

Neumonía adquirida en la comunidad por gérmenes atípicos: tratamiento y evolución

Ramón Fernández Álvarez, Isabel Suárez Toste, Gemma Rubinos Cuadrado, Agustín Medina González, José Antonio Gullón Blanco e Isidro González Martín

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

OBJETIVO: Estudiar la evolución de un grupo de neumonías extrahospitalarias causadas por gérmenes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Coxiella burnetii* y *Chlamydomphila pneumoniae*) en función del tratamiento empírico recibido.

PACIENTES Y MÉTODOS: Entre enero de 1996 y febrero de 2001 ingresaron en nuestra unidad 390 casos de neumonía, de los que 89 estaban causados por gérmenes atípicos. Los pacientes se dividieron retrospectivamente en 2 grupos según el tratamiento empírico pautado: grupo A, al que se había proporcionado cobertura frente a gérmenes atípicos (quinolonas o macrólidos), y grupo B, al que no se había proporcionado dicha cobertura. Se estudió la evolución según las diferencias entre ambos grupos en la estancia hospitalaria, la resolución radiológica, el reingreso en el primer mes tras el alta y la mortalidad.

RESULTADOS: El grupo de estudio lo constituyeron 89 pacientes con neumonía causada por gérmenes atípicos (39 en el grupo A y 50 en el B). Las variables estudiadas no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

CONCLUSIONES: En nuestra serie de neumonías extrahospitalarias la cobertura antibiótica frente a gérmenes atípicos no mejoró la evolución clínica y radiológica de los pacientes.

Palabras clave: Tratamiento antibiótico de la neumonía. Neumonía adquirida en la comunidad. Neumonía atípica.

Treatment and Course of Community-Acquired Pneumonia Caused by Atypical Pathogens

OBJECTIVE: To study the course of disease and outcomes in a group of patients with community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* species, *Coxiella burnetii*, and *Chlamydomphila pneumoniae*) according to the empiric treatment received.

PATIENTS AND METHODS: Of a total of 390 patients admitted to our hospital with pneumonia between January 1996 and February 2001, the causative microorganism was an atypical pathogen in 89 cases. Patients were divided retrospectively into 2 groups according to the empiric treatment they received: group A, who had received an antibiotic regime (quinolones or macrolides) that provided coverage for atypical pathogens; and group B, who had received treatment that did not provide such coverage. Clinical course was assessed in terms of the differences between the 2 groups in length of hospital stay, radiographic resolution, readmission at 30 days after discharge, and mortality.

RESULTS: A total of 89 patients with pneumonia caused by atypical pathogens (39 in group A and 50 in group B) were studied. No significant between-group differences in the variables were found.

CONCLUSIONS: In this group of patients hospitalized for community-acquired pneumonia, antibiotic regimens providing coverage for atypical pathogens did not improve either clinical or radiographic evolution.

Key words: Antibiotic treatment for pneumonia. Community-acquired pneumonia. Atypical pneumonia.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una entidad de elevada prevalencia, cuyo tratamiento inicial ha de ser empírico. Se considera que la elección de una pauta antimicrobiana apropiada influye en gran medida en el pronóstico del paciente, y a ello han dedicado buena parte de su extensión los documentos de consenso elaborados por las distintas sociedades científicas¹⁻⁴.

Dentro de los microorganismos causantes de la NAC, el grupo de los llamados "atípicos" (*Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella* spp.) ha sido objeto de controversias, tanto en lo referente a su incidencia real como a la trascendencia clínica de su presencia⁵⁻⁸. No obstante, se ha propuesto que los tratamientos empíricos en la NAC que precisa ingreso hospitalario han de cubrir sistemáticamente estos gérmenes¹.

Nuestro objetivo ha sido estudiar la evolución de un grupo de NAC causadas por gérmenes atípicos en función del tratamiento empírico que se hubiera pautado, para determinar si el empleo de antibioterapia dirigida a este grupo de patógenos influyó en el curso de la infección.

Correspondencia: Dr. R. Fernández Álvarez.
San Juan Bautista, 19, A. 38002 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: enellano@terra.es

Recibido: 8-8-2005; aceptado para su publicación: 31-1-2006.

