

Neumonía que no responde y neumonía progresiva

A. Torres^a y R. Menéndez^b

^aServei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Institut de Pneumologia i Cirurgia Toràcica. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

^bServicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción

Los conceptos de neumonía que no responde y neumonía progresiva son términos de difícil definición y han dado lugar a diferentes enunciados que se han ido modificando con el tiempo. En ambos casos, estos conceptos hacen referencia a una mala respuesta terapéutica de la neumonía y que, en el caso de la neumonía progresiva, da lugar a una emergencia médica con implicaciones vitales para el paciente que obliga a un cambio muy rápido en la actitud diagnóstica y terapéutica.

La dificultad inicial para el clínico es decidir cuándo es el momento exacto en el que se enfrenta a una neumonía no resuelta o una neumonía progresiva, ya que el tiempo para definirlo ha sido utilizado de forma arbitraria por los diversos autores¹. El conocimiento de la clínica natural de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), de la evolución de sus síntomas y la velocidad de su resolución radiológica ha servido de base para poder definir estos términos. Así, Fein et al, en 1987, definían la neumonía no resuelta mediante criterios clínicos como un síndrome clínico en el que los infiltrados focales se asocian con signos de infección pulmonar aguda y no se resuelve en el período esperado. En 1991, Kirtland y Winterbauer² añadieron criterios radiográficos; de esta forma, se definió la neumonía de lenta resolución como una mejoría de la imagen radiológica menor del 50% en 2 semanas o incompleta a las 4 semanas. Fein y Feinsilver, con ambos criterios, realizaron una nueva definición que incluía un mínimo de 10 días de tratamiento antibiótico y una falta de resolución de los infiltrados radiográficos en este período a pesar del tratamiento antibiótico administrado.

Para el concepto de neumonía progresiva hay menos definiciones. En las últimas recomendaciones de la ATS (2001) para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad³ se emplean como criterios clínicos

para identificarla el deterioro clínico tras 24 h de tratamiento con un incremento en las imágenes radiográficas del 50%, y como fracaso terapéutico del tratamiento o falta de respuesta la ausencia de estabilidad clínica al tercer día sin coexistir factores conocidos de respuesta lenta, o respuesta en el día 7. Örtqvist et al⁴ establecieron una neumonía que no responde en un 6,5% de los pacientes, lo que se evidencia como un fracaso del tratamiento antibiótico intrahospitalario en las primeras 48-72 h. Para Arancibia et al⁵, la neumonía progresiva se define como el deterioro clínico con insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o el shock séptico tras 72 h de tratamiento, y la neumonía que no responde cuando persiste la fiebre (> 38 °C) con síntomas clínicos después de las primeras 72 h de tratamiento.

La incidencia de neumonía no está completamente establecida. Aproximadamente un 10% de pacientes hospitalizados no responde de forma adecuada al tratamiento empírico y otro 6% puede evolucionar como neumonía progresiva^{4,6}. Arancibia et al⁵, en el conjunto de neumonías que no responden encuentran un 39% que evoluciona como neumonías progresivas. La incidencia de neumonía nosocomial no es mayor. Álvarez Lerma et al⁷ constatan un 36% de pacientes con carencia de respuesta clínica, y Crouch et al⁸ hasta un 60% en la neumonía asociada al ventilador (NAV).

La mortalidad en pacientes con NAC y neumonía que no responde alcanzó el 43%⁵, cifra 3 veces superior a la mortalidad global en pacientes hospitalizados (5-15%). Además, cuando la causa del fracaso terapéutico era consecuencia de una infección nosocomial, la mortalidad fue del 88%. De hecho, esta causa fue un factor predictor de la mortalidad, de forma independiente (riesgo relativo [RR] = 16,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-194), lo que no sucedía si la causa de fracaso era una infección primaria, una infección persistente u otros motivos. Pereira et al⁹, en otro grupo de neumonía nosocomial que no responde en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) médica, encuentran una mortalidad global similar (43,4%), aunque en este estudio no se ajusta por otras variables de riesgo. En un trabajo finalizado recientemente, la mortalidad fue 5 veces superior en un grupo de pacientes con neumonía nosocomial (M. Loanas y A. Torres, comunicación personal).

Este artículo está subvencionado con las ayudas de Red Gira-ISCIII-03/063 y Red Respira-ISCIII-RTIC-03/11.

Correspondencia: Dr. A. Torres.
Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria.
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Factores asociados a la resolución de la neumonía

En la desaparición de los síntomas y en la resolución radiográfica de la neumonía están implicados diversos factores relacionados con el huésped y el microorganismo causal.

