⁵⁶ En base a esto, podemos considerar que no es necesario realizar estudios microbiológicos extensos en todos los pacientes con NAC leve de tratamiento ambulatorio como norma, y que la solicitud de estudios deben estar guiados por la gravedad de la neumonía, los factores de riesgo epidemiológico y la respuesta al tratamiento empírico. La gravedad y riesgo de muerte (10-30%) de los enfermos hospitalizados por neumonía comunitaria, justifica la realización de exámenes microbiológicos básicos (tinción de Gram y cultivo de expectoración, hemocultivos, cultivo de líquido pleural), intentando identificar el agente causal de la infección pulmonar y orientar el tratamiento antimicrobiano específico. El diagnóstico etiológico, en ningún caso debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico y los cuidados generales del enfermo, ya que este retraso puede incrementar la mortalidad por neumonía.^{57,58}

VALORACIÓN PRONÓSTICA

El espectro de gravedad de la NAC es muy variable, lo que hace necesaria la valoración pronóstica del enfermo para plantear las exploraciones complementarias, el tratamiento empírico más adecuado y el lugar de tratamiento (Atención Primaria u hospitalaria). En los últimos años se han desarrollado diversas escalas pronósticas de estratificación del riesgo en pacientes afectos de NAC para facilitar la toma de decisiones.

Una de las escalas que se han desarrollado y que tiene como principal ámbito de aplicación el medio hospitalario es el Pneumonia Severity Index (PSI) descrito por Fine. Esta clasificación estratifica a los pacientes en diferentes categorías según la mortalidad a los 30 días. La estratificación consta de dos fases: inicialmente se identifican mediante anamnesis y exploración el grupo de menor riesgo (Grupo I). Los demás pacientes son tributarios de estudio mediante exploraciones complementarias y a todos los datos se les asigna una puntuación (PSI: "pneumonia severity index") que establece la gravedad del cuadro y la pauta a seguir.³⁸

Fig. 1 Valoración de la gravedad en base a escala de Fine. Estratificación del tratamiento en base a la mortalidad a 30 días.



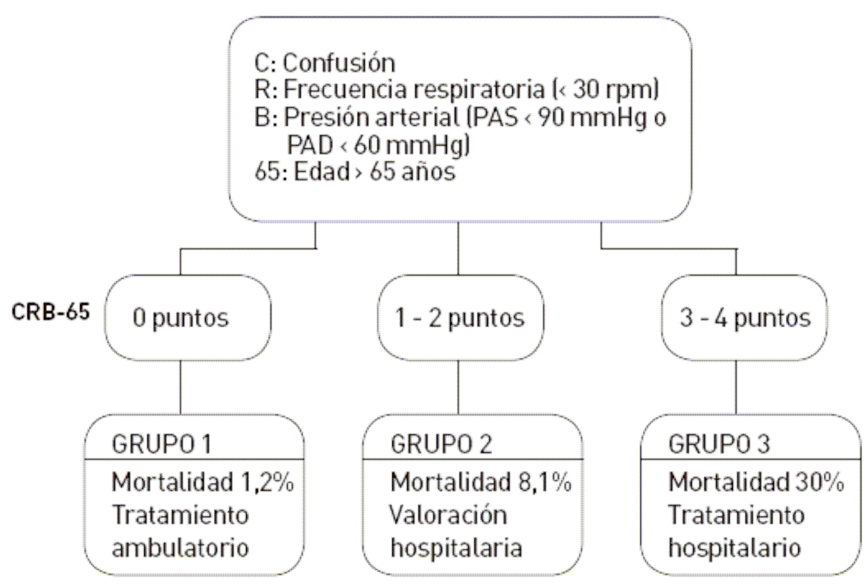
CARACTERÍSTICAS	
DEMOGRÁFICAS	
Edad	
Hombres	n° de años
Mujeres	n° de años -10
Residente en institución	+10
Enfermedad coexistente:	
Neoplasia	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia cardíaca congestiva	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal	+10
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Estado mental alterado	+20
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+20
PA sistólica < 90mmHg	+20
Temperatura < 35° o > 40°	+15
Frecuencia cardíaca > 125 lpm	+10
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	
pH arterial < 7,35	+30
BUN > 30 mg/dl	+20
Na < 130 mmol/l	+20
Glucosa > 250 mg/dl	+10
Hematocrito < 30%	+10
pO ₂ < 60 mmHg	+10
Derrame pleural	+10
PUNTUACIÓN TOTAL	