Pacientes y métodos

Se estudió de forma prospectiva a 390 pacientes consecutivos con neumonía extrahospitalaria que precisaron ingreso en nuestro servicio durante el período comprendido entre enero de 1996 y febrero de 2001. Consideramos NAC la presencia de infiltrado de nueva aparición en radiografía de tórax junto a datos clínicos y analíticos indicativos (tos, expectoración purulenta, fiebre, dolor torácico pleurítico y/o leucocitosis). Se excluyeron las neumonías que pudieran tener origen nosocomial y a los pacientes inmunodeprimidos.

Se atribuyó la etiología de la NAC a un germen atípico en los casos que mostraron cuadruplicación de títulos entre 2 determinaciones serológicas realizadas en fase aguda y de convalecencia (con un intervalo de separación de 4 semanas), la presencia de antígeno de *Legionella* spp. en orina (determinado por cromatografía) o de inmunoglobulina M en sangre para *C. pneumoniae* en fase aguda. Las técnicas serológicas empleadas fueron: aglutinación pasiva para *M. pneumoniae* e inmunofluorescencia indirecta para *Coxiella*, *Chlamydomphila* y *Legionella*.

Procedimiento

A los pacientes diagnosticados de NAC se les realizaron en el Servicio de Urgencias una historia clínica completa y exploración física, analítica básica (hemograma, glucemia, función renal, gasometría arterial) y radiografía de tórax, tras lo cual se decidió la indicación de ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico según criterios expuestos en documentos de consenso². De cada paciente se recogieron de forma protocolizada los siguientes datos: demográficos (edad y sexo) y factores de morbilidad asociada siguiendo los criterios clínicos, analíticos, funcionales y anatomopatológicos adecuados (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, cardiopatía, hepatopatía, neoplasia activa, alcoholismo, insuficiencia renal crónica y/o enfermedad neurológica degenerativa). La afectación radiológica se categorizó como unilobular o multilobular, y se recogió la presencia de derrame pleural.

La evolución se estudió tomando como variables la estancia hospitalaria, la resolución radiológica, la necesidad de reingreso durante el primer mes tras el alta hospitalaria y la muerte. Se consideró que se había alcanzado la resolución radiológica cuando desapareció la condensación que motivó el diagnóstico de neumonía; esta decisión se tomó por consenso entre 2 de los autores.

Los estudios diagnósticos practicados durante el período de hospitalización fueron: hemocultivos, tinción de Gram y cultivo de esputo (si existía expectoración), primera determinación serológica para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp. y *C. burnetii*, cultivo de líquido pleural (si había derrame) y antígeno de *Legionella* en orina (durante los últimos 2 años de estudio).

A las 4 semanas del alta hospitalaria se citó a los pacientes en consulta para control clinicoradiológico y segunda determinación serológica. Dicho seguimiento continuó con periodicidad mensual hasta la resolución completa.

La gravedad se estimó retrospectivamente según la clasificación propuesta por Fine et al⁸, agrupando a los pacientes en 2 categorías: a) de riesgo bajo, que incluye los grados I, II y III, y b) de riesgo alto, que agrupa los grados IV y V⁹.

Grupos de estudio

Las neumonías que precisaron ingreso hospitalario y en las que se obtuvo el diagnóstico etiológico de germen atípico se dividieron retrospectivamente en 2 grupos en función del tratamiento antibiótico empírico que habían recibido: grupo A, con cobertura para gérmenes atípicos (quinolonas de tercera o cuarta generación o macrólido), y grupo B, formado por los casos que no recibieron dichos antibióticos.

Análisis estadístico

Se utilizó la comparación de medias (prueba de la t de Student) para las variables cuantitativas y la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características generales

De los 390 pacientes se realizó doble estudio serológico a 276 (71%) y se diagnosticaron 89 casos de neumonía atípica (22,8% del total), que constituyen el grupo de estudio -60 varones (67,4%)-. La edad media \pm desviación estándar era de $52,7 \pm 20,9$ años y 46 pacientes (53%) tenían algún factor de comorbilidad; los más relevantes fueron enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 12 casos, diabetes mellitus en 15, alcoholismo en 7, cardiopatía en 11, neoplasia activa en 9 y enfermedad neurológica degenerativa en otros 9. En cuanto a la gravedad, 57 casos (64%) se clasificaron con los grados I, II y III de Fine, y 32 en los grados IV y V (36%).

