



Revista Científica de la
Sociedad Española de
Medicina de Urgencias y
Emergencias

Volumen 3 - Número 4 - Julio 2009

MONOGRAFÍAS DE

EMERGENCIAS

**Recomendaciones INFURG-SEMES:
manejo de la infección respiratoria
de vías bajas en urgencias**

COMITÉ EDITORIAL DE "EMERGENCIAS"

Director: Óscar Miró i Andreu.

Subdirectores: Guillermo Burillo Putze y Santiago Tomás Vecina.

Redactores: Andrés Pacheco Rodríguez y Miquel Sánchez Sánchez.

Grupo
saned

© SANED 2009

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 00.

Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com

Anton Fortuny, 14-16, Edif. B, 2º, 2ª.

08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona).

Tel.: 93 320 93 30. Fax 93 473 75 41. sanedb@medynet.com

www.gruposaned.com

S.V.R. 222

Recomendaciones de INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias

1. Introducción
2. Bases para la elección de la pauta antibiótica adecuada
 - 2.1. Etiología y factores predisponentes de las IVRB
 - 2.2. Resistencias de las bacterias y actividad de los antibióticos
 - 2.2.1. Resistencias de *Streptococcus pneumoniae*
 - 2.2.2. Resistencias de *Haemophilus influenzae*
 - 2.2.3. Resistencias de *Moraxella catarrhalis*
 - 2.2.4. Resistencias de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*
 - 2.3. Características farmacocinéticas – farmacodinámicas de los antibióticos.
 - 2.3.1. Antibióticos tiempo dependientes
 - 2.3.2. Antibióticos concentración dependientes
 - 2.3.3. Aminoglucósidos
3. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias.
 - 3.1. Introducción y conceptos
 - 3.2. Criterios de evaluación hospitalaria de la NAC
 - 3.3. Pasos en el servicio de urgencias a seguir ante la sospecha o confirmación de una NAC
 - 3.4. Estudios complementarios en el servicio de urgencias
 - 3.5. Valoración pronóstica y de la gravedad del paciente con NAC
 - 3.6. Destino del paciente y recomendaciones terapéuticas según clasificación del PSI
4. Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en urgencias
 - 4.1. Introducción y conceptos
 - 4.2. Clasificación de la gravedad en la EPOC
 - 4.3. Criterios de evaluación hospitalaria en la AEPOC
 - 4.4. Manifestaciones clínicas de la AEPOC
 - 4.5. Estudios complementarios en el servicio de Urgencias
 - 4.6. Indicación de uso de antimicrobianos en la AEPOC
 - 4.7. Condicionantes a tener en cuenta para valorar el tratamiento empírico de los pacientes con AEPOC (estratificación del riesgo)
 - 4.8. Clasificación de los pacientes con AEPOC y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en función de los microorganismos más probables
 - 4.9. Consideraciones en el tratamiento empírico de la AEPOC
5. Bibliografía

**RECOMENDACIONES INFURG-SEMES:
MANEJO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA
DE VÍAS BAJAS EN URGENCIAS**

Coordinador: Agustín Julián Jiménez



Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias

AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ^{1,2}, FRANCISCO JAVIER CANDEL GONZÁLEZ², PASCUAL PIÑERA SALMERÓN², JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO², MANUEL S. MOYA MIR², MIKEL MARTÍNEZ ORTIZ DE ZARATE²

¹Coordinador. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Coordinador de INFURG-SEMES (Grupo Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias). ²Grupo de trabajo Infecciones Respiratorias de INFURG-SEMES.

1. Introducción

Durante el año 2008, el Grupo INFURG-SEMES (Grupo Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) ha liderado la elaboración de distintos documentos de consenso donde se recogen las recomendaciones básicas para el manejo de algunas enfermedades infecciosas. En esta monografía vamos a revisar las relacionadas con las infecciones de vías respiratorias bajas (IVRB): "Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias"¹, fruto del trabajo del grupo creado por INFURG-SEMES (Grupo Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) y TIR-SEPAR (Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y "Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en Urgencias"² que representa un resumen adaptado para los servicios de urgencias hospitalarios (SSUHH) del tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica³. Este último documento fue realizado conjuntamente por seis Sociedades Científicas, una de ellas la SEMES. Aunque los contenidos de ambos trabajos tratan distintos aspectos como conceptos, criterios de evaluación hospitalaria, clasificaciones de gravedad o pronósticas, estudios complementarios, medidas terapéuticas... la base fundamental de ellos es la actualización de las pautas de tratamientos antibióticos, que la mayoría de ocasiones son empíricos. Para ello, debemos tener en cuenta el riesgo y las consecuencias de la utilización innecesaria o no adecuada del tratamiento antimicrobiano, que se originan por la gran variabilidad injustificada de su uso^{4,5}, la escasa adhesión del médico de urgencias (MU) a las guías de práctica clínica

(GGPPCC) en su quehacer diario⁵⁻⁷, y el obviar las características farmacocinéticas-farmacodinámicas (FC-FD) a la hora de elegir la pauta más adecuada⁸. Está suficientemente demostrado que la adaptación de las GGPPCC suponen múltiples beneficios para el paciente (morbi-mortalidad) y para el nicho ecológico y la comunidad (con estabilización y disminución de las resistencias)⁹. Por esta razón, junto con otras como el gran impacto médico e importante frecuencia con la que se atienden a los pacientes con NAC (neumonía adquirida en la comunidad) y AEPOC (agudización de la EPOC) en los SSUHH, las peculiaridades del trabajo en nuestros servicios y la posibilidad detectada de mejora global del manejo de estos dos cuadros, justificamos el empeño en realizar estas recomendaciones desde INFURG-SEMES. Estamos convencidos que éstas pueden contribuir a disminuir la variabilidad en su manejo y así su morbi-mortalidad, y por tanto mejorar el manejo global de la NAC y la AEPOC en los SSUHH, como ya demostró el magnífico estudio de Capelastegui et al¹⁰, al que hemos copiado y seguido muchos¹¹.

Los SSUHH atienden un gran número de pacientes con procesos infecciosos, el 10,4% del total (5-15% según variaciones estacionales y tipo de hospital)¹². Las IVRB representan en los SSUHH el 3,2-9,6% de las asistencias (33% de todas las infecciones), dependiendo del mes del año y la coincidencia con epidemias víricas respiratorias (gripe)¹²⁻¹⁴. Por su impacto médico y social, tasa de ingresos, morbilidad y mortalidad, destacan la AEPOC^{3,15} y la NAC¹⁶. Por ello y por la implicación bacteriana en estos dos cuadros, ya sea primaria o secundaria a una infección vírica (50-70% y más del 85% respectivamente)^{3,16} analizaremos los puntos clave epidemiológicos, etiológicos, microbiológicos, así como las resistencias e implicaciones terapéuticas en relación con las características FC-FD de las familias de antimicrobianos utilizados frente a los patógenos más habituales e importantes en la IVRB.

Con el respaldo científico de los grupos de trabajo de SEMES y SEPAR, y la evaluación externa rigurosa de los documentos, queremos concienciar a todos, empezando por nosotros, de las ventajas que se derivan de adaptar una GPC a nuestros SSUHH según sus propias características epidemiológicas (resistencias y patrón de aislamientos locales, que debemos conocer). Los SSUHH son trascendentales con sus actuaciones en la evolución de los pacientes:

En el caso de la AEPOC, el fracaso clínico (20-25% casos) y el incremento de los costes por ello (hasta 63% del coste total) lamentablemente se originan de la mala adecuación de las pautas de tratamiento iniciales^{6,17}. Debemos perseguir la rápida curación clínica y microbiológica (erradicación) para disminuir la posibilidad de fracaso terapéutico y aumentar la seguridad del paciente³.

En el caso de la NAC, la administración del tratamiento antimicrobiano adecuado en las primeras cuatro horas desde el diagnóstico disminuye la mortalidad y va asociada a una menor estancia hospitalaria, mayor diagnóstico microbiológico y mejor adecuación de los ingresos y altas^{10,11,16}.

En la actualidad no hay investigación de antibióticos nuevos en el campo de las IVRB, y por ello, el escenario en los próximos años va a tener a los mismos actores en la inmensa mayoría de las ocasiones; cuatro familias de antimicrobianos (aminopenicilinas con/sin inhibidores de penicilinasas, macrólidos, cefalosporinas y fluoroquinolonas) serán los principales protagonistas, por lo que se hace necesario ser rigurosos en su correcto y racional uso hoy en día, para garantizar que su actividad y eficacia permanezcan en el futuro próximo.

Además de la optimización del tratamiento, cuando realmente está indicado, los médicos debemos evitar la prescripción innecesaria a pacientes que no sufren infección bacteriana^{3,18}.

2. Bases para la elección de la pauta antibiótica adecuada

La elección de la pauta antimicrobiana adecuada debe realizarse dependiendo de la posible etiología esperable (microorganismo causal), los patrones de sensibilidades y resistencias locales, las características FC-FD de cada familia y cada antibiótico y las situaciones epidemiológicas y características particulares del paciente (edad, comorbilidad, contraindicaciones, historial alérgico, etc.).

Tabla 1. Bacterias implicadas en la AEPOC y NAC

Microorganismo	NAC (%) EPOC (%)	Agudización
No identificado	40-60*	40-90
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19-26	20
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-5	40
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	6-10	†
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1-2	8-10
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8-12	†
<i>Legionella pneumophila</i>	2-8	†
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	1-6	5-9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-3	5-7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-2	6-8
Anaerobios	†	†
<i>Coxiella burnetii</i>	1	†
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	1	†
Infecciones Mixtas‡	8-14	†

AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad. *Se estima que en el 30-40 % de casos no filiados la etiología es neumocócica. †Datos no confirmados, controvertidos o con menos de 2% de frecuencia. ‡Considerándose infección mixta la coinfeción de bacterias más frecuente: *S. pneumoniae* o *H. influenzae* con gérmenes intracelulares o "atípicos". Nota: Frecuencias globales sin distinguir entre grupos de gravedad en NAC y AEPOC. Adaptada de 3, 16, 19, 20, 21.

2.1. Etiología y factores predisponentes de las IVRB

Las bacterias involucradas con más frecuencia son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus parainfluenzae*, bacilos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bacterias anaerobias y, en función de aspectos geográficos y epidemiológicos, *Coxiella burnetii* y *Chlamydomphila psittaci*¹⁹ (Tabla 1). Consideramos a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* como "los patógenos clave" de las IVRB.

– En la AEPOC la etiología infecciosa está presente en el 75% de los casos, siendo en el 70% bacteriana. Los gérmenes implicados con más frecuencia son *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *C. pneumoniae*. En pacientes con EPOC grave-muy grave y en los que necesitan ventilación mecánica existen más probabilidades de originarse por bacilos gramnegativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.) y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2). Las demás infecciones se deben a virus (gripe A y B, paragripal, sincitial respiratorio, adenovirus, coronavirus, etc.) y a otros gérmenes: *M. pneumoniae*, *S. aureus*, etc.^{3,17}.

– En la NAC no se alcanzará el diagnóstico microbiológico en el 40-60% de los casos, cifra que será bastante superior en los SSUHH. De forma global, el agente más frecuente es *Streptococcus pneumoniae* (20-65%), incluso se estima que hasta en el 30-40% de casos no diagnosticados por métodos convencionales la etiología es neumocócica.

Tabla 2. Factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*

- En los casos de hospitalización y/o tratamiento antibiótico en los 3-4 meses previos.
- Si más de cuatro agudizaciones en el año previo (ciclos de antibióticos).
- Si el paciente tiene obstrucción grave o muy grave al flujo aéreo (FEV₁ < 50%).
- Pacientes con tratamiento prolongado con corticosteroides.
- Cultivo previo durante una AEPOC o conocimiento de colonización previa por *P. aeruginosa*.

FEV₁: Volumen forzado espiratorio en el primer segundo. AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptada de citas 3, 21.

Por ello y por su morbimortalidad se considera a *S. pneumoniae* como el “patógeno clave”¹⁶.

En una revisión, que incluía 41 publicaciones en países europeos (12 españolas) la etiología se relacionó según el paciente requiriera o no hospitalización^{21,22} (Tabla 3). Las series españolas confirman estos datos y reflejan que la estratificación pronóstica de la NAC se correlaciona con la etiología²³. Ésta suele ser monomicrobiana excepto en las neumonías aspirativas, producidas por múltiples microorganismos de la orofaringe. Aunque hay que tener en cuenta que en el 12-18% de los casos, los virus aparecen implicados, y que en un 8-14% se encuentran asociaciones de varios patógenos (“etiología mixta”, la mayoría *S. pneumoniae* más *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*)^{16,20}. Esto último, junto con la frecuencia de *M. pneumoniae* (similar o mayor que el propio *S. pneumoniae*) en los pacientes donde se decide tratamiento domiciliario, hará necesario que el tratamiento empírico oral tenga cobertura y actividad adecuada para ambos.

Por otro lado debemos recordar que existen una serie de condicionantes epidemiológicos que predisponen a los pacientes a padecer NAC por determinados agentes (Tabla 4).