Categoría	Puntuación	Mortalidad a 30 días	Riesgo	Tratamiento
Clase I	Según Algoritmo	0,1%	Bajo	Ambulatorio
Clase II	0-70	0,6%	Bajo	Ambulatorio
Clase III	71-90	0,9 - 2,8 %	Bajo	Observación
Clase IV	91-130	8,2 - 9,3%	Moderado	Hospitalario
Clase V	>130	27 - 29,2 %	Alto	Hospitalario

Otra escala es la desarrollada a partir de los criterios de la *British Thoracic Society* (BTS).^{59,60} Esta escala pronóstica simplificada (CRUB65), valora a los pacientes con NAC en base a 5 variables: Confusión, Urea (>7 mmol/l o 20 mg/dl), frecuencia respiratoria (≥30 rpm), presión arterial sistólica <90 o diastólica ≤60 mmHg y edad ≥ 65 años, y los estratifica según la mortalidad a los 30 días.^{61,62} Aunque en estudios observacionales su capacidad de

discriminación es algo inferior a la del PSI tiene la ventaja de su sencillez. A partir de ella, se ha propuesto el CRB 65 en la que se omite la urea y que tiene una mayor aplicabilidad en el ámbito de Atención Primaria.

Fig.2 Valoración de la gravedad en base a CRB-65. Estratificación del tratamiento en base a la mortalidad a 30 días.



Ambas escalas tienen limitaciones y su aplicación debe completarse con la valoración de otros factores que puedan modular la decisión de ingreso: hipoxemia ($pO_2 < 60$ mmHg o Sat $< 90\%$), inestabilidad hemodinámica, comorbilidad descompensada, intolerancia a la medicación oral o dificultad para el seguimiento ambulatorio.

3.2.- ABORDAJE TERAPÉUTICO

En la situación clínica ideal, el tratamiento antimicrobiano empírico prescrito en la NAC debería estar basado en: la probabilidad de presentar un determinado agente causal teniendo en cuenta la gravedad de la NAC y las características epidemiológicas del propio paciente, el resultado de los estudios microbiológicos efectuados en distintas áreas geográficas del medio nacional y valorando la tolerabilidad individual de cada paciente a los antibióticos.

En cuanto a la interpretación de los ensayos clínicos que se han realizado para evaluar el tratamiento antibiótico de NAC plantean diversos problemas: en la mayoría de los casos se trata de ensayos abiertos (sin enmascaramiento), el tamaño de las muestras no siempre es el adecuado, los pacientes incluidos no presentan un diagnóstico unitario (se incluyen en general

cuadros de infección de vías respiratorias bajas), en algunos casos no se hace una correcta distinción entre pacientes ingresados y los que no lo están, en muchos de los ensayos ni el fármaco comparativo, ni las dosis ni la duración de los tratamientos han sido los de referencia, y muchos de ellos tienen un diseño de no inferioridad. A pesar de todo esto, hasta el momento no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a curación o mejoría clínica de los cuadros entre los antibióticos comparados.⁶³

En cualquier caso es importante remarcar la importancia del inicio precoz del tratamiento antibiótico empírico, que ha demostrado reducir la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. Asimismo es importante la revaloración del paciente a las 24-48h de instaurar el tratamiento antibiótico.

Teniendo en cuenta todos estos factores, el enfoque del tratamiento antibiótico empírico podemos estructurarlo de la siguiente manera:

Los **pacientes sin criterios de gravedad** seleccionados apropiadamente para manejo ambulatorio tienen bajo riesgo de complicaciones y una letalidad es inferior a 1-2%. Los agentes etiológicos más frecuentes en esta categoría son *S pneumoniae*, *H influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y los virus respiratorios. El tratamiento antibiótico empírico de la neumonía ambulatoria debe cubrir fundamentalmente a *S pneumoniae* y *H influenzae*, y ocasionalmente es necesario cubrir los llamados agentes atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*). La frecuencia de las resistencias de alto grado de neumococo a penicilina va en retroceso, por lo que no parece razonable centrar la selección de antibióticos en la neumonía leve en esa eventualidad.

Por todo lo anterior, se recomienda (ver Tabla 10.) tratar los cuadros que cumplan criterios de neumonía típica con amoxicilina a dosis altas, añadiendo clavulánico cuando exista sospecha de *H. Influenzae*, recomendándose para los cuadros atípicos un macrólido.