Además de los estudios serológicos, se realizaron hemocultivos en 45 casos (un diagnóstico de *Neisseria meningitidis*). En 40 pacientes se solicitó cultivo de esputo, que sólo se consideró apto en 19 de ellos, y se obtuvieron 5 diagnósticos (2 de *Pseudomonas aeruginosa*, 2 de *Klebsiella pneumoniae* y uno de *Streptococcus pneumoniae*). En 14 ocasiones se cultivó líquido pleural, con la obtención de un diagnóstico (*S. pneumoniae*).

Los diagnósticos microbiológicos se reflejan en la tabla I. En 8 casos (8,9%) se detectó más de un patógeno; esos diagnósticos dobles fueron: *S. pneumoniae*-*M. pneumoniae* (un caso), *P. aeruginosa*-*C. burnetii* (2 casos), *K. pneumoniae*-*C. burnetii* (2 casos), *S. pneumoniae*-*C. burnetii* (un caso), *N. meningitidis*-*C. pneumoniae* (un caso) y *Legionella* spp.-*C. burnetii* (un caso).

Recibieron tratamiento con betalactámicos en monoterapia 46 enfermos (52%); con macrólidos, 5 (5,4%); con una combinación de macrólido y betalactámico, 17 (19%), con quinolonas de tercera generación (levofloxacino), 15 (17%) y con otras combinaciones (2 de ellas incluyeron levofloxacino), 6 (6,6%). Los betalactámicos empleados fueron cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-ácido clavulánico; el macrólido fue claritromicina en todos los casos.

Composición de los grupos

Constituyeron el grupo A 39 pacientes con una edad media de 41,05 años, y el grupo B estuvo formado por 50 con una edad media de 60,4 años. En la tabla II se

TABLA I
Diagnósticos microbiológicos y métodos diagnósticos empleados

Germen	Serología	Antígeno urinario	Total
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	21		21 (24%)
<i>Coxiella burnetii</i>	35		35 (39%)
<i>Legionella</i> spp.	6	2	8 (9%)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	25		25 (28%)

TABLA II
Factores asociados a la neumonía

	Con cobertura para gérmenes atípicos (n = 39)	Sin cobertura para gérmenes atípicos (n = 50)	p
Edad media (años)	41,01	61,4	0,003
Comorbilidad	14 (35%)	32 (64%)	0,01
Alcoholismo	0	7	0,01
Cardiopatía	2	9	NS
Diabetes mellitus	4	11	NS
EPOC	2	10	0,03
Enfermedad neurológica degenerativa	2	7	NS
Neoplasia	1	8	0,03
Otros	3		
Derrame pleural	2	14	0,04
Derrame pleural complicado	1	5	0,04
Datos de laboratorio			
Fracaso renal	2	3	NS
Insuficiencia respiratoria	11	12	NS
Presentación radiológica			
Condensación unilobular	18 (46%)	45 (90%)	0,001
Condensación multilobular	21 (54%)	5 (10%)	0,0001
Escala de Fine			
I, II o III	30 (77%)	27 (54%)	0,02
IV o V	9 (23%)	23 (46%)	0,02

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

exponen los datos de comorbilidad, presentación radiológica y gravedad. Los grupos mostraban diferencias significativas en cuanto a edad, comorbilidad, presencia de derrame pleural y gravedad.

Influencia de la elección del tratamiento antibiótico

Se midió en función de variables evolutivas: estancia hospitalaria, mortalidad, reingresos al mes y resolución radiológica. Como se refleja en la tabla III, el hecho de haber recibido tratamiento específico para gérmenes atípicos no influyó significativamente en dichas variables.

En el grupo B se produjeron 4 reingresos en el primer mes tras el alta hospitalaria, pero sólo uno de ellos guardó relación con la neumonía (empiema); en los otros 3 casos se debieron a la morbilidad asociada (intervención quirúrgica por neoplasia, insuficiencia cardíaca descompensada y retención urinaria).

Discusión

En nuestra serie la cobertura antimicrobiana frente a los gérmenes atípicos no mejoró la evolución clínica ni radiológica de la neumonía comunitaria.