Tabla 3. Etiología de la NAC

Microorganismo	Total	Tratamiento domiciliario	Hospitalizados	Ingresados en UCI
No identificados	40-60%	≥60%	44%	42%
<i>S. pneumoniae</i>	19-26%	19%	26%	22%
Atípicos*	3-22%	22%	18%	3%
<i>Legionella spp</i>	2-8%	2%	4%	8%
<i>H. influenzae</i>	3-5%	3%	4%	5%
<i>S. aureus</i>	0,2-8%	0,2%	1%	8%
Enterobacterias	0,4-7%	0,4%	3%	7%
Virus	5-18%	12-18%	11%	5%
Mixtas†	8-14%	–	–	–

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: unidad de cuidados intensivos. *Considerando a *M. pneumoniae* (el más frecuente), *C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. burnetii*, ya que separamos a *Legionella spp* por sus características clínico-epidemiológicas particulares. †Asociaciones más habituales: *S. pneumoniae* más *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*. Adaptada de referencias 16, 21-23.

Tabla 4. Condiciones clínico-epidemiológicas relacionadas con patógenos específicos

Pacientes ancianos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos, <i>L. pneumophila</i> , anaerobios, virus influenza A y B, <i>M. catarrhalis</i>
Pacientes ancianos e institucionalizados	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , bacilos gramnegativos, <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. pneumoniae</i> , anaerobios
EPOC, tabaquismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i>
Bronquiectasias, fibrosis quística	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , anaerobios, <i>S. aureus</i>
Internos en prisiones	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Contacto con pájaros, aves y animales de granja	<i>Chlamydomphila psittaci</i>
Contacto con caballos o ganado	<i>Coxiella burnetii</i>
Contacto con conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Epidemia de gripe	Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Boca séptica, aspiración	Polimicrobiana, anaerobios
Infección VIH avanzada	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Usuarios de drogas vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios
Tratamiento esteroideo	<i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>L. pneumophila</i>
Comorbilidad (diabetes, hepatopatía, I. renal)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos
Uso reciente de antibióticos	<i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i>
Mediterráneo: Levante y Cataluña	<i>L. pneumophila</i>
Exposición aire acondicionado, torres de refrigeración, agua caliente	<i>L. pneumophila</i>
Zona norte: País Vasco, Cantabria, norte de Castilla-León y Aragón	<i>Coxiella burnetii</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptada de referencias 16, 24.

2.2. Resistencias de las bacterias y actividad de los antibióticos

Las resistencias de los patógenos respiratorios a los antimicrobianos aumentan fundamentalmente como consecuencia del consumo de éstos²⁵, muchas veces desmesurado e inadecuado,

así como por la mala cumplimentación de los tratamientos, incorrectas indicaciones e insuficiente posología por no tener en cuenta las propiedades FC-FD de los propios antimicrobianos^{8,9,26}, éstas hoy en día esenciales para conseguir el éxito terapéutico. España es uno de los países más afectados, con tasas de consumo de antibióticos muy elevadas en la Unión Europea y a nivel mundial²⁵.

En la actualidad, la gran mayoría (80-95%) de los tratamientos para las IVRB son empíricos en los SSUUHH, por lo que la elección del antibiótico correcto (Tabla 5), es decir, aquel que tenga el adecuado espectro antimicrobiano, mejores propiedades FC-FD, menores resistencias y probabilidad de originarlas, mayor curación clínica en el menor tiempo, mayor actividad y erradicación de los patógenos ("curación microbiológica")... será fundamental para tener garantía y eficacia en el tratamiento^{27,28}. Pero también, cuando se disponga de técnicas diagnósticas rápidas (antigenuria, tinción gram) que orienten la etiología en los SSUUHH, se deberá optar por los fármacos de mayor actividad y rapidez antibacteriana frente a los gérmenes confirmados (p. ej: *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*), ya que la importancia de administrar el antibiótico más activo, lo más rápi-

do posible, influye en la evolución, mortalidad y desarrollo de resistencias para los patógenos clave, sobre todo en los pacientes más graves en la AEPOC y en la NAC independientemente del grado de PSI (*Pneumonia Severity Index*)²⁸⁻³¹.

Aunque deberíamos conocer e interpretar las resistencias locales actualizadas de todos los gérmenes respiratorios, según el área geográfica donde trabajemos, hay que resaltar la situación actual de los patógenos clave: *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

2.2.1. Resistencias de *Streptococcus pneumoniae*

La resistencia a betalactámicos se debe a los cambios en las dianas a las que se unen (PBP o proteínas fijadoras de penicilina) para ejercer su acción, que consiste en inhibir la síntesis del péptidoglicano y la pared celular por bloqueo de las PBP, provocando su lisis osmótica y activando varias enzimas hidrolíticas^{8,9}. Por lo tanto, este tipo de resistencia no surge por la presencia de betalactamasas, que requerirían la asociación de algún inhibidor, como el ácido clavulánico. En la actualidad, en función de las distintas comunidades, existe una estabilización de las resistencias de alto nivel ("alta resistencia"). El *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) considera sensibles (S) a la penicilina a las cepas con CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$, con resistencia intermedia (RI) aquellas cuyas CMI están entre $0,12$ y $1 \mu\text{g/ml}$ y como resistentes (R) ("alta resistencia") las cepas con CMI $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ³². Globalmente en España encontramos el 22% (16-40% según comunidades) de resistencia a la penicilina (R y RI), entre 5-12% a amoxicilina con/sin clavulánico, 25-35% a cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima-ceftaxol) y $< 3\%$ a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y cefditoren pivoxilo)^{25,26}. Hay que señalar que en el año 2008 el CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) distinguió de forma arbitraria, con el objeto de diferenciar la actividad y el fracaso clínico debido a las concentraciones alcanzadas, los puntos de corte de las CMI para definir las cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* a los betalactámicos en infecciones meníngeas y no meníngeas. Para las primeras se mantuvieron los puntos de corte comentados antes, pero para la infección no meníngea consideraron como cepas S a penicilina si la CMI $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, RI con CMI = $4 \mu\text{g/ml}$ y como R si CMI $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ³³. En nuestro medio las cepas aisladas con CMI $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ son poco frecuentes, lo que permitiría el tratamiento de una NAC o AEPOC por *Streptococcus pneumoniae* (sólo cuando esté confirmado que éste es el único patógeno implicado) con dosis altas de amoxicilina en la mayoría de los casos (por ejemplo $2 \text{ g}/125 \text{ mg}/12$ horas de amoxicilina-clavulánico de dispensación sostenida)³⁴.

Tabla 5. Características del antimicrobiano ideal en el tratamiento de IVRB (NAC y AEPOC)

- Mayor espectro antimicrobiano ante los gérmenes implicados.
- Mayor actividad antibacteriana (sobre todo frente a los patógenos clave).
- Capacidad de erradicación microbiana.
- Parámetros FC-FD más favorables (entre otros: CMI, ABC, ABC/CMI, T > CMI, EPA, C_{max}/CMI).
- Eficacia clínica global.
- Rapidez de curación del proceso.
- Alargar el tiempo entre agudizaciones (en la EPOC).
- Menor tiempo en conseguir acción bactericida.
- Mayor concentración en el foco; mayor penetración intracelular (MC, PMN) y en tejidos pulmonares (líquido de revestimiento epitelial, mucosa bronquial).
- Menor tasa de resistencias.
- Menor probabilidad de originar mutantes e inducción de resistencias.
- Mayor seguridad y tolerancia.
- Mejor posología: mínimas dosis diarias (mejor una) con el menor tiempo de tratamiento.
- Estar recomendado por las principales sociedades científicas relacionadas.
- Menor coste económico.

IVRB: infecciones de vías respiratorias bajas; AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; FC: farmacocinéticos; FD: farmacodinámicos; CMI: concentración mínima inhibitoria; ABC: área bajo la curva; ABC/CMI: "Área bajo la curva inhibitoria" o cociente entre el área bajo la curva y la CMI (se relaciona con la eficacia de fluoroquinolonas y azitromicina); T > CMI: tiempo que la concentración sérica está por encima de la CMI (se relaciona con la eficacia de los β -lactámicos, eritromicina y claritromicina); EPA: efecto postantibiótico; C_{max}/CMI : cociente entre la C_{max} y la CMI (se relaciona con la eficacia de fluoroquinolonas y aminoglucósidos); C_{max} : concentración sérica máxima alcanzada; MC: macrófagos; PMN: polimorfonucleares. Adaptado de cita 28.

La resistencia a macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) es muy importante, 36,9% (18-60% según comunidades)^{25,26}. En España el fenotipo de resistencia a macrólidos más frecuente (89,9%) es el MLSB (Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas B) constitutivo, codificado por genes *ermB*, que confiere resistencia de alto nivel (CMI > 64 µg/ml) a todos los macrólidos y lincosamidas. El fenotipo M (macrólidos) supone sólo el 9,7%, codificado por genes *mefA* que confiere resistencia de bajo nivel (CMI 1-16 µg/ml) a macrólidos de 14 átomos (eritromicina, claritromicina) y de 15 átomos (azitromicina), y sensibilidad a macrólidos de 16 átomos (josamicina, midecamicina) y lincosamidas (clindamicina). Esta diferencia será importante a la hora de plantear pautas de tratamientos empíricos. Es frecuente la asociación entre la resistencia a los macrólidos con la disminución de sensibilidad a penicilina (encontramos 5-15% de cepas resistentes a macrólidos entre las cepas S a penicilina y esta proporción asciende al 47-61%, entre las cepas R y con RI a penicilina)^{8,9,26}. Para telitromicina (cetólido) las resistencias son muy bajas (<1%)⁹, aunque este antimicrobiano está hoy en día en desuso.

Pero una realidad emergente e inquietante es la resistencia que se está detectando en distintos países, incluido el nuestro, de *Streptococcus pneumoniae* a levofloxacino (entre 1-6%) fruto de posologías subóptimas para alcanzar un área bajo la curva inhibitoria (ABC/CMI) suficiente para impedir que surjan mutantes resistentes^{28,35-39}. Los mecanismos de resistencia de las fluoroquinolonas surgen por alteraciones en las dianas donde actúan, la Topoisomerasa IV y la ADN-girasa. Cuando se producen cambios en el gen que codifica a la Topoisomerasa IV (*ParC* y *ParE*) se puede determinar resistencia a levofloxacino, pero no a moxifloxacino (aunque sí aumentan las CMI₉₀ para las bacterias que la portan). Para que se produzca resistencia a moxifloxacino debería aparecer otra mutación más, la que implicara a la ADN-girasa (*GyrA* y *GyrB*)³⁹. Como cada mutación aumenta 4 veces la CMI para *Streptococcus pneumoniae*, y la CMI inicial de levofloxacino es mayor que la de moxifloxacino (4-8 veces), se explica que puedan aparecer resistencias al primero y no al segundo antimicrobiano, que necesitaría una doble mutación para tener posibilidad de originarlas. El intervalo de concentración donde se pueden seleccionar mutantes resistentes o “ventana de selección de mutantes” no aparece con la concentración plasmática de moxifloxacino a lo largo del tiempo con dosis de 400 mg/día, pero se mantiene durante horas en el caso de administrar 500 mg/día de levofloxacino, lo que explica la posibili-

dad de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con esta posología³⁷⁻⁴⁰.

2.2.2. Resistencias de *Haemophilus influenzae*

La situación de *H. influenzae* dependerá de la proporción de cepas productoras de betalactamasas (TEM-1, ROB-1) en cada área geográfica, globalmente en España las encontramos alrededor del 20-25% de los casos (según regiones y publicaciones 16-40%)⁴¹.

Por este mecanismo la resistencia a las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) se sitúa entre el 32-48%. Las resistencias a fluoroquinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) y a amoxicilina-clavulánico son anecdóticas (< 1%). Pero variará para cada cefalosporina; cefuroxima y cefaclor (5-15%) y cefotaxima, ceftriaxona y cefditoren (< 1%). Las resistencias a macrólidos pueden variar del 13-26% para claritromicina, pero es menor para azitromicina por su mayor actividad intrínseca *in vitro*^{42,43}.

2.2.3. Resistencias de *Moraxella catarrhalis*

En los últimos años, se ha producido un gran incremento de las cepas productoras de betalactamasas, entre 75-95% en la actualidad, (BRO-1 en el 90%, BRO-2 y BRO-3)⁴⁴, lo que determinará su amplia resistencia a las aminopenicilinas (> 60%). Para las fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino), amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, cefditoren) se puede decir que “no hay resistencias”. Las resistencias de las cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima) se establecen en torno al 5%. Para los macrólidos, la resistencia a claritromicina es menor que la de *H. influenzae*, teniendo azitromicina mejor actividad *in vitro*^{42,43}.

2.2.4. Resistencias de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*

Las aminopenicilinas con/sin inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas de 2ª y 3ª generación no son activas para *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*^{8,9}.

Para *M. pneumoniae* no existen resistencias a fluoroquinolonas (aunque moxifloxacino es más activo que levofloxacino). Para los macrólidos es anecdótica (azitromicina es el más activo) y tampoco se encuentra para telitromicina^{45,46}.

Para *C. pneumoniae* no existen resistencias para las fluoroquinolonas ni para los macrólidos, siendo claritromicina el antibiótico más activo^{8,26,45}.

Para *L. pneumophila* no existen problemas de resistencias, aunque moxifloxacino y levofloxacino son más activos que los macrólidos.