En caso de alergia a betalactámicos, intolerancia digestiva, tratamiento reciente con un betalactámico u otra circunstancia que sugiera la presencia de cepas resistentes, la opción recomendada es levofloxacino, quedando la telitromicina en un tercer nivel, cuando tampoco se pueda usar una fluorquinolona. La telitromicina es un cetólido relacionado con los macrólidos, que presenta igual actividad que estos frente a patógenos atípicos, pero que tiene mayor actividad frente al neumococo. Sin embargo, se trata de un fármaco novedoso, con el cual la experiencia de uso es todavía limitada y por lo que parece prematuro recomendarla para su uso en primera línea en población general.

Tabla 10. Recomendaciones para el tratamiento empírico en pacientes con NAC de manejo ambulatorio.

CARACTERÍSTICAS DE NAC	1ª ELECCIÓN	2ª ELECCIÓN
NAC típica	<65 años sin comorbilidad ni factores de riesgo	Amoxicilina 1 g/c 8h, oral, 7-10 días Levofloxacino 500 mg/ 24 h, oral, 7-10 días
	> 65 o riesgo de infección por <i>H. Influenzae</i>	Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/c 8h, oral, 7-10 días
NAC atípica	Claritromicina 500 mg/c 12h, oral, 7-10 días	Levofloxacino 500 mg/ 24 h, oral, 7-10 días
	Azitromicina 500 mg/24 , oral, 3-7 días	

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

AMOXICILINA; AMOXI-CLAVULÁNICO.

Los efectos adversos de estos fármacos están ampliamente descritos y son en su mayoría leves e incluyen principalmente a alteraciones del tracto digestivo. La incidencia de diarrea asociada al tratamiento con amoxi-clavulánico es del 9% con dosis habituales, pero aumenta hasta un 15% con dosis altas. En marzo de 2006 la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) emitió una nota informativa de la sobre la asociación Amoxicilina-Ácido Clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. El patrón funcional de hepatotoxicidad por este fármaco puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. Normalmente tienen lugar durante o poco después del tratamiento pero en algunos casos no se producen hasta varias semanas después de finalizado el tratamiento. Los efectos hepáticos son usualmente reversibles pero pueden ser graves y, muy raramente, se han comunicado casos de hepatitis fulminante.⁶⁴

LEVOFLOXACINO

Las reacciones adversas de las FQ son bastante infrecuentes y normalmente reversibles. Las más comunes son: gastrointestinales (1-13 %), efectos sobre el SNC (1-8 %) y alteraciones cutáneas (1-3 %). Los efectos gastrointestinales son generalmente leves y pueden acaecer con todas las FQ. Se han observado alteraciones articulares y se han implicado en la etiología de tendinitis, principalmente del tendón de Aquiles, aumentando la probabilidad de su rotura. El factor de riesgo que se asocia a mayor tendinopatía por FQ es la insuficiencia renal, ya que se puede acumular el antibiótico excediendo el rango terapéutico, la terapia conjunta con glucocorticoides y con diuréticos y en algunos casos, con el hiperparatiroidismo. En general, debe suspenderse el tratamiento con FQ ante el primer signo de una inflamación tendinosa para reducir el riesgo de una rotura.

También se han asociado con alteraciones del QTc, por lo que deberían usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT (deselectrolitemias o enfermedad cardíaca subyacente) y durante el tratamiento concomitante de fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT (antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos o macrólidos).

Como ocurre con todas las quinolonas, se han descrito alteraciones de los niveles de insulina y glucosa en sangres. La aparición de hipoglucemias, normalmente es en pacientes que reciben tratamiento concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina, por lo que en estos pacientes se recomienda un estrecho seguimiento de la glucosa en sangre.

MACRÓLIDOS

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas para los macrólidos, al igual que para el resto de antibióticos, son las relacionadas con el tracto gastrointestinal como náuseas, dispepsia, diarrea, vómitos y dolor abdominal. Otras reacciones adversas incluyen cefalea, alteración del gusto y aumentos transitorios de los enzimas hepáticos. Dentro de los efectos adversos infrecuentes, pero que pueden revestir de gravedad destaca la aparición de prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular o "torsade de pointes".