Factores del huésped

La respuesta terapéutica esperable en una neumonía sería la desaparición de la fiebre entre 3 y 5 días y la mejoría de la leucocitosis al cuarto día, mientras que los crepitantes en la auscultación pulmonar persisten más de 7 días y, en último lugar, se constata la resolución de la condensación en la radiografía, ya que a las 4 semanas hasta un 40% de los pacientes presenta aún imágenes asociadas con esta afección³. A partir de los estudios clásicos, la mayoría realizados sobre sujetos hospitalizados, sabemos que la edad avanzada, el alcoholismo y la comorbilidad, como la diabetes mellitus, las cardiopatías y otras afecciones, retrasan la resolución de la NAC^{1,2,10,11}.

La gravedad inicial de la presentación de la neumonía influye en su evolución posterior y en el pronóstico. Así, la gravedad inicial, medida como PSI o la escala de riesgo de Fine, graduada en 5 clases (I-V)¹², que incluye 20 variables pronósticas combinadas (p. ej., edad, comorbilidad, alteraciones analíticas y radiológicas), se ha correlacionado con la rapidez de la resolución de los síntomas y signos. Halm et al¹³ encuentran que el número de días hasta la desaparición de la fiebre, la insuficiencia respiratoria y la normalización de las constantes vitales (frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial) depende de la clase de riesgo inicial. Así, a mayor gravedad mayor es el número de días que se requiere hasta alcanzar la estabilidad clínica, que oscila entre 5 y 7 según los puntos de corte más o menos conservadores elegidos, y viceversa.

En las últimas normativas de la ATS³ se proponen 3 períodos para la aparición de la respuesta clínica, que pueden orientar al clínico en su evaluación de la respuesta terapéutica: el primero al inicio del tratamiento, el segundo comienza el tercer día, en el que se espera que el paciente alcance la estabilidad clínica, y el tercer período corresponde a la recuperación y la resolución de las alteraciones previas.

En una cohorte de individuos no inmunodeprimidos, que incluye pacientes hospitalizados y ambulatorios, se comprobó que la resolución radiográfica se obtiene en el 67% de los casos en 4 semanas, y el 73% en 6 semanas¹⁴. La resolución fue rápida en sujetos no fumadores y con NAC ambulatorias^{1,10,11}; por el contrario, se encontró una correlación inversa con el número de lóbulos afectados en la radiografía y con la edad¹⁴. Algunos estudios previos ya habían demostrado la influencia de ciertos factores en la resolución de la clínica, como las NAC bacteriémicas, con afección multilobar. El uso de tratamiento esteroideo, incluso en tratamientos con pautas cortas, puede afectar negativamente la morbilidad y la mortalidad¹⁵.

La respuesta inflamatoria del huésped frente a la infección con producción local y sistémica de citocinas

proinflamatorias se ha correlacionado con la gravedad inicial de la neumonía y su mortalidad. Las citocinas participan en la respuesta a la infección con una activación de células inmunes y el reclutamiento de monocitos y neutrófilos. Aunque estos mediadores tienen un efecto beneficioso en la respuesta del huésped, una producción excesiva puede ejercer un efecto deletéreo¹⁶⁻¹⁸. Así, los valores plasmáticos elevados de la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa se han correlacionado con una mayor mortalidad en la NAC y el síndrome de distress respiratorio agudo¹⁹. Algunos estudios recientes, realizados en pacientes con sepsis, sugieren que el equilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias tienen su papel en el resultado¹⁸. Hasta la actualidad no se conoce la implicación de la respuesta local y sistémica de las citocinas en la neumonía que no responde o en la neumonía progresiva. Estudios preliminares realizados en pacientes tratados empíricamente por la neumonía adquirida en la UCI han encontrado que los valores séricos elevados de IL-6 el primer día constituyen un factor de riesgo independiente y predictor de la neumonía que no responde (A. Torres, comunicación personal). Es posible que una adecuada y equilibrada respuesta de las citocinas sea un factor clave que contribuya a la falta de respuesta, a pesar de un adecuado tratamiento antibiótico inicial. En un estudio piloto, Montón et al²⁰ encontraron que el empleo de glucocorticoides en el tratamiento de la neumonía grave fue capaz de reducir la respuesta inflamatoria con una disminución de la IL-6 y el TNF, así como una menor mortalidad asociada.