Tabla 6. Actividad de antimicrobianos frente a patógenos respiratorios más frecuentes

Gérmenes respiratorios	Gran actividad	Actividad	Insuficiente actividad	Nula actividad
<i>S. pneumoniae</i>	Moxifloxacino Cefalosporinas 3ª G Telitromicina	Levofloxacino Amoxi-clavulánico Cefalosporinas 2ª G	Macrólidos** Ampicilina Penicilina	–
<i>H. influenzae</i>	Moxifloxacino Levofloxacino Amoxi-clavulánico Cefalosporinas 3ª G	Telitromicina Cefalosporinas 2ª G Azitromicina Claritromicina	Eritromicina Ampicilina	Penicilina
Intracelulares o atípicos*	Moxifloxacino Levofloxacino Telitromicina	Macrólidos**	–	Penicilina Cefalosporinas 2ª y 3ª G Ampicilina-amoxicilina Amoxi-clavulánico

Las columnas "gran actividad y con actividad" incluyen las posibilidades para tratamiento en monoterapia. Cefalosporinas de 2ªG: cefuroxima y cefactor. Cefalosporinas de 3ªG: ceftriaxona, cefotaxima y cefditoren. *Intracelulares o atípicos: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*. **Se consideran conjuntamente eritromicina, claritromicina y azitromicina (ver texto para más detalles). Adaptada de citas 8, 9, 26, 28.

Dentro de éstos, azitromicina es más activa que claritromicina⁴⁵.

En la Tabla 6 se relacionan los microorganismos con la actividad de los antibióticos.

Los datos de S y R a los que nos hemos referido se basan fundamentalmente en la CMI, pero hay que conocer para cada antimicrobiano qué parámetros FC-FD son los más adecuados y los mejores predictores de eficacia clínica y microbiológica (Tabla 7).

La CMI₉₀ o concentración mínima que inhibe el crecimiento del 90% de cepas estudiadas se fija individualmente para cada fármaco y cada bacteria. Por todo ello, resulta adecuado comparar conjuntamente las CMI₉₀ de los distintos fármacos más utilizados frente a los patógenos respiratorios y estimar su actividad (Tablas 6 y 8). Además, la CMI resulta imprescindible para interpretar y conocer cualquier otro parámetro FC-FD.

2.3. Características farmacocinéticas-farmacodinámicas de los antibióticos

La farmacocinética analiza la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos que determinan las concentraciones que alcanzan éstos en suero y tejidos. La farmacodinamia se ocupa de la interrelación entre la concentración del fármaco y las bacterias en el foco, determinando su actividad antimicrobiana a lo largo del tiempo⁹.

Las propiedades FC-FD son herramientas imprescindibles a la hora de elegir una pauta terapéutica hoy en día. Para cada familia de antibióticos, más aún para cada antimicrobiano, hay que conocer y valorar determinados parámetros (Tabla 7) que condicionarán su actividad, capacidad de respuesta clínica y de éxito terapéutico, al mismo tiempo que determinarán la posibilidad de originar mutantes que hagan aparecer cepas resistentes⁸.

Podemos clasificar los antibióticos en grupos diferenciados:

2.3.1. *Antibióticos tiempo dependientes*: betalactámicos (Figura 1). El parámetro más adecuado se relaciona con el hecho que el fármaco se mantenga el mayor tiempo posible por encima de la sensibilidad

Tabla 7. Principales parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

CMI	Concentración mínima del antibiótico que impide el crecimiento bacteriano. (CMI ₉₀ inhibición del 90% de las bacterias). Se mide en mg/l o en µg/ml.
CMB	Concentración mínima que disminuye el tamaño del inóculo bacteriano en ≥ 99,9%. Suele ser 1-2 veces la CMI en los antibióticos bactericidas. (CMB ₉₀ destrucción del 90% de las bacterias).
CPM	Concentración preventiva de mutantes: concentración más baja del antimicrobiano capaz de prevenir el crecimiento de las mutantes de primer paso.
VPM	Ventana de selección de mutantes: rango de concentraciones en el cual las mutantes resistentes son selectivamente favorecidas durante el tratamiento antibiótico.
EPA	Efecto postantibiótico: Tiempo (en horas) tras la exposición del antibiótico que persiste su efecto o que tarda la bacteria en poder volver a multiplicarse.
C _{max}	Concentración máxima del fármaco alcanzada en el plasma. Se mide en mg/ml.
C _{max} /CMI	Cociente inhibitorio: cociente y relación entre la C _{max} y la CMI.
Pico>CMI	Máxima concentración alcanzada por encima de la CMI.
T _{max}	Tiempo (en minutos u horas) desde la administración hasta alcanzar la C _{max} .
T > CMI	Tiempo sobre la CMI: tiempo en el que la concentración del antibiótico permanece sobre la CMI entre dos dosis o administraciones.
ABC	Área bajo la curva: aquella situada por debajo de las concentraciones del antimicrobiano a lo largo del tiempo, representa "la cantidad de antibiótico" puesta a disposición del organismo tras su administración. Se mide en mg/ml/min.
ABC/CMI	Área bajo la curva inhibitoria: cociente y relación entre el ABC y la CMI. Se relaciona directamente con la eficacia e inversamente con la posibilidad de aparición de resistencias. Es la exposición total al antibiótico.

Adaptada de cita 28.

Tabla 8. Actividad *in vitro* CMI₉₀ (µg/ml)

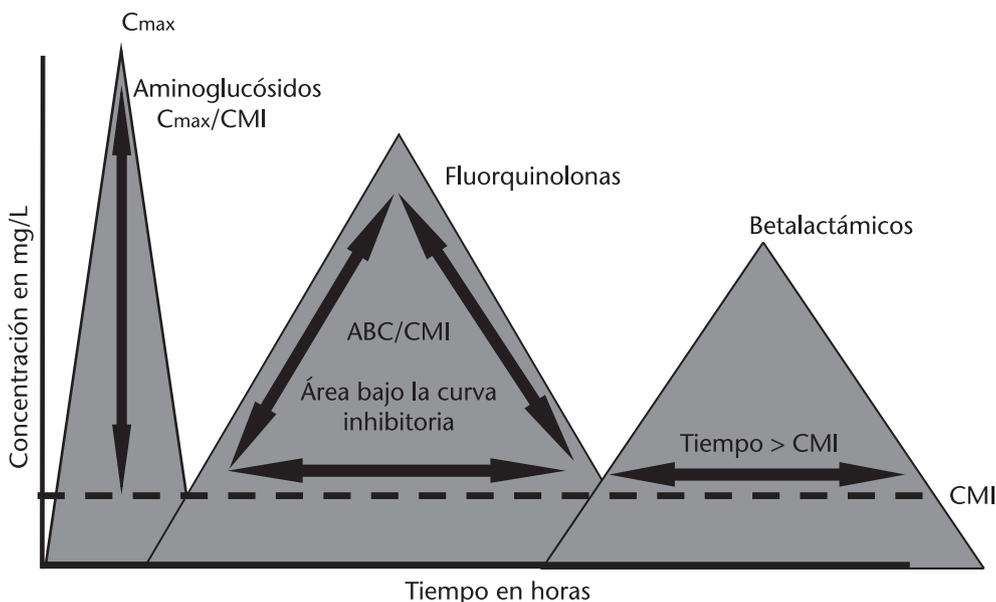
Antibiótico	Patógeno		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Penicilina	2	4-8	8-16
Amoxicilina	2	8	8
Amoxicilina-clavulánico	2	1	0,25
Cefaclor	4-8	4-8	2
Cefpodoxima	2	≤ 0,12	0,5
Cefuroxima	4-8	2	2
Cefotaxima	1	≤ 0,03	0,5
Ceftriaxona	1	≤ 0,03	0,5
Cefditoren	0,5	≤ 0,03	0,25
Azitromicina	≥ 16	2	0,12
Eritromicina	≥ 64	4	0,25
Claritromicina	≥ 256	8	0,12
Telitromicina	0,06	4	4
Levofloxacino	1-2	≤ 0,06	≤ 0,06
Ciprofloxacino	2	≤ 0,06	≤ 0,06
Moxifloxacino	0,12-0,25	≤ 0,06	≤ 0,06

Adaptado de citas 26, 28, 32, 35, 42, 43.

del patógeno o “tiempo sobre la CMI” ($T > CMI$). El $T > CMI$ es también un parámetro indicativo de la actividad de otros antibióticos como eritromicina, claritromicina, clindamicina y linezolid⁹. Es importante recordar que los betalactámicos tienen frecuentemente efecto inóculo (según aumente el número de bacterias en el foco, aumenta la CMI) y no tienen EPA (efecto postantibiótico). Por ello, se deduce que cuando la CMI para un patógeno es mayor, la actividad del betalactámico (aminopenicilinas y cefalosporinas) será menor, al disminuir su $T > CMI$ (Figura 2). De ahí, que una forma que tiene esta familia de anti-

bióticos de “superar esta resistencia” es optimizando la dosificación para lograr un $T > CMI$ mayor. Es preciso que al menos el $T > CMI$ sea del 40-50% del tiempo entre dos dosis del fármaco para que sean eficaces (mayor del 40% para aminopenicilinas y mayor del 50% para cefalosporinas y macrólidos)^{8,9,47}. Este hecho es muy importante para elegir la pauta más adecuada y segura. El ejemplo gráfico de la diferencia de eficacia entre las distintas dosificaciones de amoxicilina-clavulánico lo encontramos en la Figura 3. Estos datos serán determinantes a la hora de plantear las pautas de tratamientos empíricos en la NAC y la AE-POC, de forma que las pautas adecuadas serán las que consigan un $T > CMI$ siempre $> 40\%$ para *S. pneumoniae* y/o *H. influenzae*, y las más recomendables las que consigan el mayor % del intervalo entre dos dosis (Tabla 9). Para conseguir que el $T > CMI$ se sitúe entre 50-100% del intervalo entre dos dosis, siempre que sea posible, sería conveniente: utilizar preferentemente betalactámicos que tengan una vida media larga, ajustar los intervalos entre dosis o administrar cada dosis en perfusión lenta (2-3 horas) o en perfusión continua^{47,48}.

Dentro de este grupo y frente a *S. pneumoniae*, cefditoren es varias veces más activo que amoxicilina-clavulánico, aunque en la práctica los parámetros FC-FD de ambos son superponibles con dosis de 400 mg/12 horas de cefditoren y dosis de 2.000/125 mg/12 horas de la formulación retardada de amoxicilina-clavulánico durante 5 días para una AEPOC y 10 para una NAC^{8,9}.


Figura 1. Clasificación antibióticos según parámetros FC-FD. Adaptada de citas 8, 9.

- Concentración dependientes: área de exposición al antibiótico encima de CMI (ABC/CMI).
- Tiempo dependientes: tiempo por encima de la CMI ($T > CMI$).
- Aminoglucósidos: concentración por encima de la CMI (pico $> CMI$ o C_{max}/CMI).

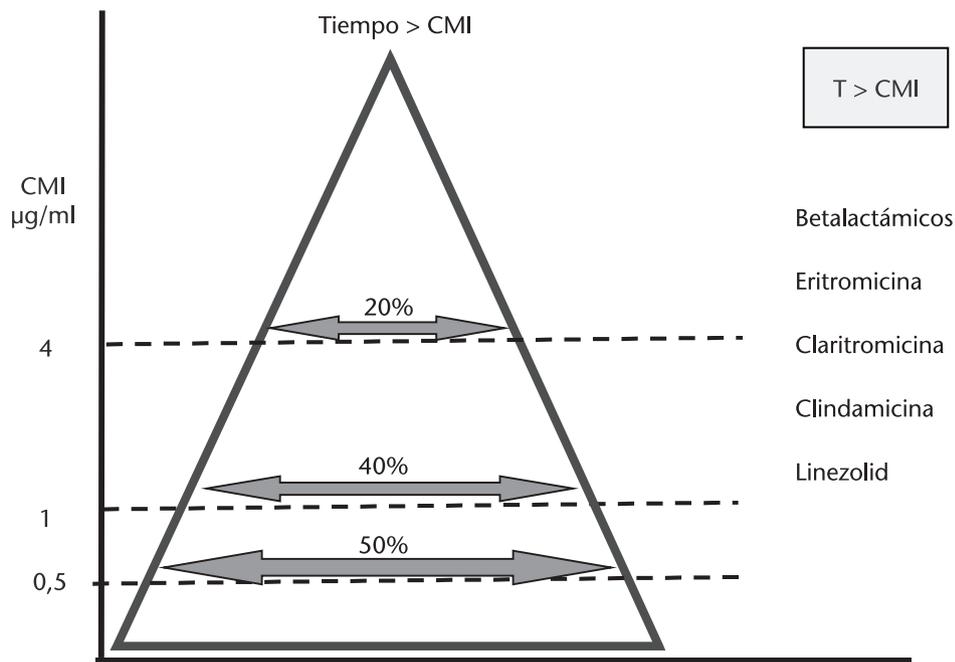


Figura 2. Tiempo sobre la CMI. Adaptada de citas 8, 9. T > CMI al menos el 40-50% del intervalo entre dosis.

Cefditoren tiene hasta 64 veces mejor actividad que cefaclor, 16 que cefixima y 2 veces mayor que cefuroxima frente a *S. pneumoniae*. Así según sus CMI, la actividad *in vitro* previsible de cefditoren es de 94% con dosis de 200 mg/12 horas y de 99,8% a dosis de 400 mg/12 horas, lo que le convierte con esta última pauta en la mejor opción entre las cefalosporinas vía oral^{44,50}.

2.3.2. Antibióticos concentración dependientes: fluoroquinolonas, azitromicina, telitromicina, vancomicina y otros. El parámetro FD de referencia es el

área bajo la curva inhibitoria (ABC/CMI) o área bajo la curva superior a la sensibilidad del germen que se estima para 24 horas (ABC₂₄/CMI). La actividad depende del tiempo de exposición. Estos antibióticos presentan EPA. En este grupo la mayor dosis asegura más rapidez y mayor actividad bactericida^{8,9,47}.

Dentro de este grupo, buscando la opción más adecuada, debemos señalar que moxifloxacino (400 mg/24 horas) es 4-8 veces más activo que levofloxacino frente a *S. pneumoniae*.