En marzo de 2007 la AEMPS emitió una comunicación sobre riesgo de medicamentos en la que alertaba del riesgo de reacciones hepáticas severas asociadas al tratamiento con telitromicina e insistiendo en la contraindicación de su uso en pacientes con historia previa de alteraciones hepáticas.⁶⁵ Estos datos se extrajeron de una revisión de la eficacia y seguridad de telitromicina estudiando las notificaciones de daño hepático grave recibidas con este fármaco, y que alertó además sobre otros efectos adversos graves como el empeoramiento de la miastenia gravis, alteraciones del nivel de conciencia o alteraciones temporales de la visión. Por este motivo no se ha incluido como un fármaco de elección en esta actualización.⁶⁶

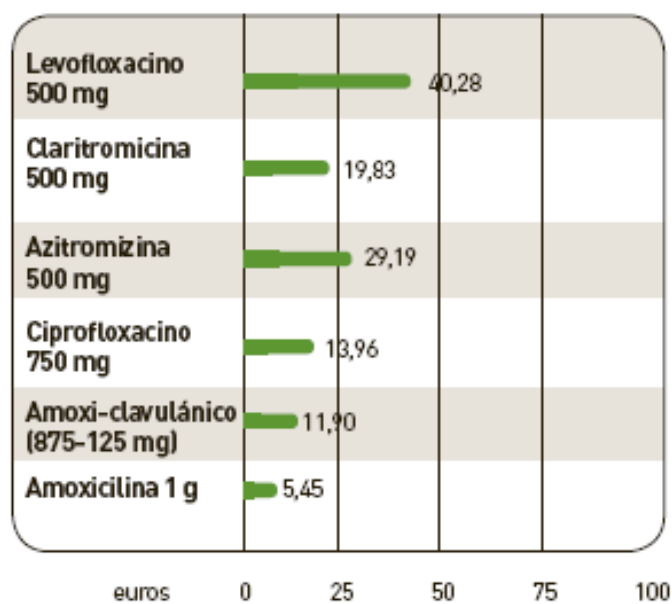
Así pues, otro de los factores a considerar en la selección del tratamiento antibiótico es la tolerancia del individuo a ese fármaco (ver Tabla11).

Tabla 11. Factores de riesgo de toxicidad o baja tolerancia a antibióticos.

ANTIBIOTICOS	EFECTOS ADVERSOS	FACTORES DE RIESGO
BETA-LACTAMICOS	DIARREAS	Amoxicilina-clavulánico. Dosis altas.
MACRÓLIDOS	OTOTOXICIDAD	Edad
	ARRÍTMIAS	Edad, alargamiento del QT, ICC, deselectolitemias
FLUOROQUINOLONAS	ARRÍTMIAS	Edad, alargamiento del QT, ICC, deselectolitemias
	TENDINITIS	Corticoterapia, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo

COSTE DEL TRATAMIENTO CON LOS FÁRMACOS SELECCIONADOS

Se ha calculado el coste del tratamiento con cada uno de los fármacos seleccionados. En el coste, se ha considerado el número de envases necesarios para completar el tratamiento. Los datos referenciados provienen del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de diciembre de 2007.



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Llor C. Hay que reducir la prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio. *Aten Primaria* 2005;35:449-50.
- 2 Informe de la sensibilidad antibiótica de los microorganismos más frecuentes en la comunidad 2007. Hospital Universitari Son Dureta. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ComisionInfeccionesHUSD/Informemicro2007.pdf>
- 3 Örtqvist. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *Eur Respir J* 2002;20:40-53.
- 4 British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56S:1-56.
- 5 Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med*. 2001 Mar 20;134(6):521-9.
- 6 Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Thornhill D, Macfarlane R et al. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ*. 2002 12;324:91-4.
- 7 Bent B, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999;107:62-7.
- 8 Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibióticos para la bronquitis aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 9 PRODIGY guidance. Chest Infections. 2005. Disponible en: <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Chest%20infections>
- 10 Cots JM, Llor C, Muñoz J, Carandell E. Infecciones del aparato respiratorio inferior. En: Arranz J, Cots JM, Gómez M, Monedero MJ. Manual de enfermedades infecciosas en atención primaria, 2ª Ed. Grupos de Enfermedades Infecciosas de la SBMFiC, SCMFiC-GERMIAP, SMMFYC y SVMFiC, 2005.
- 11 Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians and American Society of Internal Medicine, Centers for Disease Control and Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001;134:518-20.
- 12 M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon, M. Leven, A. Örtqvist, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden and T.J.M. Verheij. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1998 Apr;11(4):986-91
- 13 Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory infection. *Journal of the American Medical Association* 2005;293:3029-35.
- 14 Smucny J, Becker L, Glazier R. Agonistas beta2 para la bronquitis aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 15 Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. Executive Summary. Disponible en <http://www.goldcopd.com>
- 16 Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, et al. Segundo documento sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003;39:274-82
- 17 Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, Scott G. Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis: A Primary Care Consensus Guideline. *Am J Manag Care*. 2004;10:689-69
- 18 Celli BR, MacNee W and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
- 19 Cordero E, Alcántara JD, Caballero J, de la Torre J, Girón JA et al. Aproximación clínica y terapéutica a las infecciones de las vías respiratorias. *Aten Primaria*. 2007;39(4):209-18
- 20 McCrory DC, Brown C, Gelfard SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119:1190-1209.
- 21 Singh JM, Pald VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-36.
- 22 Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
- 23 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 24 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary-disease exacerbations - a metaanalysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
- 25 Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibióticos para las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 26 Ball P, Harris JM, Lowson D, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM*. 1995;88(1):61-68.
- 27 Adams S, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics Are Associated With Lower Relapse Rates in Outpatients With Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-1352
- 28 Sachs APE, Köter GH, Groenier KH, Van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patient with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.
- 29 Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res*. 2007 Apr 4;8:30.
- 30 Celli BR, Mac Nee W and comité members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- 31 Miravittles M. Fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin* 2002;119:304-14.
- 32 Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-46.