Factores relacionados con el microorganismo causal

En la historia natural evolutiva de la NAC los microorganismos causales desempeñan un papel importante; los más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* y bacilos gramnegativos, y la relación que establecen con el huésped determinan ciertas peculiaridades en la resolución de los síntomas y los signos radiográficos. El *S. pneumoniae* es el microorganismo causal más frecuente y el que aún provoca más muertes por NAC. Su evolución depende en gran medida de la interrelación con las características del huésped. Así, en pacientes ancianos debilitados, con comorbilidad e inmunodeprimidos tiene un peor pronóstico y una resolución más lenta. A partir de los estudios clásicos conocemos que entre 8 y 10 semanas la desaparición de la imagen es completa en el 90% de los pacientes. Sin embargo, esta resolución también está retrasada en las NAC con bacteriemia y afección de varios lóbulos. Los factores de riesgo asociados al retraso en la resolución son la edad avanzada, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el alcoholismo y la neumonía multilobar. Por el contrario, en los individuos menores de 50 años la resolución de los infiltrados tiene lugar a las 12 semanas en el 94% de los casos.

La *Legionella* sp. es causa del 1-8% de NAC y algo superior entre los pacientes que precisan ingreso en la

UCI. La evolución de los síntomas en la NAC por *Legionella* sp. es más lenta o tórpida que con otros microorganismos típicos, incluso puede cursar como una neumonía progresiva y desencadenar una insuficiencia respiratoria grave y una progresión radiográfica²¹. La evolución radiográfica de este microorganismo puede mostrar un empeoramiento de la condensación y la diseminación al pulmón contralateral en un tercio de los pacientes²², sobre todo en las infecciones mixtas por más de una especie de *Legionella*; la normalización de las imágenes en 4 semanas sólo se consigue en el 12% de los casos, y a los 3 meses hasta un 40% de los pacientes pueden presentar lesiones residuales. En estudios previos se ha comprobado que el porcentaje de pacientes que presentan una resolución en las primeras 4 semanas (29-52%) es inferior que para el *S. pneumoniae*. En pacientes inmunodeprimidos, durante su evolución puede aparecer cavitación.

M. pneumoniae es el microorganismo causal de NAC más frecuente en los jóvenes, aunque puede afectar a todas las edades. Aunque en algunos casos puede evolucionar con progresión de la imagen radiológica, su evolución muestra una resolución de la imagen en el 98% de los casos en 8 semanas^{1,23}. No obstante, si la NAC causada por este microorganismo tiene lugar sobre pacientes con alteración de las defensas, ésta puede cursar con una forma clínica más grave y de peor pronóstico.

Hay menos estudios realizados en pacientes con NAC por *C. pneumoniae*, pero su curso es más benigno que la NAC por *S. pneumoniae* y *Legionella*, y se ha constatado que el aclaramiento de la imagen radiográfica es completo a las 4-6 semanas. Kauppinen²⁴, en un estudio que compara diversos parámetros evolutivos de NAC por *Chlamydia* sola o asociada a *S. pneumoniae*, demuestra un peor pronóstico, un mayor número de días de estancia y una resolución radiológica más lenta cuando la NAC es mixta. La información disponible sobre la evolución natural y la tasa de resolución radiológica para otros microorganismos menos frecuentes de NAC es menor.

La interacción entre el microorganismo causal, la carga bacteriana y el huésped puede desencadenar una determinada respuesta inflamatoria, con un papel primordial en la respuesta clínica y la resolución. Algunos autores han demostrado diferencias en la producción de citocinas según el microorganismo causal. Lieberman et al²⁵ encuentran una mayor concentración sérica de IL-1 beta y IL-6 en la NAC causada por *S. pneumoniae* que respecto a la causada por *Mycoplasma*. Desde otra perspectiva, algunas hipótesis señalan la posibilidad de que los valores persistentes de citocinas pueden favorecer el crecimiento de bacterias nosocomiales. Así, Meduri et al²⁶, en estudios realizados *in vitro* con diferentes concentraciones de citocinas, encontraron un mayor crecimiento en función de la concentración de *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*.

Causas de neumonía no resuelta y neumonía progresiva

Se clasifican en 2 grupos: de origen infeccioso y no infeccioso³.