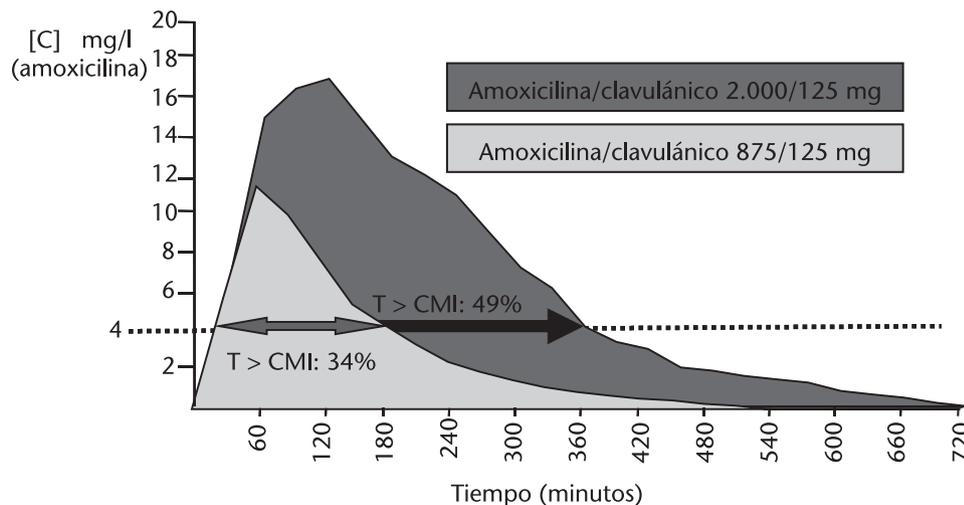


Figura 3. Tiempo sobre CMI de amoxicilina-clavulánico. Adaptado de cita 49. Si CMI = 4 mg/l de amoxicilina para *S. pneumoniae* 40% del intervalo dosificación de 12 h = 4,8 horas.

Tabla 9. Parámetros farmacodinámicos de los antibióticos tiempo dependientes ($T > CMI_{90}$ al menos durante el 40% del intervalo entre dosis)

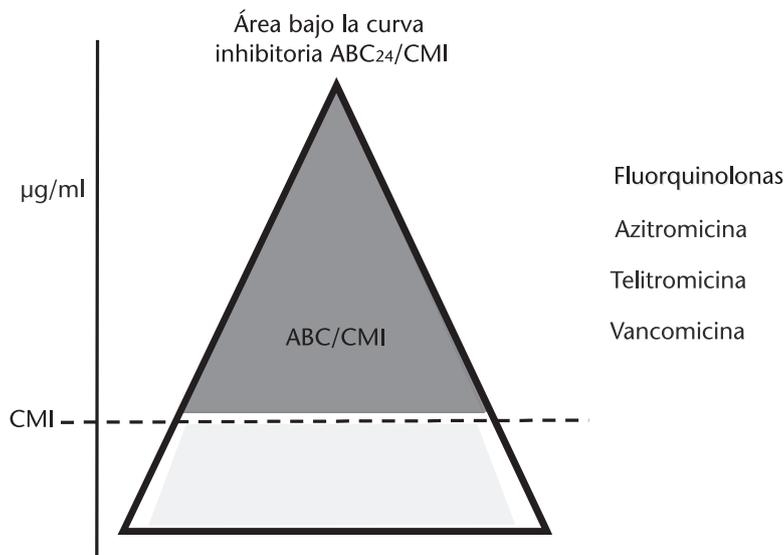
T > CMI ₉₀ menor del 40% del intervalo entre dosis	
Cefuroxima 500 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ : 0% frente a <i>S. pneumoniae</i>
Cefuroxima 500 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ : 30% frente a <i>H. influenzae</i>
Claritromicina 500 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ : 0% para ambos
Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8 horas	T > CMI ₉₀ : 33% frente a ambos
Cefditoren pivoxilo 200 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ : 37% frente a <i>S. pneumoniae</i>
T > CMI ₉₀ mayor del 40% del intervalo entre dosis	
Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 horas	T > CMI ₉₀ de 41% frente a ambos
Amoxicilina-clavulánico 2.000/125 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ de 60% frente a <i>S. pneumoniae</i>
Amoxicilina-clavulánico 2.000/125 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ del 88% frente a <i>H. influenzae</i>
Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ de 51% frente a <i>S. pneumoniae</i>
Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 horas	T > CMI ₉₀ de 90% frente a <i>H. influenzae</i>

Adaptado de citas 8, 9.

Si bien la concentración sérica de levofloxacino (C_{max}) es superior a la de moxifloxacino, para obtener un valor del área bajo la curva similar a la de éste, levofloxacino debería administrarse a dosis de 500 mg/12 horas. Con dosis de 750 mg/24 horas aumentaría el valor del ABC_{24}/CMI para ser más cercano al conseguido con moxifloxacino^{21,28}.

El tiempo de exposición durante las 24 horas del día o área bajo la curva inhibitoria conseguida (ABC_{24}/CMI), es trascendental para estimar la eficacia clínica, ya que, cuanto mayor sea ésta (para *Streptococcus pneumoniae* debe ser siempre ≥ 30 mg/h/l), aumentará el éxito clínico y disminuirá la posibilidad de desarrollo de mutantes y aparición de resistencias, hecho crucial que ocurre con moxifloxacino vía oral (según las CMI su ABC_{24}/CMI se sitúa entre 96-384 mg/h/l), mientras que para levofloxacino, azitromicina o telitromicina (por vía oral) son de 35, 3 y

80 mg/h/l, respectivamente^{8,28,46}. Este hecho le confiere a moxifloxacino, a dosis 400 mg/24 horas, una menor CPM (concentración preventiva de mutantes) de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ frente a una CPM necesaria de 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para levofloxacino a dosis de 500 y 750 mg/24 horas. Por ello moxifloxacino posee una ventana de prevención de mutantes (VPM) más adecuada que la de levofloxacino, aunque son recomendables estudios de vigilancia de las mismas^{28,51,52}. Es importante destacar que para moxifloxacino las CMI_{90} y CMB (concentración mínima bactericida) de los patógenos implicados en las IVRB son muy bajas (0,06-0,5 mg/l), salvo para *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que si se sospecha la implicación de este germen, se debe utilizar ciprofloxacino o levofloxacino, solicitando cultivo previo²⁸. Por todo lo comentado se deduce que la adecuación de la posología es fundamental para conseguir la mejor área bajo la curva inhibitoria,


Figura 4. Área bajo la curva inhibitoria. Adaptado de citas 8, 9. Fluorquinolonas $ABC/CMI \geq 30$ para *S. pneumoniae*.

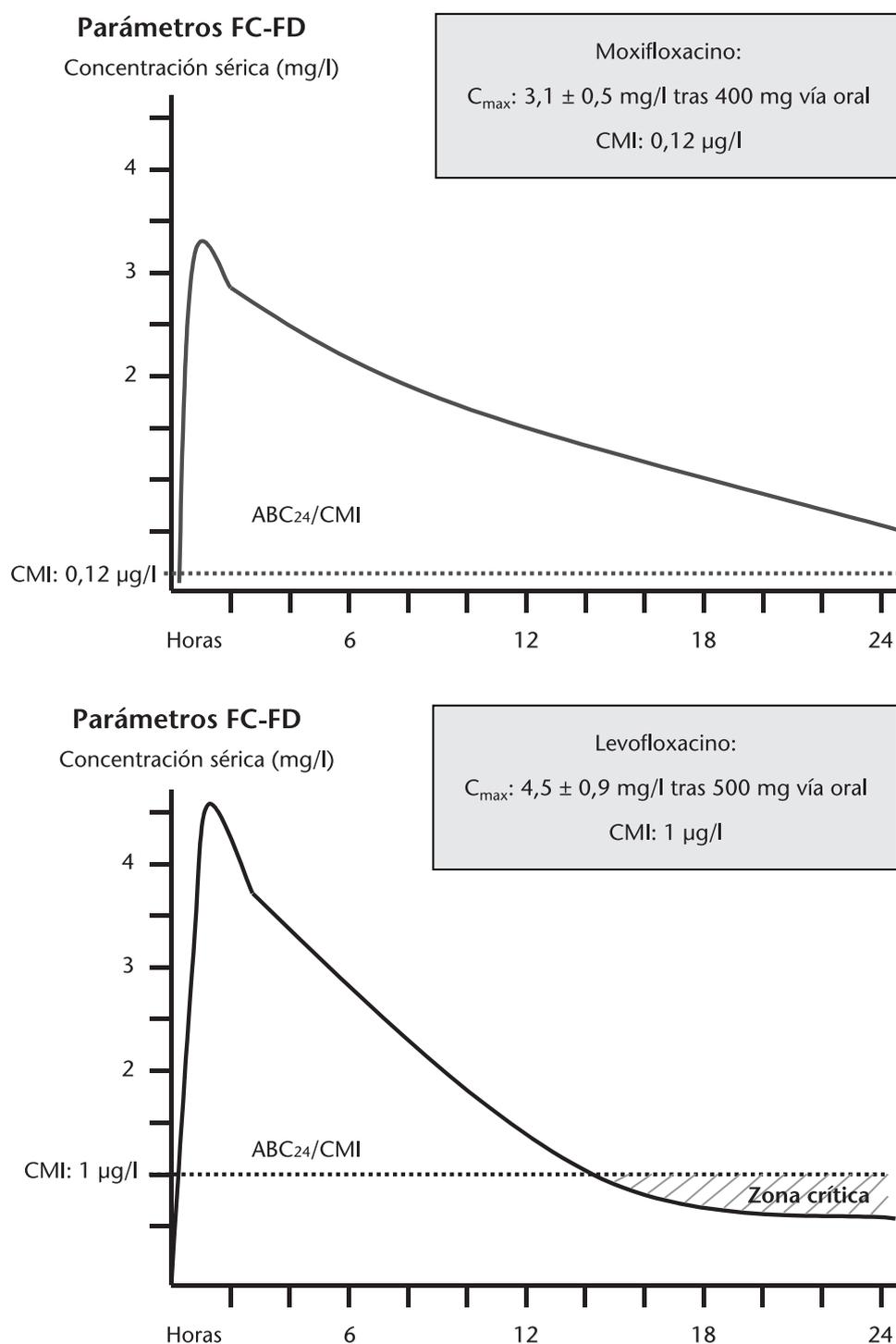


Figura 5. Área bajo la curva inhibitoria de fluoroquinolonas para *S. pneumoniae*. Adaptado de cita 28.

siendo excelente una pauta de 400 mg al día para moxifloxacino y necesaria, para mejorar la eficacia, la administración de 500 mg cada 12 horas para levofloxacino. Esta posología conseguirá reducir los intervalos de tiempo donde la concentración plasmática del fármaco está por debajo de la CMI, y así hará desaparecer la “zona crítica”, donde no hay activi-

dad antibacteriana y existe la posibilidad de originarse resistencias y fracaso terapéutico. Al no disponer en España de la presentación de 750 mg de levofloxacino, 500 mg/12 horas es la fórmula para aumentar significativamente el cociente ABC₂₄/CMI y por tanto la dosis indicada al menos en los tres primeros días cuando esté indicado^{47,51,52} (Figuras 1, 4 y 5).

2.3.3. En el caso de los aminoglucósidos (también dependen de la concentración alcanzada), (Figura 1) el parámetro FD que se asocia a una mayor eficacia es el pico > CMI o pico de concentración sobre la CMI, es decir, que se consiga la mayor concentración posible inhibitoria del fármaco por encima de la sensibilidad del germen (CMI). Para éstos, el objetivo será obtener un pico de concentración 10-15 veces por encima de la CMI^{8,9,47}. La administración de aminoglucósido se realiza una vez al día durante 3-5 días, en función de la gravedad y evolución del paciente.

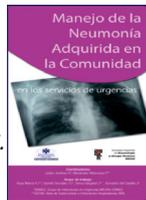
Como cada familia de antimicrobianos tiene distinta actividad sobre los patógenos y cada antibiótico dentro de ellas es distinto, cuando decidimos la pauta empírica en las IVRB, tenemos en cuenta la actividad *in vitro* y las características FC-FD de los antimicrobianos⁵³.

3. Manejo de la neumonía adquirida en la Comunidad en los servicios de urgencias

A. Julián Jiménez, F. J. Candel González, J. González del Castillo

Basado en el documento¹ elaborado por el Grupo de Trabajo SEMES*-SEPAR**:

A. Julián*, R. Menéndez**, F. J. Aspa**, F. J. Candel*, J. Dorca**, J. González del Castillo*.



3.1. Introducción y conceptos

Las neumonías son las infecciones más graves del parénquima pulmonar y representan la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en nuestro entorno, ocupando el sexto lugar de las causas de muerte en general²³. En España la incidencia de NAC está en torno a los 2-11 casos por 1.000 habitantes al año (2 casos/1.000 hab/año, aumentando a 5-15/1.000 hab/año en épocas de epidemia vírica y de invierno). Además, es superior en: los menores de 5 años, mayores de 65 años (incluso 25-35/1.000 hab/año), enfermos crónicos o con enfermedades debilitantes, fumadores y alcohólicos^{16,24}. Por ello, según las características de la población atendida y la época del año, pueden existir variaciones significativas en su incidencia. La NAC junto con las infecciones de origen abdominal y urológicas, son las causas más frecuentes de sepsis, sepsis grave y *shock* séptico diagnosticadas en los SSUHH. Se le atribuye una mortalidad global del 10-14% según la edad y factores de riesgo asociados; menor del 1-2% en jóvenes sin comorbilidad, 14% en hospitalizados y alrededor del 25-50% en los ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{16,24}. Una realidad llamativa es que sobre el 75-80% de todas las NAC son atendidas en los SSUHH como demuestran estudios locales

e internacionales^{54,55}. De éstas requerirán ingreso hospitalario, incluyendo las áreas de observación, el 30-40% (con rangos muy variables, 22-61%, según centros, época del año y características de los pacientes), y de ellos el 9% será en la UCI (8-14%). Por tanto, se puede decir que el 50-80% de las NAC serán tratadas ambulatoriamente tras ser valoradas en los SSUHH. Estos datos confirman la trascendencia del manejo de la NAC en los SSUHH y su papel esencial al elegir las pautas de tratamiento empírico o dirigido^{5,24,56}. En la actualidad no se confiere tanto valor a la diferenciación clásica entre "NAC típica y atípica", pero sí se mantiene el término de "gérmenes atípicos" para denominar a los intracelulares y "típicos" a las bacterias que originan NAC piógena.