- 33 Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relationship between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-48.
- 34 Gómez A, Román M, Carrera M, Sala E, Mut M, Andreu C, Rigo F, Campoamor F. Guía clínica para el manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Gerencia de atención Primaria de Mallorca, 2004.
- 35 Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). EPOC: tratamiento farmacológico. Monografía nº 21. Boletín Terapéutico Andaluz 2004.
- 36 Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, Bravo C, et al. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Grupo de estudio de la neumonía adquirida en la comunidad (SEPAR). Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
- 37 Santos C, Llorente MA, Carandell E, et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca. *Med Clin (Barc)* 1998;110:290-4.
- 38 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *NEJM* 1997;336:243-50.
- 39 Bonet S, Casals A, Falcó V, González MI, Hospital I et al. Patología infecciosa del tracte respiratori baix. Disponible en: http://www.gencat.net/ics/professionals/guies/docs/guia_tracte_respiratori.pdf
- 40 Mandell LA, Marie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:382-421.
- 41 American Thoracic Society. 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.
- 42 Mirete C, Gutiérrez F, Rodríguez Díaz JC, Royo G, Shum C et al. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad tratada ambulatoriamente. Utilidad de un protocolo de diagnóstico con pruebas microbiológicas convencionales y detección de antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en orina. *Med Clin* 2001;117:657-59.
- 43 Graffelman AW, Knustingh A, Le Cessie S, Kroes M, Springer MP et al. Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice. *Br J Gen Pract* 2004;54:15-19.
- 44 Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20(suppl 36):20-7.
- 45 Falguera M, Sacristán O, Nogués A, Ruiz-González A, García M et al. Non severe community pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Int Med* 2001;161:1866-72.
- 46 de Roux A, Marcos MA, García E, Mensa J, Ewig S, Lode H, Torres A. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004;125(4):1343-51
- 47 Zalacaín R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al on behalf of "Pneumonia in the elderly" working group. Área TIR. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J*. 2003;21:294-302.
- 48 Fernández-Sabé N, Carratalá J, Rosón B, Dorca J, Verdaguier R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine*. 2003;82:159-69.
- 49 el Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1038-42.
- 50 Lim WS, MacFarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2001;18:362-8.
- 51 Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, el-Ebiary M, Molinos L, et al. Community acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1456-61.
- 52 Nuorti P, Butler J, Farley M, Harrison L, McGeer A, Kolczak M, et al. The active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681-9.
- 53 Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
- 54 Pachon J, Alcantara JD, Cordero E, Lama C, Rivero. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) y Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Manejo clínico de la NAC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:350-57.
- 55 van der Eerden MM, Vlasploder F, de Graaff CS, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60:672-8.
- 56 Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
- 57 Battleman DS, Callahan M, Thaler HR. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med*. 2002;162:682-8
- 58 Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:923-9.
- 59 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.
- 60 British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(suppl IV):1-56.
- 61 Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, Bilbao A. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):151-7
- 62 Bauer TT, Ewig S, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260:93-101.
- 63 Bjerre LM, Verheij TJM, Kochen MM. Antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos ambulatorios (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 64 Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/amoxiclavulnico.htm>

65 Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Restricciones de uso y advertencias sobre telitromicina (ketek®) . Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/telitromicina-abril07.htm>

66 Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. nota informativa telitromicina (ketek®): empeoramiento de miastenia gravis <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/telitromicina.htm>