Causas infecciosas

Si la evolución clínica o radiográfica del paciente no sigue los parámetros habituales antes comentados, ésta puede deberse a una etiología de la NAC por microorganismos resistentes a los antibióticos, por patógenos inusuales o a una evolución complicada de la propia neumonía^{3,5}. Las normativas habituales de tratamiento de la NAC tienen una cobertura adecuada para *S. pneumoniae* resistente y sólo un escaso porcentaje de pacientes presenta resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. No obstante, también se ha detectado un fracaso terapéutico por resistencia a las nuevas fluoroquinolonas, en concreto levofloxacino²⁷, por lo que debe considerarse el control de este aspecto ya que la resistencia puede desarrollarse incluso durante el tratamiento.

El tratamiento empírico inicial puede fracasar cuando la etiología se relaciona con microorganismos poco frecuentes o inusuales de NAC. *S. aureus* y *P. aeruginosa* son microorganismos que no quedan adecuadamente cubiertos con las pautas terapéuticas empíricas aconsejadas en la NAC. Aunque su frecuencia es baja, su mortalidad, sobre todo para *P. aeruginosa*, es elevada y, por ello, en las últimas normativas de la ATS se detallan los factores de riesgo de este microorganismo con objeto de seleccionar el tratamiento inicial idóneo³. Arancibia et al⁵ encuentran 5 casos de *Pseudomonas* en 49 (10,2%) neumonías que no respondían al tratamiento antibiótico, en 3 pacientes debido a infecciones persistentes, y en 2 a la aparición de infecciones nosocomiales posteriores. En la NAV que no responde, la resistencia múltiple de los microorganismos a los tratamientos antibióticos usuales es la responsable de la falta de resolución en el 50% de los episodios, y los microorganismos más frecuentes son resistentes a la metilicina *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.²⁸.

Dentro del grupo de microorganismos poco usuales se incluyen las siguientes: micobacterias, *Nocardia* spp., *P. carinii*, anaerobios, leptospiros, hongos endémicos y otros microorganismos que requieren un tratamiento antibiótico específico diferente al recomendado en las normativas de tratamiento empírico inicial de la NAC. La tuberculosis puede sospecharse en ambientes epidemiológicos concretos o en sujetos con procedencia de grupos de factores de riesgo o de países con una alta incidencia. Las micobacterias ambientales, aunque de menor frecuencia y con un curso clínico subagudo, pueden dar lugar a cuadros tipo síndrome del lóbulo medio o lesiones en el ápex pulmonar con cavitación. La *Nocardia* spp. es un microorganismo que puede aparecer como etiología en pacientes con tratamiento esteroideo, EPOC, colagenosis, inmunodeprimidos u otros²⁹. El contacto con animales en exposiciones por trabajo, ocio o mascotas domésticas puede dar lugar a infección por leptospiros, psitacosis, ántrax, tularemia y hantavirus.

Las complicaciones pueden producir una resolución más lenta o una progresión de la NAC. La NAC progresiva puede cursar con aparición de shock, distrés respiratorio o fallo multiorgánico. El derrame pleural es causa frecuente de ausencia de respuesta, por lo que hay

que solicitar una radiografía o una tomografía computarizada (TC) para descartarlo, ya que obliga a realizar una toracocentesis y un análisis del líquido pleural. Las infecciones metastásicas, como la endocarditis, la artritis y la peritonitis, tienen mayor incidencia en las NAC bacteriémicas.

Causas no infecciosas

Otras enfermedades con afección aguda del parénquima pulmonar pueden simular una NAC y aparentar un fracaso terapéutico. Este grupo incluye las neoplasias, las hemorragias pulmonares y las enfermedades de origen inflamatorio, como bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), eosinofilia pulmonares, neumonitis por hipersensibilidad y otras. La frecuencia de etiologías no infecciosas no está bien establecida. Respecto a la prevalencia, la neoplasia es la de mayor frecuencia; así, Feinsilver et al³⁰ hallan un 10% de carcinomas pulmonares en adultos con neumonías no resueltas. Sin embargo, Örtqvist et al y Arancibia et al refieren un porcentaje inferior de neoplasias, cercano al 1%^{4,5}.

Evaluación de la neumonía no resuelta y de la neumonía progresiva (tablas I, II, III)

Ante un paciente con falta de respuesta o con neumonía progresiva es preciso una reevaluación completa de la anamnesis y la exploración. En esta valoración de posibles causas hay factores epidemiológicos clave que pueden orientarnos hacia microorganismos poco usuales, factores de riesgo de microorganismos resistentes o de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (tabla IV).