Aunque no son específicos de la NAC neumocócica, cuando se presentan dos o más de los siguientes criterios aumentan las probabilidades de que el germen causal sea *S. pneumoniae*: fiebre de comienzo súbito y escalofríos, dolor pleurítico, expectoración purulenta o herrumbrosa, herpes labial, auscultación de soplo tubárico, imagen de condensación lobar con broncograma aéreo en la radiografía de tórax, leucocitosis (> 10.000 leucocitos/mm³) o leucopenia (< 4.000 leucocitos/mm³)^{16,29}.

Definimos a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como la lesión inflamatoria del parénquima pulmonar que aparece como respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal que se produce en aquellas personas inmunocompetentes y que no han estado ingresadas en ninguna institución. En la práctica clínica se asume cuando existe "una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica"¹.

3.2. Criterios de evaluación hospitalaria de la NAC

La Tabla 10 recoge algunos de los criterios de derivación al hospital y probable ingreso en él.

Tabla 10. Criterios de derivación al hospital y probable ingreso en la NAC

<ul style="list-style-type: none"> - Descompensación de enfermedad de base. - Inmunosupresión. - Sospecha de NAC por aspiración. - Signos clínicos de NAC grave. - Intolerancia oral. - Situaciones o problemas para cumplimentar el tratamiento domiciliario. - Complicaciones radiológicas. - Valoración de escalas pronósticas: cuando PSI ≥ III; CRB-65 ≥ 1; CURB-65 ≥ 2. - Valoración individual de alto riesgo de morbi-mortalidad.
--

NAC: neumonía adquirida en la comunidad. Adaptado de citas 16, 24, 56.

3.3. Pasos en el Servicio de Urgencias a seguir ante la sospecha o confirmación de una NAC¹

1. Sospecha tras la anamnesis y exploración física.
2. Valoración hemodinámica y respiratoria: T.A (tensión arterial), FC (frecuencia cardiaca), FR (frecuencia respiratoria), T^a (temperatura) y Saturación de oxígeno (Sat O₂) por pulsioximetría.
3. Confirmación diagnóstica y estudios complementarios.
4. Valoración pronóstica y decisión del destino del paciente (alta o ingreso en observación, planta o UCI).
5. Elección y administración del tratamiento adecuado.

3.4. Estudios complementarios en el servicio de urgencias

Las exploraciones diagnósticas que deben practicarse a un paciente con sospecha o confirmación de NAC dependen en gran medida de la gravedad estimada, y por tanto, de si el manejo va a ser ambulatorio u hospitalario. Asimismo podrán variar de acuerdo a la dificultad en orientar cada caso, la presencia o ausencia de complicaciones, la existencia de circunstancias individuales y las características clínico-epidemiológicas. Se debe apelar también al juicio del MU para tomar la decisión de cuáles realizar. "Se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más grave es la neumonía"^{16,55,56}. Con objeto de unificar el manejo de la NAC en los SSUUHH se recomienda, siempre que exista disponibilidad, solicitar y valorar¹:

- A todos los enfermos, radiografía de tórax PA y lateral, hemograma y bioquímica básica (que incluya GOT, GPT) y gasometría arterial (si Sat O₂ ≤ 93% o la FR > 20 rpm).
- A todos los que ingresen, además de los estudios anteriores cultivo de esputo, dos hemocultivos y antígenos en orina para neumococo y *Legionella spp.*
- Si cumple criterios de sepsis (Tabla 11), además PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina) y estudio de coagulación.
- Si existe derrame pleural significativo, se hará toracocentesis solicitando pH, bioquímica, células, gram, cultivo, antígeno de neumococo y ADA (adenosindesaminasa).
- Los hemocultivos extraídos en urgencias serán muy importantes para la evolución del paciente, especialmente en los pacientes que cumplen criterios de sepsis, al confirmar la existencia de bacteriemia y ofrecernos las sensibilidades del patógeno aislado.

Tabla 11. Definiciones de sepsis, sepsis grave y shock séptico

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): respuesta producida ante una variedad de agresiones clínicas graves. Deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre con T^a > 38°C o hipotermia con T^a < 36°C (temperatura central). • Frecuencia cardiaca > 90 lpm. • Frecuencia respiratoria > 20 rpm y/o una PaCO₂ < 32 mmHg. • Recuento leucocitos > 12.000/mm³ o < 4.000/mm³, o presencia de > 10% cayados.
- Sepsis (SRIS + NAC): existencia de un SRIS desencadenado como respuesta ante una infección (documentada clínica y/o microbiológicamente).
- Sepsis grave: situación sepsis asociada a disfunción de órganos, hipotensión o hipoperfusión que se traduce en la aparición de acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental entre otras.
- Hipotensión inducida por sepsis: presión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de ≥ 40 mmHg respecto a sus valores basales sin otras causas de hipotensión.
- Shock séptico: hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reposición adecuada de líquidos (al menos 500-1.000 ml suero salino 0,9%) y que se presenta con hipoperfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia) y/o disfunción de órganos.

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; T^a: temperatura; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; PaCO₂: presión arterial parcial de CO₂. Adaptada de cita 57.

- Individualmente y según disponibilidad valorar: PCR, PCT, así como antígeno de neumococo y *Legionella spp.* en orina, serologías y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen (Tabla 12).

3.5. Valoración pronóstica y de gravedad del paciente con NAC

Una vez establecido el diagnóstico de NAC debe realizarse una valoración pronóstica que incluya si el paciente ha de ser hospitalizado o no (y en dónde), y la decisión de administrar cuanto antes un tratamiento antibiótico empírico, orientado en lo posible al agente causal más probable o dirigido si se confirma el germen causal en el SUH. Para ello debemos considerar los factores pronósticos relacionados con la morbi-mortalidad en la NAC, que serán:

- Dependientes del paciente: edad, enfermedades asociadas y datos epidemiológicos.
- Dependientes del proceso: hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos.

Las "escalas pronósticas y de gravedad" tienen la función de estimar la probabilidad de muerte en los pacientes con NAC, de forma que se identifiquen los pacientes con bajo riesgo de muerte, que podrán tratarse ambulatoriamente y reconocer a los pacientes con alto riesgo que deberán ingresar. Entre ellas las más utilizadas y probablemente más universales son:

- *Pneumonia Severity Index* (PSI) o índice de severidad de la neumonía elaborada por Fine et al⁶³ que combina 20 variables demográficas,

Tabla 12. Estudios complementarios habituales en el abordaje inicial en Urgencias

<p>– Marcadores de respuesta inflamatoria como la Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT). La PCT sérica es un marcador de infección bacteriana más específico que la PCR. Los títulos de PCT aumentan a las 4 horas de una infección y no en la inflamación. Así puede ser útil para el diagnóstico de infección bacteriana en la NAC. Además en las NAC causadas por agentes extracelulares o típicos alcanzan niveles mayores que en las originadas por patógenos intracelulares. Valores muy altos nos sugieren sepsis y bacteriemia. Cuando la PCR es > 60 mg/L obliga a descartar sepsis. Por otro lado, si la PCT es > 2 ng/ml obliga a descartar sepsis, si es > 5 ng/ml indica que la probabilidad de sepsis y/o shock séptico es > 94% y se asocia, sobre todo si es > 10 ng/ml, con una mayor tasa de bacteriemia y mortalidad, lo que cambia el pronóstico, manejo y elección del tratamiento y predicen una mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Si la PCR es > 90 mg/L y la PCT es > 2 ng/ml obligan a considerar sepsis con una probabilidad superior al 90% e indicarán la necesidad de ingreso (al menos en una sala de observación).</p>
<p>– Hemocultivos: 2 muestras en los pacientes que vayan a ingresar y siempre antes del inicio del tratamiento antibiótico; resultan útiles para ajustar el tratamiento e identificar a un subgrupo de pacientes de alto riesgo, ya que la bacteriemia se asocia con una mayor mortalidad.</p>
<p>– Análisis del esputo (tinción de Gram y cultivo): en casos seleccionados puede resultar útil (la presencia de abundantes diplococos grampositivos como especie predominante es diagnóstica de neumonía neumocócica). La mayor rentabilidad se obtiene cuando la muestra es de buena calidad (grados IV y V de Murray, con < de 10 células escamosas y > 25 PMN/campo a 100 aumentos). En pacientes graves o con sospecha de microorganismos no habituales es conveniente su realización.</p>
<p>– Antígeno de neumococo en orina es un método rápido y puede ser útil sobre todo en casos graves. Su sensibilidad en orina directa está en torno al 66% y del 75-85% cuando existe bacteriemia, mientras que la especificidad es > 95%. El resultado se puede obtener en poco tiempo (15 minutos) y cuando se hace en orina concentrada la sensibilidad es mayor pero es más cara y tarda 1-3 horas. Algunas limitaciones incluyen la posibilidad de falsos positivos en casos de colonización por neumococo o infecciones por <i>Streptococcus spp.</i></p>
<p>– Antígeno de Legionella en orina debe solicitarse sobre todo en casos graves y epidemiológicamente posibles; normalmente tras comprobar la negatividad del antígeno de neumococo. El resultado es menos rápido dado que la orina se debe concentrar y aplicarse tratamiento térmico para que la sensibilidad sea adecuada; debe tenerse en cuenta que sólo detecta serogrupos del tipo 1 (responsable de >90% de casos en humanos).</p>
<p>– Debemos tener en cuenta que la positividad de la antigenuria puede durar semanas o meses tras una neumonía (por lo que habrá que valorar esta cuestión si surge un nuevo episodio en un paciente previamente diagnosticado de NAC por <i>S. pneumoniae</i> o <i>Legionella</i> serotipo 1).</p>

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PMN: células polimorfo nucleares. Adaptado de citas 56, 58-62.

clínicas y analíticas para predecir la mortalidad a los 30 días, de forma que asigna puntos según éstas y así estratifica los pacientes en cinco grupos, las “clases de riesgo de Fine” (Las clases I-II recibirán tratamiento ambulatorio, la clase II puede tener una vigilancia breve \leq 24 horas en el SUH con reevaluación), la clase III precisará una vigilancia en observación durante 24-48 horas con reevaluación para ingreso o alta, las clases IV-V precisarán ingreso hospitalario (valorando la

necesidad de UCI o no) (Figura 6). Es importante señalar sus limitaciones: Confiere mucho peso en la puntuación a la edad para los mayores de 65 años y puede infravalorar la gravedad en sujetos jóvenes (p. ej: si presentan insuficiencia respiratoria grave). De las 20 variables para su cálculo, algunas de ellas son obtenidas de análisis disponibles sólo en hospitales. No tiene en cuenta factores sociales o circunstancias personales de los pacientes que pueden ser importantes a la hora de decidir el ingreso en el hospital, sobre todo en pacientes con clases I-III. (En éstas, los pacientes que ingresan lo hacen por necesidades sociales el 43%, por intolerancia oral el 18%, por fracaso terapéutico previo el 14% y por cumplir criterios de sepsis el 9%)^{64,65}.

– La *British Thoracic Society* (BTS) confeccionó con cuatro variables y la edad la escala CURB-65 (acrónimo de confusión, urea > 44 mg/dl, frecuencia respiratoria \geq 30 rpm, tensión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica \leq 60 mmHg y edad \geq 65 años)⁶⁶. La valoración de la “confusión” se puede realizar con un cuestionario de diez preguntas o de forma sencilla valorando la aparición de desorientación en tiempo, espacio o persona. El cálculo se hace sumando 1 punto por cada variable presente con un rango entre 0-5 puntos (Tabla 13).

En general se considera que la escala PSI de Fine et al, es más útil para detectar pacientes de bajo riesgo de mortalidad (y así decidir tratamiento domiciliario) y la de CURB-65 los de riesgo más elevado (y así decidir su ingreso hospitalario)^{56,67}. Además, debe hacerse una valoración individual en cada caso por el MU, y es por ello por lo que la mayoría de las guías recomiendan seguir 3 pasos para decidir el ingreso o el tratamiento domiciliario de la NAC: 1. Valorar posibles condicionantes que dificulten o comprometan la asistencia domiciliaria (problemas sociales o psiquiátricos que hagan sospechar mala cumplimentación del tratamiento o intolerancia al tratamiento oral o la insuficiencia respiratoria). 2. Una vez descartado lo anterior valorar riesgo en las escalas pronósticas PSI o CURB-65. 3. Por último se debe aplicar una juiciosa valoración clínica con todos los elementos disponibles incluyendo las características y posibilidades de cada hospital (existencia o no de observación, UCE, consultas, hospital de día, etc.), optando en casos dudosos por la decisión más segura para el paciente^{16,29,68}.