En documentos de consenso recientes¹ se ha establecido la recomendación, basada en los resultados de 2 estudios no aleatorizados^{10,11}, de utilizar cobertura sistemática contra este grupo de gérmenes, lo cual mejoraría la estancia hospitalaria y la supervivencia de la NAC. Algunos autores han criticado esta propuesta⁵ por distintas razones, entre las que se incluyen aspectos metodológicos que limitarían las conclusiones obtenidas en estos trabajos; hay que reseñar que en ellos escasean los diagnósticos de gérmenes atípicos. Nuestra aportación

TABLA III
Variables evolutivas

	Con cobertura para gérmenes atípicos	Sin cobertura para gérmenes atípicos	p
Estancia media (días)	11,40 ± 8,4	10,66 ± 5,7	NS
Muerte	1	1	NS
Reingreso al mes del alta	0	1	NS
Resolución radiológica al mes del alta	22	24	NS
Resolución radiológica a los 2 meses del alta	31	31	NS

NS: no significativo.

fundamental consiste pues en proporcionar una serie amplia de neumonías causadas por estos microorganismos. Ya que la razón fundamental que se argumenta para ampliar sistemáticamente el espectro terapéutico de la NAC es la cobertura de este grupo de gérmenes, sería de la máxima importancia aclarar el papel real que tienen en la etiología, patogenia, manifestaciones clínicas y evolución de la infección, aspectos que son aún objeto de estudio y polémica⁷.

A diferencia de los trabajos de Sthal et al¹⁰ y Gleason et al¹¹, donde escasean los diagnósticos microbiológicos, nuestro punto de partida ha sido el paciente con diagnóstico de NAC por germen atípico, y ni la estancia media ni otras variables evolutivas han mostrado diferencias significativas entre los grupos que recibieron tratamiento específico y los que no lo recibieron. En cuanto a la mortalidad, nuestro diseño precisa de dobles determinaciones serológicas para los diagnósticos, lo que probablemente ha hecho que se seleccionaran casos de menor gravedad obviando a los que fallecieron en los primeros días; esto podría explicar la divergencia con el estudio de Gleason et al¹¹, que sí encuentran diferencias en la mortalidad a los 30 días. Sin embargo, al estratificar por nivel de gravedad siguiendo la clasificación de Fine, paradójicamente hemos encontrado que los más graves habitualmente no recibían cobertura para gérmenes atípicos, y ello no aumentó la mortalidad ni la estancia media. En este sentido queremos precisar que a la hora de valorar la eficacia de un tratamiento antimicrobiano, y más en casos de neumonías leves-moderadas, es posible que la estancia media y la mortalidad no sean las variables que más información proporcionen, ya que la mortalidad va a ser pequeña y las estancias hospitalarias se verán influidas por múltiples factores^{12,13}; por ello hemos considerado la necesidad de reingreso al primer mes y la resolución radiológica como nuevos aspectos a tener en cuenta al comparar ambas opciones terapéuticas, y tampoco en estas variables encontramos diferencias significativas.

Es de señalar que, de los 8 casos de neumonía causada por *Legionella* spp., en 7 se había pautado tratamiento con macrólidos o quinolonas; el caso restante tuvo una buena evolución a pesar de haber sido tratado con un betalactámico.

Nuestro estudio tiene las limitaciones propias de la falta de aleatorización en la composición de los grupos, que por este motivo no son homogéneos en variables

como la edad, presentación radiológica o gravedad (tabla III). No obstante, si ajustamos los datos en función de la gravedad, tampoco encontramos diferencias significativas en las variables evolutivas.

Por otra parte, teniendo en cuenta que el tratamiento adecuado es generalmente un factor de gran relevancia en el pronóstico de cualquier infección¹⁴, llama la atención que no la tenga en nuestra serie ni en otra de características parecidas¹⁵ donde el tratamiento dirigido contra gérmenes atípicos no influyó en la mortalidad, lo cual pone en entredicho su contribución real al proceso patológico. Podría ser que la tasa de curación espontánea fuera muy alta en este subgrupo de neumonías, o que los gérmenes atípicos sólo participaran como coinfectantes facilitando la llegada de otros microorganismos al pulmón^{6,7}. Otros autores han planteado la posibilidad de que los diagnósticos serológicos no sean absolutamente fiables, con lo cual podría haber un número desconocido de casos supradiagnosticados¹⁶. No obstante, es imprescindible matizar en este punto que lo que puede ser cierto para *M. pneumoniae*, *C. burnetii* y *C. pneumoniae* no es válido para *Legionella*, donde una cobertura antimicrobiana apropiada sí tendrá trascendencia en el pronóstico.