La investigación microbiológica puede iniciarse con estudios de muestras no invasivas, como el esputo (con

tinciones especiales para Ziehl convencional y modificado para *Nocardia*, plata metenamina para *P. carinii*), la orina con detección de antígenos, la obtención de sangre para hemocultivos y la detección de anticuerpos por serología. Técnicas más recientemente introducidas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y orina permiten identificar *S. pneumoniae*, *Legionella*, *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* en frotis faríngeo³¹; sin embargo, su uso no está totalmente sistematizado y son técnicas aún en proceso de desarrollo.

La fibrobroncoscopia permite obtener muestras respiratorias y examinar la permeabilidad de la vía respiratoria en la misma zona donde tiene lugar la neumonía. La rentabilidad diagnóstica para algunos microorganismos bacterianos puede estar reducida por la toma previa de antibióticos, lo que reduce su utilidad que, no obstante, en el contexto de la neumonía que no responde se sitúa entre el 41%⁴ y el 42%⁵, y el 72%⁹ en la neumonía nosocomial en UCI.

La recomendación es realizar el lavado broncoalveolar (LBA) y el cepillado protegido antes de los cambios

TABLA II
Estudios recomendados para la eosinofilia en lavados broncoalveolares

Infección por parásitos
Fármacos previos
Hongos
Micobacterias
<i>P. carinii</i>
Neoplasias

TABLA III
Estudios recomendados ante macrófagos con presencia de hemosiderina o sangre

Autoanticuerpos: pANCA, cANCA, anticuerpos antimembrana basal
Función renal con bioquímica y sedimento
Biopsia bronquial o transbronquial

TABLA IV
Posible microorganismo causal, según los datos epidemiológicos

<i>Coxiella burnetii</i>	Gatos
	Cabras
	Ovejas
	Establos
Tularemia	Conejos
	Garrapatas
Leptospirosis	Ratas
Plagas	
Psitacosis	Pájaros
Anaerobios	Asilos
	Disminución del grado de conciencia
	Alcoholismo
Tratamientos esteroideos	<i>Nocardia</i>
	<i>Aspergillus</i>
Viajes recientes	Hongos dismórficos
	<i>Burkholderia pseudomallei</i>
	Tuberculosis

TABLA I
Estudios microbiológicos indicados en la neumonía que no responde o la neumonía progresiva

Esputo	Tinción de Gram y cultivos de bacterias convencionales
	Inmunofluorescencia directa <i>Legionella</i>
	Tinción de Giemsa
	Tinción de Ziehl normal y modificado
	Tinción para hongos
Hemocultivos	Dos muestras
Orina	Antígeno para <i>Legionella</i>
Lavado broncoalveolar	Tinción de Gram y bacterias intracelulares
	Cultivos bacterianos y recuentos de colonias
	Ziehl normal y modificado
	Tinción de Giemsa
	Tinción hongos
	Inmunofluorescencia directa <i>Legionella</i>
Cepillado bacteriano	Tinción de Gram y bacterias intracelulares
	Cultivos bacterianos y recuentos de colonias
	Tinción de Ziehl normal y modificada
	Tinción de Giemsa
	Tinción por hongos
	Inmunofluorescencia directa <i>Legionella</i>
Pleura	Cultivos para anaerobios
	Cultivos bacterianos y recuentos de colonias
	Tinción de Ziehl normal y modificado

terapéuticos para no enmascarar la presencia de microorganismos inusuales, resistentes o persistentes. El LBA puede dar falsos negativos en bacterias como *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o anaerobios, si bien estos microorganismos no son los más probables en la neumonía que no responde. Si es posible, deben obtenerse muestras respiratorias por ambas técnicas, que son complementarias. No obstante, el LBA es una muestra más completa, ya que analiza una porción anatómica pulmonar correspondiente a unos 10^6 alvéolos, a diferencia del cepillado bacteriológico, que recupera secreciones de la vía respiratoria en los bronquios subsegmentarios. Por ello, el LBA proporciona una valiosa información para el diagnóstico diferencial y una cantidad de muestra respiratoria suficiente para estudiar el componente celular y el líquido³².

El recuento celular diferencial del LBA ofrece datos con información diagnóstica útil: el predominio de neutrófilos es sugestivo de una enfermedad infecciosa; la presencia de eosinófilos > 20% de eosinofilia pulmonares; la infección por hongos, el uso de fármacos u otras sustancias, la presencia de sangre o macrófagos cargados de hemosiderina (> 20%) es sugestiva de hemorragia pulmonar³³, y el aumento de linfocitos indica la presencia de neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis o fibrosis pulmonar (tabla V). En pacientes con neumonía de lenta resolución, después de 2 semanas de tratamiento, se ha demostrado una persistencia del patrón inflamatorio celular en el LBA, con un elevado porcentaje de linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos con una resolución completa³⁴.