Los casos de pacientes con NAC que cumplan criterios de sepsis (Tabla 11) deberían, al menos, permanecer en observación para ver su evolución inmediata.

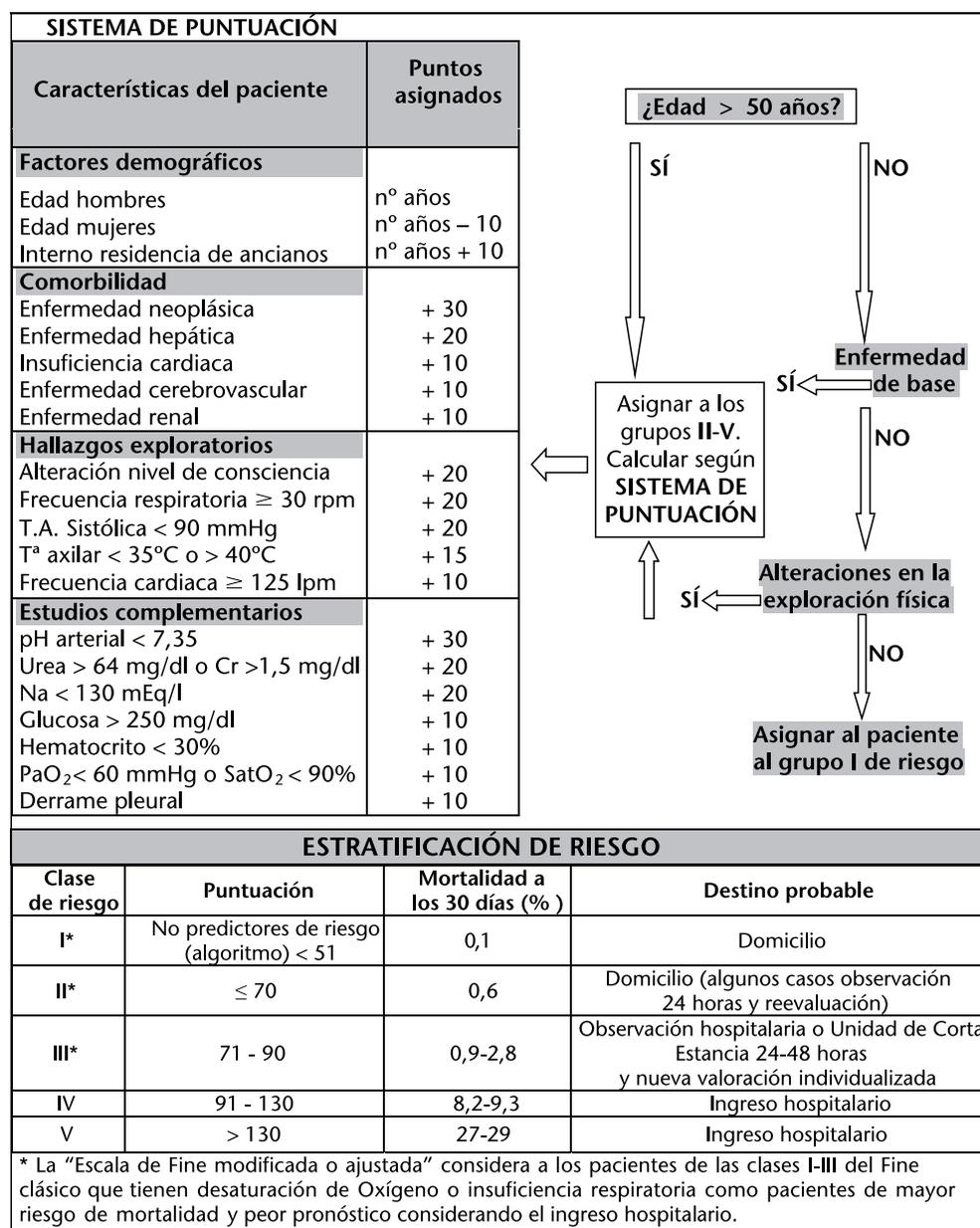


Figura 6. *Pneumonia Severity Index* (PSI) o índice de severidad de la neumonía- Escala de Fine. Adaptado de citas 24, 63.

Pero estas dos escalas no son las más indicadas para establecer los criterios de gravedad e indicación de ingreso en UCI. Aunque éste, se puede indicar con una puntuación mayor de 3 en la escala CURB-65, para ello recomendamos los criterios ATS/IDSA (*American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007 de ingreso del paciente en UCI en la NAC grave²⁹ (Tabla 14). Además, la existencia de valores de lactato > 3 mmol/l o 24 mg/dl nos obligaría en un paciente con NAC a presumir una hipoperfusión tisular y la condición de sepsis grave o *shock* séptico que podemos interpretar como otro criterio de gravedad⁶⁹.

3.6. Destino del paciente y recomendaciones terapéuticas según clasificación del PSI'

Independientemente de la pauta y antimicrobiano indicados, la primera dosis de antibiótico deberá administrarse siempre en las primeras 4 horas de permanencia del paciente en el SUH, lo que disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad tanto en pacientes leves como en los que se presentan con sepsis grave o con *shock* séptico^{16,29,30}.

La Tabla 15 muestra las recomendaciones de tratamiento empírico vía oral (v.o.) o intravenoso (v.i.v) según grupo del PSI. Esta tabla será aplicable para la mayoría de los casos de NAC que atendamos en los SSUJHH¹.

Tabla 13. Escala CURB-65

C	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona*.	
U	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,4 mg/dl).	
R	Frecuencia Respiratoria \geq 30 rpm.	
B	TA Sistólica < 90 mmHg o TA Diastólica \leq 60 mmHg.	
65	Edad \geq 65 años.	
Puntuación	Estratificación	Mortalidad
0	Posible tratamiento ambulatorio	0,7%
1	Posible tratamiento ambulatorio	2,1%
2	Ingreso hospitalario (observación-UCI-planta)	9,2%
3	Ingreso hospitalario en planta	14,5%
4-5	Ingreso hospitalario (considerar UCI)	> 40%

*En el Cuestionario, preguntar por: 1. Edad, 2. Tiempo (hora aproximada), 3. Dirección (repetir al final del test), 4. Año, 5. Nombre del centro donde se atiende al paciente, 6. Reconocer a dos personas (médico, enfermera), 7. Día del cumpleaños, 8. Año de inicio de la guerra civil, 9. Nombre del Rey o Presidente del gobierno, 10. Contar desde 20 a 1. (Por cada respuesta correcta se le da un punto. Si menos de 6 puntos se determina que padece "confusión"). Adaptado de cita 66.

Existen otras situaciones donde recomendamos:

– Si el paciente ingresa en UCI se recomienda tratamiento durante 14 días con: ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) o cefotaxima v.i.v. (2 g/8 h) + levofloxacin v.i.v. (500 mg/12 h) o azitromicina (7 días) v.i.v. (500 mg/24 h)¹.

– Si la antigenuria es positiva frente a *Legionella spp.* se recomienda tratamiento, según evolución clínica y características del paciente, entre 10-14 días con: moxifloxacino v.o. (400 mg/24 h) o levofloxacino v.o. o v.i.v. (500 mg/12 h) o azitromicina (7 días) v.o. o v.i.v. (500 mg/24 h)¹.

Las pautas recomendadas en monoterapia (fluoroquinolonas) en la Tabla 15 son adecuadas para una cobertura eficaz en caso de sospecha de NAC por *Streptococcus pneumoniae* y para la NAC de etiología indeterminada en los grupos I-III. Con las ventajas de una mayor actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* y sus características FC-FD, moxifloxacino se sitúa en los pacientes con tratamiento vía oral como la opción más adecuada^{29,70,71}. Cuando la antigenuria es positiva para neumococo y existe sospecha de bacteriemia la opción más recomendable sería combinar un betalactámico y un

Tabla 14. Criterios ATS/IDSA 2007

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	TAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia) Afectación multilobar (\geq 2 lóbulos)
Shock séptico	Frecuencia respiratoria \geq 30 rpm Confusión/desorientación Urea \geq 45 mg/dl PaO ₂ /FiO ₂ \leq 250 Leucopenia < 4.000/mm ³ Trombocitopenia < 100.000/mm ³ Hipotermia (T ^o < 36°C)

Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores para indicar su ingreso en UCI. ATS/IDSA (American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America). Referencia 29.

Tabla 15. Recomendaciones de tratamiento empírico según grupo del PSI (Referencia 1)

Grupos I y II. Tratamiento en Domicilio
Se recomienda tratamiento ambulatorio 7-10 días con una de estas pautas: – Monoterapia: moxifloxacino v.o. (400 mg/24 h) o levofloxacino v.o. (500 mg/12 h*) o – Terapia combinada: amoxicilina** v.o. (1 g/8 h) + azitromicina v.o. (500 mg/24 h por 5 días).
Grupo III. Observación o U.C.E
Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con una de estas pautas: – Monoterapia: moxifloxacino v.o. (400 mg/24 h) o levofloxacino v.o. o v.i.v. (500 mg/12 h*) o – Terapia combinada: ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) o amoxicilina-clavulánico v.i.v. (1 g/8 h) + azitromicina v.o. o v.i.v. (500 mg/24 h 7 días).
Grupos IV y V. Planta de hospitalización
Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con una de estas pautas: – Monoterapia: levofloxacino v.i.v. (500 mg/12 h*) o – Terapia combinada: ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) o amoxicilina-clavulánico v.i.v. (1 g/8 h) + azitromicina v.i.v. (500 mg/24 h 7 días).

v.o.: vía oral; g: gramo; mg: miligramo; v.i.v.: vía intravenosa; h: horas; U.C.E: unidad de corta estancia. *Se aconseja 500 mg cada 12 horas al menos las primeras 24-72 horas. **Amoxicilina puede sustituirse en la asociación con el macrólido por amoxicilina-clavulánico de acción prolongada v.o. (2.000/125 mg/12 h) o cefditoren pivoxilo v.o. 400 mg/12 horas.

macrólido (y entre ellos azitromicina) vía endovenosa en los pacientes que ingresan en planta con datos clínicos de gravedad, ya que esta opción reduce la morbi-mortalidad del proceso⁷²⁻⁷⁵.

La decisión de la pauta antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe tener en cuenta los antimicrobianos administrados en los tres meses previos al paciente para seleccionar una clase de antimicrobianos diferente^{29,56}.

En ocasiones, cuando el paciente permanece en el hospital, aplicamos la terapia secuencial en función de los criterios de estabilidad clínica de Halm et al⁷⁶ (Tabla 16).

En la Tabla 17 se muestran las recomendaciones de tratamiento para la NAC en ciertas situaciones especiales.

Para finalizar, debemos tener en cuenta otras medidas terapéuticas necesarias que han de acompañar al correcto tratamiento antimicrobiano: el cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca,

Tabla 16. Criterios de estabilidad clínica para terapia secuencial

– Frecuencia cardíaca < 100 lpm
– Frecuencia respiratoria < 24 rpm
– Temperatura axilar < 37,2°C
– Tensión arterial sistólica > 90 mmHg
– Saturación O ₂ > 90%
– Buen nivel de conciencia
– Tolerancia a la vía oral

lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto. Referencia 76.

Tabla 17. Tratamiento en situaciones especiales

<p>Sospecha de infección por anaerobios o neumonía aspirativa o absceso de pulmón único: Situaciones: boca séptica, aspiración, enfermedad neurológica, etilismo, disminución del nivel de consciencia, radiológicamente neumonía necrotizante o absceso de pulmón. Siempre ingreso hospitalario y se recomienda tratamiento al menos 14 días con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulánico v.i.v. (2 g/8 h) o - Ertapenem v.i.v. (1 g/24 h) o - Clindamicina v.i.v. (600 mg/6-8 h) + ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) <p>Sospecha de infección por Pseudomonas spp: Situaciones posibles de sospecha:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPOC con FEV₁ < 50% y más de 4 ciclos de antibióticos en un año o tratamiento con antibióticos de amplio espectro por más de 7 días en el último mes. - Pacientes con SIDA con < 50 CD4, trasplantados, neutropenia, fibrosis quística, bronquiectasias. <p>Siempre ingreso hospitalario y se recomienda inicialmente tratamiento combinando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefepime v.i.v. (2 g/12 h) o imipenem v.i.v. (1 g/8 h) o meropenem v.i.v. (1 g/8 h) o piperacilina-tazobactam v.i.v. (4-0,5 g/6-8 h) <li style="text-align: center;">+ - Ciprofloxacino v.i.v. (400 mg/8-12 h) o levofloxacino v.i.v. (500 mg/12 h) o un aminoglucósido (tobramicina 5 mg/kg/día o amikacina 15-20 mg/kg/día durante los primeros 3-5 días)
--

v.i.v.: vía intravenosa; h: hora/s; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Adaptado de Referencia 1.

etc.), oxigenoterapia adecuada, balance cuidadoso de líquidos, corrección de las alteraciones electrolíticas, prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular y en los pacientes con EPOC y NAC grave considerar inicialmente la ventilación mecánica no invasiva antes de plantearse la intubación y ventilación mecánica invasiva⁵⁵.

4. Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en urgencias

A. Julián Jiménez, P. Piñera Salmerón, Manuel S. Moya Mir y M. Martínez Ortiz de Zarate

Basado en el documento² elaborado por el Grupo Infecciones en Urgencias de SEMES (INFURG-SEMES) como una adaptación al Servicio de Urgencias del tercer documento de consenso sobre el uso antimicrobiano en la agudización de la EPOC³.