Otro hecho que podría explicar las diferencias entre nuestro estudio y los de Sthal et al¹⁰ y Gleason et al¹¹ es el efecto antiinflamatorio especialmente atribuido a los macrólidos¹⁷, que tendría mayor protagonismo en los casos más graves, donde se supone que el fenómeno inflamatorio sería más acusado. En nuestro trabajo hay un porcentaje considerable de neumonías de gravedad moderada, y por ello este aspecto podría tener una menor relevancia. En este sentido, Baddour et al¹⁸ demuestran en una publicación reciente la eficacia de la antibioterapia combinada en neumonías de pacientes críticos.

En el apartado de diagnósticos microbiológicos hemos encontrado 2 puntos relevantes: por un lado, la elevada frecuencia de *C. burnetii* (9% del total), y por otro, la escasa presencia de *Legionella* (2% del total). En una revisión de 41 series de neumonías extrahospitalarias de distintos países europeos¹⁹, el porcentaje de casos documentados como fiebre Q fue sólo del 0,8%, y *Legionella* era causa de hasta el 4,9% de las neumonías que precisaban ingreso hospitalario. Las peculiaridades de nuestra serie pueden deberse a la variabilidad geográfica atribuida a estos gérmenes (y en especial a *C. burnetii*)¹⁹, además de un posible infradiagnóstico de *Legionella*, ya que la mayoría de casos se diagnosticaron por serología, donde fenómenos de seroconversión tardía habrían subestimado su frecuencia real.

En conclusión, en nuestra serie de neumonías con participación de gérmenes atípicos el tratamiento específico contra éstos no mejoró la evolución del proceso. A pesar de las limitaciones, el estudio comparte la filosofía recientemente expresada en algunos trabajos^{20,21} de que sigue habiendo lugar para el tratamiento en monoterapia con betalactámicos en la NAC de gravedad leve-moderada. Por otra parte, como se refleja en la última normativa elaborada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)²² para el diagnóstico y tratamiento de la NAC, la evidencia para sustentar recomendaciones taxativas sobre el empleo de

antimicrobianos es aún pobre y tal vez sean precisos estudios aleatorizados para aclarar este aspecto del tratamiento de la NAC.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-54.
2. Dorca J, Bello S, Blanquer J, De Cellis R, Molinos L, Torres A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:240-6.
3. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2001;56 Suppl IV:1-64.
4. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:364-74.
5. Örtqvist A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults. *Eur Respir J.* 2002;36 Suppl:40-53.
6. Molinos L. Importancia de la etiología polimicrobiana en la neumonía. *Arch Bronconeumol.* 2003;39 Supl:22-6.
7. File TM, Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klusman K, Code H, et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004;125:1888-901.
8. Fine MJ, Auble TE, Yealy D, 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.
9. Marrie TJ. Deaths in risk classes I-III: a measure of quality of care in patients hospitalised with CAP? *Eur Respir J.* 2004;23:103-5.
10. Stahl JA, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999;159:2576-80.
11. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999;159:2562-72.
12. Fernández R, Gullón JA, Rubinos G, Jiménez A, Medina A, Hernández C, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: influencia de la duración de la antibioterapia intravenosa en la estancia hospitalaria y relación coste/efectividad. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:366-70.
13. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Martínez Urquira A, Idoiaga I, et al. Pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad: estudio comparativo en función de la especialidad del servicio médico responsable. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:300-6.
14. Menéndez R, Torres A. Neumonía: predecir la mala evolución. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:475-7.
15. Mundy LM, Oldach D, Auwaerter PG, Gaydos CA, Moore RD, Bartlett JG, et al. Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1998;113:1201-6.
16. Barton K, Nicholls DP, Stanford CF, Connolly JH, Wilson TS. Which atypical pneumonia? *J Infect.* 1989;19:294-7.
17. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest.* 2004;125 Suppl:70-8.
18. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Örtqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:440-4.
19. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J.* 2002;20 Suppl 36:20-7.
20. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ.* 2005;330:456-62.
21. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:83-99.
22. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR). Normativa para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:272-89.