Jacobs et al³⁵, en un grupo de neumonías aparecidas en la UCI con mala respuesta terapéutica, mediante el estudio del citocentrifugado del fluido del LBA fueron capaces de orientar el diagnóstico hacia una etiología no infecciosa en el 19% de los casos. Este diagnóstico de sospecha se alcanzó con una tinción de May-Grünwald Giemsa para la identificación de las células y la tinción de Perls's para la visualización de hemosiderina, y se confirmó por otros métodos diagnósticos en el 77% de los casos.

TABLA V
Aproximación al diagnóstico según el predominio celular en el lavado broncoalveolar

Leucocitos polimorfonucleares
Infección bacteriana
BONO
Linfocitos
Tuberculosis
Neumonía por hipersensibilidad
Sarcoidosis
Fibrosis
Hemosiderina
Hemorragia alveolar
Eosinófilos
Eosinófilos pulmonares
Infección por hongos
<i>P. carinii</i>
Enfermedades sistémicas
Fármacos

BONO: bronquitis obliterante con neumonía organizativa.

La tinción de Gram del líquido recuperado del LBA también es útil en la identificación del microorganismo y tiene un valor predictivo del crecimiento bacteriano. Los organismos intracelulares en los leucocitos polimorfonucleares, las tinciones de Gram en el citocentrifugado del LBA para la observación de los microorganismos intracelulares, son unos marcadores muy específicos para el cambio de la terapia antimicrobiana o en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades no infecciosas. El procesado para el estudio microbiológico debe incluir bacterias convencionales, tinciones de Ziehl normal y modificado para *Nocardia*, hongos e infecciones oportunistas³². La investigación de *Legionella* se realiza con inmunofluorescencia directa y cultivo posterior. Recientemente, las técnicas de PCR, que poseen una mayor sensibilidad para la detección de microorganismos, pueden incrementar la rentabilidad diagnóstica, aunque su interpretación debe ser cuidadosa, precisamente por su capacidad para detectar componentes moleculares o microorganismos incompletos. Para la identificación de bacterias convencionales, con objeto de distinguir entre colonización e infección, se utilizan los recuentos de colonias, que deben interpretarse en el conjunto de pruebas del paciente, ya que los antibióticos previos pueden reducir su recuento por debajo de los puntos de corte establecidos: 10^3 para el cepillado y 10^4 para el LBA.

Orqvist et al⁴ señalan que la obtención de LBA y el cepillado bacteriológico proporcionó información en el 79% de los pacientes, en el 50% por hallazgos positivos y en el 29% por hallazgos negativos, que incluyen otro diagnóstico o tratamiento adecuado a falta de una demostración de la presencia del microorganismo. Arancibia et al⁵ aíslan microorganismos en el 40% de los LBA practicados en pacientes con fracaso terapéutico previo y en el 42% de los cepillados bacteriológicos. En este mismo estudio se determinó que las causas más frecuentes de fracaso terapéutico corresponden a infecciones primarias, persistentes o infecciones nosocomiales, y un 22,4% a etiologías no infecciosas.

Pereira et al⁹ investigan el impacto del LBA en la neumonía nosocomial con fracaso terapéutico previo en una UCI médica, con una rentabilidad diagnóstica del 75% (> 10^3 UFC/ml si está bajo tratamiento o > 10^4), con el hallazgo de microorganismos nosocomiales resistente a pesar del tratamiento previo con antibióticos. Estos hallazgos permitieron modificar el tratamiento antibiótico previo en más de la mitad de los pacientes (54,8%); sin embargo, esto no se acompañó de una reducción de la mortalidad.

En la neumonía nosocomial no resuelta el LBA ha permitido identificar la persistencia de microorganismos resistentes o su aparición, generalmente *P. aeruginosa*. La confirmación de altas concentraciones de estos microorganismos con valores de > 10^4 UFC/ml es útil para predecir un mal pronóstico; sin embargo, los cambios terapéuticos con la información obtenida no han podido reducir la probabilidad de muerte. Luna et al³⁶, en esta misma línea de investigación, encuentran que el resultado del LBA permite confirmar si el tratamiento inicial fue adecuado y comprobar la diferencia de mortalidad en estos 2 grupos (el 35 frente al 91%). Por ello,

Niederman³⁷, en una revisión sobre el papel de la broncoscopia, seriada o no, en la neumonía nosocomial que no responde concluye que, aunque esta prueba proporcione información útil en cuanto a la etiología, no está demostrada su posible eficacia para reducir la mortalidad.