4.1. Introducción y conceptos

Los episodios de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC) pueden suponer para los SSUHH del 1-5% de todas las demandas de asistencia, en función del tipo de hospital y los meses del año. Como el 75% de ellas tienen un origen infeccioso, sobre todo en invierno y épocas de epidemia vírica, pueden llegar a representar el 10-30% de las in-

fecciones atendidas en los SSUHH. Aproximadamente el 30-45% de las AEPOC requerirán ingreso en el hospital, y cada vez con más frecuencia lo hacen en las áreas de observación o unidades de corta estancia (UCE), actualmente 5-10% de los pacientes con AEPOC^{3,12-14}. Conocemos que sólo en el 75% de las ocasiones en la AEPOC la etiología es infecciosa, y en éstas las bacterias están implicadas aproximadamente en el 70%. Sin embargo, en más del 90% de las AEPOC en los SSUHH se prescribe un tratamiento antimicrobiano y en menos del 5% se investiga su origen microbiológico (esputo)^{13,14}. Surgen así algunas preguntas: ¿Hacemos un uso racional de los antibióticos en estos pacientes?, ¿indicamos correctamente las pautas de tratamiento antibiótico?, ¿por qué debemos estratificar el riesgo de fracaso terapéutico para elegir el más adecuado?, ¿cuáles son éstos? En la actualidad moxifloxacino, levofloxacino, amoxicilina-clavulánico y cefditoren poseen el espectro y características FC-FD más adecuadas para el tratamiento de la AEPOC infecciosa bacteriana (salvo las causadas por *P. aeruginosa*). La elección de cada uno de ellos se hará según el grupo de riesgo del paciente y sus características clínico-epidemiológicas como veremos posteriormente^{3,17,77,78}.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible y se establece cuando el cociente FEV₁/FVC es $\leq 70\%$ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada)³.

Agudización de la EPOC (AEPOC): evento en el desarrollo natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o expectoración (volumen y purulencia del esputo) basales del paciente, más allá de la variabilidad diaria, de comienzo agudo y suficiente como para justificar un cambio de tratamiento^{2,3}.

4.2. Clasificación de la gravedad de la EPOC

El valor FEV₁ es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (Tabla 18). Para el manejo antimicrobiano del paciente lo más importante será identificar la EPOC del paciente como leve o moderada (FEV₁ > 50%) o grave-muy grave (FEV₁ $\leq 50\%$)^{3,79}. Si no disponemos de estos datos espirométricos en Urgencias, podemos usar el grado de disnea cuando el paciente se encuentra en situación basal según la escala que utilizamos con más frecuencia (Tabla 19).

Tabla 18. Clasificación de la gravedad de la EPOC según GOLD

Viene dada por el grado de alteración funcional del paciente en fase estable, el valor del FEV₁, expresado como porcentaje respecto al valor de referencia.

- EPOC leve: FEV₁ superior al 80% del valor de referencia.
- EPOC moderada: FEV₁ entre el 50 y el 80%.
- EPOC grave: FEV₁ entre el 30 y el 50%.
- EPOC muy grave: FEV₁ inferior al 30%.

Corresponden a la medición del FEV₁ tras la prueba broncodilatadora y siempre en presencia de obstrucción bronquial definida por un cociente FEV₁/FVC < 70%.

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. Adaptado de referencia 79.

4.3. Criterios de evaluación hospitalaria en la AEPOC

La decisión de asistencia hospitalaria en el paciente con AEPOC siempre debe ser individualizada, en la Tabla 20 se recogen las situaciones donde se debe remitir al paciente.

4.4. Manifestaciones clínicas de la AEPOC

El paciente suele referir un aumento de su disnea habitual, tos y expectoración con incremento del volumen y purulencia del esputo (coloración amarillenta o verdosa). Si la disnea es súbita o si hay dolor torácico, hay que pensar en la posibilidad de que alguna causa no infecciosa como el neumotórax, el tromboembolismo pulmonar o la patología cardíaca, pueda ser la responsable. Los pacientes pueden referir sibilancias, que son más manifiestas cuando existe un componente reversible de la obstrucción bronquial. En ocasiones podemos encontrar esputos hemoptoicos. En los estadios avanzados de la enfermedad puede haber anorexia y pérdida de peso, síntomas indicativos de mal pronóstico. Además, en el anciano hay que considerar la dificultad para expectorar, reconocer la purulencia del esputo y la posible sintomatología inespecífica en la AEPOC con/sin fiebre⁸². En la Tabla 21 se detallan algunos datos clínicos que sugieren gravedad.

Tabla 19. Clasificación funcional del paciente teniendo en cuenta su disnea basal (BMRC)

0: Ausencia de sensación disneica, excepto al realizar ejercicio intenso.

1: Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada.

2: Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar en llano al propio paso.

3: Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o en pocos minutos al andar en llano.

4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse.

BMRC: *British Medical Research Council*. Adaptado de referencia 80.

4.5. Estudios complementarios en el Servicio de Urgencias

Si asumimos que los pacientes con AEPOC que son valorados en los SSUUHH se corresponden con la gravedad y características enumeradas en la Tabla 20, será recomendable solicitar:

A todos los enfermos

- Radiografía de tórax PA y lateral, ECG, hemograma, bioquímica básica y gasometría arterial (debemos conocer además de Sat O₂ y/o PaO₂, el pH y PaCO₂)².

Individualmente valorar

- Estudio de coagulación.
- A los que no necesitan ingreso no solicitar pruebas a microbiología.

- Entre todos los que ingresen, además de los estudios anteriores seleccionar aquéllos que pueden tener riesgo de infección por microorganismos poco habituales o resistentes a los antibióticos, especialmente *P. aeruginosa* (Tabla 2). En estos pacientes es aconsejable obtener una muestra de secreciones respiratorias para su estudio microbiológico. En ellos se solicitará cultivo y gram de esputo².

- Si ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica: es recomendable cultivo y gram en esputo o de muestra de aspirado traqueal o cepillo bronquial.

- Si mala evolución tras tratamiento empírico (persistencia de síntomas tras tres días): gram y cultivo de esputo³.

- Si cumple criterios de sepsis además: solicitar estudio de coagulación y hemocultivos.

- Si están disponibles PCR y PCT^{2,58,61,83}.

- Sólo individualmente valorar: serologías y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen.

Tabla 20. Criterios de evaluación hospitalaria en la AEPOC

- 1) EPOC grave- muy grave.
- 2) Cualquier gravedad de la EPOC con:
 - Comorbilidad asociada grave.
 - Insuficiencia respiratoria: PaO₂ < 60 mmHg.
 - Taquipnea (> 25-30 respiraciones por minuto).
 - Uso de músculos accesorios.
 - Cor pulmonale descompensado.
 - Cianosis.
 - Signos clínicos de encefalopatía hipercápica o hipercapnia aguda.
 - Disminución del nivel de consciencia o confusión.
 - Fiebre > 38,5°C.
 - Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio.
 - Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización.
 - Necesidad de descartar otras enfermedades: neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca izquierda, TEP, neoplasia broncopulmonar, estenosis de la vía aérea, etc.

AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptado de referencias 3, 81.

Tabla 21. Criterios clínicos de gravedad en la AEPOC

- Cianosis intensa.
- Obnubilación u otros síntomas neurológicos (alteración nivel consciencia).
- Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones por minuto.
- Frecuencia cardíaca > 110 latidos por minuto.
- Respiración paradójica.
- Uso de la musculatura accesoria.
- Fracaso muscular ventilatorio.
- Presencia de arritmia y/o edemas.

Adaptada de referencia 3.

– Si derrame pleural, toracocentesis solicitan-do: ADA, pH, bioquímica, gram, cultivo y antígeno de neumococo^{2,3}.

Otros estudios se realizarán para descartar otros procesos: TAC (TEP, derrames), ecocardiograma (ICC, taponamiento cardíaco), laringoscopia (disnea inspiratoria y estridor)⁸⁴.

4.6. Indicación de uso de antimicrobianos en la AEPOC

Clásicamente se utilizan los criterios de Anthonisen⁸⁵ para clasificar los tipos de AEPOC y así indicar la administración de antibióticos, aunque hay que tener en cuenta la dificultad para expectorar o simplemente la falta de apreciación de la purulencia del esputo por parte del paciente (frecuentes en los pacientes ancianos), al valorar la necesidad de tratamiento antibiótico. Por ésto y por las últimas recomendaciones de algunos autores en la Tabla 22 se enumeran las situaciones donde estarían indicados los antibióticos en la AEPOC, siempre tras una valoración juiciosa de su riesgo-beneficio^{3,77,78,82}.

El tratamiento antibiótico de un episodio de una AEPOC tiene por objeto reducir la densidad de población bacteriana en la secreción bronquial al máximo (erradicación o curación microbiológica). La indicación de tratamiento antibiótico está supeditada a la presencia de un esputo francamente purulento o a la aparición de cambios de sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad y/o adherencia). La purulencia es el mejor indicador de inflamación e infección^{86,87}.

4.7. Condicionantes a tener en cuenta para valorar el tratamiento empírico en los pacientes con AEPOC (estratificación del riesgo)

Una vez indicado el uso de antimicrobianos, deberemos tener en cuenta varios condicionantes para valorar el tratamiento empírico antimicrobiano en los pacientes con AEPOC además de la edad (> o < 65 años): 1. Gravedad de la EPOC (Tabla 23) según FEV₁. 2. Existencia de comorbili-

Tabla 22. Indicación de uso de antibióticos en la AEPOC

- Según los 3 criterios clásicos de Anthonisen:
1. Aumento de la disnea.
 2. Aumento del volumen de esputo.
 3. Esputo purulento*.
- Se indicará administrar antimicrobiano:
- Si están presentes los tres (Tipo I).
 - Si están presentes dos (Tipo II), siendo uno de ellos la purulencia del esputo*.
 - Si el paciente tiene insuficiencia respiratoria o una gravedad clínica que requiera ventilación mecánica (VMI o VMNI).
 - Sería recomendable darlos, si con uno o dos de los criterios, además presenta:
 - Fiebre en ausencia de otro foco.
 - AEPOC en paciente con obstrucción grave o muy grave (FEV₁ < 50%).
 - Edad > 65 años.
 - Existencia de comorbilidad significativa.
 - Más de 4 agudizaciones por año.

*Se considera la purulencia del esputo como el dato más indicativo de agudización bacteriana. AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; FEV₁: Volumen forzado espiratorio en el primer segundo. Adaptada de citas 3, 77, 78, 82, 87.

dad significativa (diabetes, cirrosis, insuficiencia renal o cardiovascular). 3. Riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la AEPOC (Tabla 2). En función de estos criterios se estratifica y clasifica a los pacientes con AEPOC, recomendándose distintas pautas de tratamiento antibiótico empírico (Tabla 23). La estratificación del riesgo de fracaso terapéutico es sumamente importante para decidir el tratamiento adecuado; no podemos olvidar que en el 25% de las AEPOC, el tratamiento empírico fracasa, sobre todo en los pacientes con más riesgo, por no prescribir el fármaco adecuado^{77,78,88}.

4.8. Clasificación de los pacientes con AEPOC y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en función de los microorganismos más probables

En la Tabla 23 se expone la clasificación de los pacientes con AEPOC y las recomendaciones de tratamiento empírico antimicrobiano.

4.9. Consideraciones en el tratamiento empírico de la AEPOC

Los pacientes incluidos en el grupo I y que no tiene comorbilidad asociada no requerirían en la práctica estudios microbiológicos complementarios. El tratamiento puede hacerse vía oral con amoxicilina-clavulánico (875/125 mg/8 horas por 7 días), pero es preferible la formulación de liberación retardada (2.000/125 mg/12 horas durante 5 días).

Tabla 23. Clasificación de los pacientes con EPOC y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en las agudizaciones en función de los microorganismos más probables

Grupo	Definición	Factores de riesgo	Gémenes	Antibiótico	Alternativa	Días
I	EPOC LEVE-MODERADA	Sin comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico	Moxifloxacino Cefditoreno Levofloxacino Azitromicina*	5-7
	FEV ₁ > 50%	Con comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-clavulánico Cefalosporinas de 3ª generación†	5-7
II	EPOC GRAVE O MUY GRAVE	Sin riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Los anteriores más <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ‡ ± Aminoglucósido	10-14
	FEV ₁ ≤ 50%	Con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>				

Ver texto para descripción de comorbilidad y de riesgo de participación por *P. aeruginosa* (Tabla 2). *Durante 3-5 días y sólo en caso de alergia a betalactámicos y contraindicación de fluoroquinolonas. †Cefalosporinas de 3ª Generación: cefditoreno vía oral y ceftriaxona y cefotaxima vía endovenosa. ‡Betalactámicos activos frente a *P. aeruginosa*: cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem. Adaptada de citas 2, 3.

Otras opciones durante 5 días vía oral serían: moxifloxacino 400 mg/día o cefditoren 400 mg/12 horas o levofloxacino 500 mg/12-24 horas. En los pacientes con alergia a la penicilina y cuando no sean recomendables las fluoroquinolonas, podría emplearse un macrólido (azitromicina 500 mg/día por 3-5 días)^{2,3}.

Los pacientes del grupo I con comorbilidad y los del grupo II sin riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden tratarse con moxifloxacino 400 mg/24 horas durante 5 días o levofloxacino 500 mg/12-24 horas durante 5-7 días por vía oral. En este grupo amoxicilina-clavulánico 2.000/125 mg/12 horas y cefditoren 400 mg/12 horas por vía oral se consideran alternativas a las fluoroquinolonas. Si estos pacientes precisan ingreso hospitalario (en particular en áreas de observación o en UCE) debe considerarse la vía oral con moxifloxacino que ha demostrado su eficacia al compararlo con otros antibióticos por vía endovenosa^{77,78,89} o la opción de tratamiento parenteral con levofloxacino (500 mg/12-24 horas), amoxicilina-clavulánico (1-2 g/6-8 horas), cefotaxima (1-2 g/8 horas) o ceftriaxona (1 g/12-24 horas)^{2,3}.

Los pacientes incluidos en el grupo II con riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden tratarse con dosis altas de ciprofloxacino (750 mg/12 horas vía oral o 400 mg/8 horas vía parenteral por 10-14 días) o levofloxacino (500 mg/12-24 horas por 10-14 días por vía oral o intravenosa). Y dado que la tasa actual de resistencia de *P. aeruginosa* a ambas fluoroquinolonas es superior al 30%, antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar el cultivo de una muestra de esputo. En casos graves es ne-

cesario iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* durante 10-14 días (cefepima 2 g/8-12 horas, ceftazidima 2 g/8 horas, piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/6-8 horas, imipenem 0,5-1 g/6-8 horas o meropenem 0,5-1 g/6-8 horas), solo o preferiblemente asociado a un aminoglucósido también vía parenteral (tobramicina 5 mg/kg/día o amikacina 15-20 mg/kg/día durante los primeros 3-5 días). En estos últimos casos levofloxacino o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que existan contraindicaciones para el empleo de éste y la cepa sea sensible según cultivo.

En ocasiones la situación del paciente necesita o recomienda que inicialmente una o varias dosis del antibiótico se administren vía parenteral (gravedad, intolerancia oral, alteración nivel de consciencia) hasta que sea conveniente cambiar a la vía oral (ver criterios de estabilidad clínica para la terapia secuencial en la Tabla 16). Así y según sus características FC-FD podemos continuar por vía oral tras administrar por vía parenteral los siguientes antibióticos: amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino y azitromicina. Y con seguridad y eficacia perteneciendo a una misma familia en el caso de moxifloxacino o levofloxacino tras levofloxacino y cefditoren tras ceftriaxona o cefotaxima.

El objetivo a corto plazo será la curación clínica pero hay que perseguir la máxima reducción de la carga bacteriana (erradicación), porque ésta irá asociada a un mayor tiempo libre de infección o nueva AEPOC (ya que sabemos que cada episodio disminuye la función pulmonar y expectativa de vida del paciente).

Por eso debemos elegir, dentro de las indicadas, la pauta que consiga una mayor erradicación bacteriana y prolongue el tiempo sin un nuevo episodio de AEPOC^{77,78}. En este sentido, el estudio MOSAIC nos refiere que con moxifloxacino durante 5 días se consigue mejores tasas de erradicación bacteriana⁹¹. Además, moxifloxacino prolonga el tiempo entre agudizaciones más que otros regímenes terapéuticos habituales utilizados en la AE-POC (cefuroxima, claritromicina y amoxicilina)^{92,93}.

Para finalizar debemos recordar tres aspectos importantes:

Para los pacientes sin riesgo de infección por *P. aeruginosa* los antibióticos recomendables son: moxifloxacino, levofloxacino, cefditoren pivoxilo y la fórmula retardada de amoxicilina-clavulánico, con tendencia a tratar con pautas cortas de 5 días. Sólo cuando ninguno de ellos estuviese indicado, los macrólidos serían una alternativa (azitromicina)^{3,94}.

En la actualidad la decisión de la pauta antibiótica a administrar debe tener en cuenta siempre los antimicrobianos administrados en los 3-4 meses previos para seleccionar preferentemente una clase de antimicrobianos diferente, lo que se conoce como rotación de antibióticos^{2,3}.

No debemos olvidar otras medidas terapéuticas necesarias que han de acompañar al correcto tratamiento antimicrobiano: medidas generales, oxigenoterapia adecuada y VMNI cuando esté indicada, broncodilatadores (agonistas β -2, anticolinérgicos), corticoides. Tampoco debemos descuidar el cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardiaca, etc.), el balance cuidadoso de líquidos, la corrección de las alteraciones electrolíticas y la prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular^{3,84}.

5. Bibliografía

- Julián Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. Disponible en: <http://www.infurg-semes.org/noticias/archivos/950824308512473.pdf> (consultado 5-5-2009).
- Julián Jiménez A, Martínez Ortiz de Zárate M, Moya Mir MS, Piñera Salmerón P. Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en Urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. Disponible en: <http://www.infurg-semes.org/noticias/archivos/5885817897856205.pdf> (consultado 5-5-2009).
- SEQ, SEPAR, SEMES, SEMG, SEMERGEM y SEMI. Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioter 2007;20:93-105.
- Ripoll MA, Orero A, Vicente D, Navarro J, González J, Prieto J. Evaluación de los criterios de selección de antimicrobianos por los médicos generales y de familia. Rev Esp Quimioter 2008;21:26-31.
- Julián Jiménez A. Variabilidad en el tratamiento de infecciones respiratorias en urgencias. JANO 2008;1698:15-6.
- Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. Predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:757-62.
- Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. Chest 2005;127:1260-70.
- Eiros Bouza JM, Valdés L, Bachiller MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. Rev Esp Quimioter 2006;19:220-30.
- Aguado García JM, Martín Herrero JE, Lumbreras Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinamia como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:230-7.
- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. Clin Infect Dis 2004;39:955-63.
- Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín Sánchez AM, García Rey C, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2008;14:322-9.
- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. Emergencias 2000;12:80-9.
- Martínez Ortiz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las áreas de urgencias. Emergencias 2001;13(Supl 2):S44-S50.
- Moya Mir MS. Epidemiología de la infección respiratoria en urgencias. Emergencias 2003;15(Supl 1):S2-S7.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chets 2000;118:981-9.
- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). Arch Bronconeumol 2005;41:272-89.
- Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. Arch Bronconeumol 2007;43(Supl 4):18-26.
- World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO 2001, Geneva, Switzerland.
- García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, García Sánchez E. Microbiología de la infección respiratoria de vías bajas. Emergencias 2003;15:S8-S14.
- Molinós Martín L. Frecuencia y relevancia de la etiología polimicrobiana en la neumonía. Arch Bronconeumol 2003;39(Supl 1):22-6.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. ERS Task Force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005;26:1138-80.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;20(Suppl 36):20S-27S.
- Carratalá Fernández J, Verdager Puig R. Infecciones pleuropulmonares. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Editorial Panamericana, 2006; p.1217-28.
- Julián Jiménez A, Parejo Miguez R. Manejo clínico de la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. En: Julián A, coordinador. Actualización en infecciones en urgencias. Madrid: Ars Médica, 2008; p.83-114.
- Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia de antibióticos en España. Inf Ter Sist Nac Salud 2006;30:10-9.
- Pérez Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1965-72.
- Amyes S, Walsh F, Bradley J. Best in class: a good principle for antibiotic usage to limit resistance development? J Antimicrobial Chemother 2007;59:825-6.
- Julián Jiménez A. Eficacia y seguridad de moxifloxacino en Urgencias. Emergencias 2006;18:355-62.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas G, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.

- 31 Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Antibiotic administration in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;126:320-1.
- 32 NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility Etest for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 9th ed. Document M100-S16. NCCLS Wayne, Pennsylvania; 2006.
- 33 Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth information supplement. CLSI document M100-S16 [ISBN 1-56238-588-7] NCCLS Wayne, Pennsylvania; 2008.
- 34 García Vidal C, Salavert M. Significado clínico de las resistencias bacterianas. Relación entre resistencias *in vitro* y fracaso clínico. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):12-21.
- 35 Gobernado M. Actualización sobre fluoroquinolonas en el control de la infección respiratoria. *Rev Esp Quimioter* 2005;18(Supl 1):7-9.
- 36 Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DL, de Azavedo J, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
- 37 Canton R, Morosini M, Enriht MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:944-52.
- 38 Anderson KB, Tan JS, File TM, DiPersio JR, Willey BM, Low DE. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:376-81.
- 39 Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic Assessment Based on Mutant Prevention Concentrations of Fluoroquinolones To Prevent the Emergence of Resistant Mutants of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3810-5.
- 40 Deryke CA, Du X, Nicolau DP. Evaluation of bacterial kill when modelling the bronchopulmonary pharmacokinetic profile of moxifloxacin and levofloxacin against parC-containing isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:601-9.
- 41 García Cobos S, Campos J, Lázaro E, Román F, Cercenado E, García Rey C, et al. Ampicillin-resistant non beta-lactamase producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2564-73.
- 42 Aracil JL, Alós JI, Gómez-Garcés B. Grupo de estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC). Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:131-6.
- 43 Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Rodenas E, Gracia M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:296-9.
- 44 Cantón R, Morosini MI, Loza E, Gómez G, De la Pedrosa E. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):3-11.
- 45 Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT, et al. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:214-21.
- 46 Schaper KJ, Schubert S, Dalhoff A. Kinetics and quantification of antibacterial effects of beta-lactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens. *Infection* 2005;33(Suppl 2):3-14.
- 47 Mensa J, Miravittles M, Torres A. Patología infecciosa respiratoria. Barcelona: Doyma update; 2004.
- 48 Gómez-Guio A, Azanza JR, Sádaba B, García-Quetglas E. Farmacocinética/farmacodinamia de los principales antimicrobianos utilizados por vía oral. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):22-7.
- 49 Benninger MS. Expert Opin Pharmacother 2003;4:1839-46.
- 50 Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN. Update of the activity of cefditoren and comparator oral beta-lactam agents tested against community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates (USA, 2004-2006). *J Chemother* 2008;20:170-4.
- 51 Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2005;6:283-93.
- 52 Drlíca K, Zhao X, Blondeau JM, Hesje C. Low correlation between MIC and mutant prevention concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:403-4.
- 53 García Vidal C, Salavert M. Significado clínico de las resistencias bacterianas. Relación entre resistencias *in vitro* y fracaso clínico. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):12-21.
- 54 Yealy DM, Auble TE, Stone RA, et al. The emergency department community-acquired pneumonia trial: methodology of a quality improvement intervention. *Ann Emerg Med* 2004;43:770-82.
- 55 Cuadra García-Tenorio F, Julián Jiménez A. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Julián Jiménez A, coordinador. Manejo de infecciones en Urgencias. Madrid: Edicomplet, 2007; p.255-72.
- 56 Julián Jiménez A. Neumonías en urgencias. En: Piñera Salmerón P, Julián Jiménez A, coordinadores. Infecciones respiratorias en urgencias. Barcelona: Profármaco 2, 2008; p.40-62.
- 57 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 58 Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortíz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* 2009;21:23-7.
- 59 Christ-Crain M, Stolz DJ, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
- 60 Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008;52:48-58.
- 61 Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
- 62 Molinos L. Detección de antígenos en la orina. *Arch Bronconeumol* 2006;42:101-3.
- 63 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.
- 64 Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:41-9.
- 65 Van der Eerden MM, Graaff CS, Bronsveld W, Jansen HM, Boersma WG. Prospective evaluation of pneumonia severity index in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine* 2004;98:872-88.
- 66 Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
- 67 Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-92.
- 68 Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia: A propensity-adjusted analysis. *Chest* 2007;131:480-8.
- 69 García-Castrillo Riesgo L, León Gil C, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. La sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinar de la sepsis grave. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). *Emergencias* 2007;19:151-63.
- 70 Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH, et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): Efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:73-81.
- 71 Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri SH, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: The MOTIV study-a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1499-509.
- 72 Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a β -Lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
- 73 Sánchez F, Mensa J, Martínez JA, García E, Marco F, González J, et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003;36:1239-45.
- 74 File TM, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003;36:396-8.
- 75 Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:940-6.
- 76 Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:2039-45.
- 77 Mensa J, Trilla A. Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl.3):42-54.

- 78 Canut A, Martín-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:605-12.
- 79 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- 80 Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;165:1229-33.
- 81 Álvarez Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:269-78.
- 82 Torres Martí A, Quintano Jiménez JA, Martínez Ortiz de Zárate M, Rodríguez Pascual C, Prieto J, Zalacaín R. Consenso: Tratamiento antimicrobiano de la EPOC en el anciano. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:167-83.
- 83 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
- 84 Guía del manejo de la EPOC en Urgencias. Vía Clínica de la reagudización. Coordinador P. Piñera Salmerón. Grupo de Patología Respiratoria de SEMES. Madrid; 2007.
- 85 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 86 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
- 87 Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:29-35.
- 88 Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 36):9-19.
- 89 Juan Pastor A, Llopis Roca F, Masuet Aumatell, Biosca Gómez de Tejada M, Salazar Sole A, Corbella Viros X. Estudio comparativo de pacientes con agudización de EPOC tratados con moxifloxacina oral frente a otros antibióticos por vía endovenosa en una unidad de corta estancia en urgencias. *Emergencias* 2007;19:65-9.
- 90 Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
- 91 Miravittles M, Zalacaín R, Murio C, Ferrer M, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Speed of recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease after treatment with antimicrobials. Results of a two-year study. *Clin Drug Invest* 2003;23:439-50.
- 92 Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J. Effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Clin Drug Invest* 2004;24:63-72.
- 93 Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar M, et al. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. Consenso SEQ, SEMI, SEMICYUC, SEIAC. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:60-82.

Actira[®]
moxifloxacino



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Química Farmacéutica Bayer. S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5 – 08970 Sant Joan Despí Barcelona
[www. bayerscheringpharma.es](http://www.bayerscheringpharma.es)