La rentabilidad diagnóstica de la biopsia bronquial y transbronquial en la neumonía que no responde o en la neumonía progresiva no está establecida, y depende de la probabilidad de otras etiologías sospechadas. Arancibia et al⁵ encuentran hasta un 57% de diagnósticos al realizar una biopsia transbronquial en la neumonía que no responde, aunque sólo obtienen esta muestra en el 25% de los casos. En este estudio, en el que el 18% de las causas del fracaso terapéutico eran de origen no infeccioso, los autores concluyen que es particularmente útil para el diagnóstico de este grupo, que incluía neoplasias, BONO e histiocitosis X.

La biopsia a cielo abierto estaría indicada cuando se han agotado otros métodos diagnósticos sin resultados. No obstante, en pacientes inmunocompetentes, Dunn et al³⁸ señalan que pocas veces proporciona información relevante para mejorar el pronóstico.

Estudios de imagen

El estudio de seguimiento de la evolución radiográfica en las neumonías, cuando la evolución clínica es adecuada, no es obligado para indicar un tratamiento secuencial o para el alta hospitalaria, y es suficiente con un control a las 4 semanas del alta³. En una neumonía progresiva el deterioro clínico y la extensión de la imagen radiográfica puede aparecer incluso antes de las 72 h del inicio del tratamiento. En la neumonía que no responde, la radiografía simple de tórax puede mostrar un derrame pleural, la aparición de la cavitación o nuevos infiltrados. Estos hallazgos son más evidentes en la TC y, además, permite un estudio detallado del parénquima, el intersticio, la pleura y el mediastino.

Los hallazgos de la TC pulmonar pueden ser característicos de algunos microorganismos, aunque no sean patognomónicos³⁹. La aparición de imágenes nodulares con el signo del halo, una zona de hipodensidad alrededor del nódulo con afección cercana a la pleura, es sugestivo de aspergilosis pulmonar o mucor. También se han descrito imágenes nodulares de apariencia similar en *Candida*, citomegalovirus, granulomatosis de Wegener, sarcoma de Kaposi y metástasis hemorrágicas. Las imágenes de neumonía por *P. carinii* muestran como hallazgo característico la opacidad del vidrio esmerilado o imágenes de neumonía intersticial. Las infecciones bacterianas con imágenes de nódulos o masas múltiples con o sin cavitación pueden estar causadas por *Nocardia* spp., *Mycobacterium tuberculosis* o fiebre Q. Los infiltrados difusos intersticiales o mixtos pueden deberse a virus o *M. pneumoniae*.

La TC de alta resolución es útil en el diagnóstico diferencial para diferenciar entre la etiología infecciosa y no infecciosa, aunque no identifica la enfermedad de forma específica. Recientemente, Tomiyama et al⁴⁰, en un estudio sobre la utilidad de la TC de alta resolución

en la enfermedad aguda parenquimatosa pulmonar, encuentran que mediante esta técnica se clasifica de forma correcta (etiología infecciosa o no) en el 90% de los sujetos. En este estudio, realizado sobre pacientes no inmunodeprimidos y sin la ayuda de los datos clínicos, se comprobó además que la identificación del diagnóstico fue correcta en el 90% de la neumonía intersticial aguda, en el 72% de las neumonitis por hipersensibilidad y, en menor grado, en las hemorragias pulmonares y la neumonía eosinofílica. Aunque el estudio no se realizó en unas condiciones similares a la práctica real, el hallazgo clave de identificar una imagen como infecciosa o no, es interesante y esperanzador.

Otros estudios de imagen se realizan según la sospecha inicial, como la gammagrafía de ventilación por perfusión, para descartar el embolismo pulmonar que debe sospecharse en ausencia de hallazgos de microorganismos y pacientes con factores de riesgo, como las complicaciones posquirúrgicas, la inmovilización prolongada o los signos de trombosis venosa profunda, acompañados de insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica y dilatación o sobrecarga de ventrículo derecho. La TC helicoidal y la arteriografía pulmonar complementan este diagnóstico.

Cambios terapéuticos empíricos en la neumonía que no responde

Las causas infecciosas son las más frecuentes de la neumonía que no responde y los resultados de los estudios microbiológicos pueden demorarse hasta 48 h. Por ello, tras la obtención de muestras está indicado proceder a un cambio terapéutico empírico. Para realizar este cambio deben revisarse todos los resultados microbiológicos iniciales y, si hay hallazgos microbiológicos positivos, ajustar el tratamiento. Sin embargo, es más probable que los resultados iniciales sean poco informativos. En estas circunstancias el cambio terapéutico empírico debe dirigirse a ampliar el espectro bacteriológico, incluida la posibilidad de microorganismos resistentes o poco usuales. Los microorganismos más frecuentemente encontrados en la neumonía que no responde en el estudio de Arancibia fueron *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento para los pacientes con falta de respuesta en NAC debe realizarse con terapia combinada, y la cobertura debe ampliarse para cubrir anaerobios, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, y mantener la de los microorganismos habituales, como *S. pneumoniae* y *Legionella* con betalactámicos antipseudomonas (cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam) y fluoroquinolonas intravenosa, y valorar la asociación de un macrólido intravenoso (azitromicina o claritromicina).

En la neumonía nosocomial que no responde se requiere asociaciones, en ocasiones, de hasta 3 antibióticos, con cobertura para *P. aeruginosa*, MRSA y, según la flora local de cada hospital, *Acinetobacter* spp. u otros. Las causas más frecuentes de fracaso son un inadecuado tratamiento inicial con microorganismos resistentes y superinfecciones por la flora de cada hospital (M. Loanas y A. Torres, comunicación personal), por lo que en la valoración del cambio terapéutico empírico

hay que conocer los patrones de resistencia propios. Las asociaciones en estos casos deben incluir betalactámicos antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem) o quinolonas antipseudomonas, aminoglucósidos y vancomicina hasta descartar con seguridad la presencia de MRSA.

BIBLIOGRAFÍA

- Kuru T, Lynch JP 3rd. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:623-51.
- Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991;12:303-18.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
- Ortqvist A, Kalin M, Lejdebom L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990;97:576-82.
- Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-60.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397-405.
- Álvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
- Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996;109:1019-29.
- Pereira Gomes JC, Pedreira WL Jr, Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118:1739-46.
- Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Nonresolving and slowly resolving pneumonia. Diagnosis and management in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1993;14:555-69.
- Johnson JL. Slowly resolving and nonresolving pneumonia. Questions to ask when response is delayed. *Postgrad Med* 2000;108:115-22.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-7.
- Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:630-5.
- Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992;93:29-34.
- Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001;119:419S-25S.
- Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001;16:76-84.
- Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JW, De Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1105-13.
- Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, De la Bellaca JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999;27:1745-53.
- Monton C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rano A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:218-20.
- Domingo C, Roig J, Planas F, Bechini J, Tenesa M, Morera J. Radiographic appearance of nosocomial legionnaires' disease after erythromycin treatment. *Thorax* 1991;46:663-6.
- Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of *Legionella pneumoniae*. *Semin Respir Infect* 1987;2:242-54.
- Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 2000;105:372-8.
- Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, Herva E, Syrjala H. Clinical picture of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996;51:185-9.
- Lieberman D, Livnat S, Schlaeffer F, Porath A, Horowitz S, Levy R. IL-1beta and IL-6 in community-acquired pneumonia: bacteremic pneumococcal pneumonia versus *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Infection* 1997;25:90-4.
- Meduri GU, Kanangat S, Stefan J, Tolley E, Schaberg D. Cytokines IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha enhance in vitro growth of bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:961-7.
- Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
- Ferrer M, Loanas M, Torres A. The evaluation of the non-responding patients with ventilator-associated pneumonia. *Clin Pulm Med* 2001;8:290-5.
- Menéndez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. *Eur Respir J* 1997;10:1542-6.
- Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990;98:1322-6.
- Menéndez R, Córdoba J, De La Cuadra P, Cremades MJ, López-Hontagas JL, Salavert M, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1868-73.
- Mares DC, Wilkes DS. Bronchoscopy in the diagnosis of respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:123-9.
- De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:157-63.
- Fujimura M, Yasui M, Nishi K, Nomura M, Shinagawa S, Tagami A, et al. Comparison of bronchoalveolar lavage cell findings in complete-resolution pneumonia and delayed-resolution pneumonia. *Am J Med Sci* 1999;317:222-5.
- Jacobs JA, De Brauwier EI, Ramsay G, Cobben NA, Wagenaar SS, Van der Ven AJ, et al. Detection of non-infectious conditions mimicking pneumonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology. *Respir Med* 1999;93:571-8.
- Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Madera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
- Niederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000;117:212S-18S.
- Dunn II, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 1994;106:23-7.
- Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001;18:196-208.
- Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1745-50.