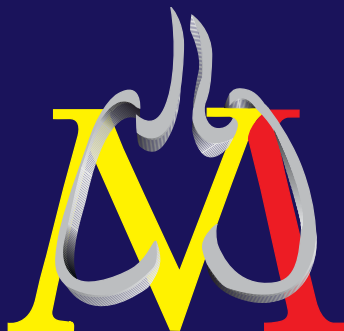


Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN XXII / 2015

Infecciones respiratorias

**CONCEPCIÓN PRADOS SÁNCHEZ
OLGA RAJAS NARANJO**



Monografía NEUMOMADRID

VOLUMEN XXII/2015

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Concepción Prados Sánchez
Olga Rajas Naranjo



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Algunas de las referencias que, en su caso se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos, pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2016 NEUMOMADRID. C/ Cea Bermúdez, 46 - 1 derecha. 28003 Madrid

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-16270-46-0

Monografías de la Sociedad Madrileña
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XXII/2015

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Concepción Prados Sánchez
Olga Rajas Naranjo

Junta Directiva

Presidente: Dra. María Sagrario Mayoralas Alises
Vicepresidente Neumólogo: Dra. M^a Antonia Gómez Mendieta
Vicepresidente Cirujano Torácico: Dr. Ramón Moreno Balsalobre
Secretario: Dr. Fernando González Torralba
Tesorera: Dra. Celia Pinedo Sierra
Vocal Congresos: Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa
Vocal Comité Científico: Dr. Carlos José Álvarez Martínez
Vocal Grupos de Trabajo: Dr. Javier Sayas Catalán
Vocal Pediatría: Dra. Olga de la Serna Blázquez
Vocal M.I.R.: Dr. Héctor Milián Goicochea
Expresidente en ejercicio: Dr. Germán Peces-Barba Romero

Comité Científico

Presidente:
Dr. Felipe Villar Álvarez

Vocales:
Dr. Rodrigo Alonso Moralejo
Dra. M^a Soledad Alonso Viteri
Dra. Dolores Álvaro Álvarez
Dr. David Gómez de Antonio
Dra. M^a Antonia Gómez Mendieta
Dr. Luis Jiménez Hiscock
Dra. Rosa Malo de Molina
Dra. Celia Pinedo Sierra
Dra. M^a Teresa Río Ramírez
Dra. M^a Ángeles Ruiz Cobos

Índice de capítulos

Prólogo	7
<i>Concepción Prados Sánchez, Olga Rajas Naranjo</i>	
Exacerbaciones infecciosas en la EPOC	9
<i>Mariara Calderón, Sofía Romero, José Luis Izquierdo, Myriam Calle</i>	
Infecciones virales respiratorias	21
<i>Dolores Álvaro Álvarez, Natividad Quílez Ruiz-Rico, Raquel Pérez Rojo, María Belén Arnalich Jiménez</i>	
Infecciones por hongos	37
<i>José Luis García Satué, Irene Cano Pumarega, Zully Vasques Gambasica</i>	
Neumonía adquirida en la comunidad	47
<i>Elena García Castillo, Cristina López Riobobos, Olga Rajas Naranjo</i>	
Neumonía nosocomial: neumonías sociosanitarias, neumonías intrahospitalarias y neumonías asociadas al ventilador	61
<i>Carlos J. Álvarez Martínez, Olga Navarrete Isidoro, María Vázquez Mezquita</i>	
Bronquiectasias no FQ	75
<i>Farah Ezzine De Blas, Tamara Alonso Pérez, Rosa M^a Girón Moreno, Juan José Cabanillas Martín</i>	
Microbioma, metagenómica e infección respiratoria crónica	89
<i>Rosa del Campo, Juan de Dios Caballero, Rafael Cantón</i>	
Infecciones respiratorias en el paciente inmunosuprimido	103
<i>Olga Rajas Naranjo, Piedad Usetti Gil, Concepción Prados Sánchez</i>	
Profilaxis de las infecciones respiratorias	117
<i>Javier de Miguel Díez, María Teresa Ramírez Prieto, Gema Sánchez Muñoz</i>	
Nuevas resistencias bacterianas	129
<i>Sarai Quirós, Juan Carlos Ramos, Beatriz Díaz-Pollán, Manuela de Pablos</i>	
Genética e infecciones respiratorias	141
<i>Felipe Rodríguez de Castro, Jorge Solé Violán, José Carlos Rodríguez Gallego</i>	
Índice de autores	157
Índice de materias	159

PRÓLOGO

Concepción Prados Sánchez, Olga Rajas Naranjo

Esta edición del manual de Infecciosas es el resultado del trabajo de los autores que han contribuido a que el proyecto se realizase.

A lo largo del proceso, este libro se ha enriquecido con las experiencias de los diferentes autores. El conjunto de los temas tratados nos ofrece un panorama amplio y actualizado de ciertos temas relacionados con las infecciones respiratorias. Este libro busca brindarle al médico que se interesa por las infecciones respiratorias, una información actualizada sobre estos temas.

Se ha distribuido en distintos capítulos, que van desde las infecciones pulmonares bacterianas crónicas, hasta las últimas resistencias antimicrobianas, que están haciendo complicado el quehacer diario con los enfermos. Es decir, temas y tópicos que nos preocupan a

los especialistas que tratamos pacientes y, en general, a todos aquellos que tienen interés en actualizarse sobre infecciones respiratorias.

El manual es un compendio de ideas, guías, puntos de partida, conocimientos que, aunque escuetos en ocasiones, permiten profundizar sobre problemas actuales en el campo de las infecciones.

Queremos dar las gracias a todos aquellos que han colaborado en este proyecto, sin olvidar a la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID), en especial a la vocalía científica, que han hecho posible este manual.

Creemos que este esfuerzo ha valido la pena ya que se ha conseguido una actualización en temas novedosos de las infecciones respiratorias.

EXACERBACIONES INFECCIOSAS EN LA EPOC

Mariara Calderón, Sofía Romero, José Luis Izquierdo, Myriam Calle

DEFINICIÓN

La exacerbación de la EPOC (E-EPOC) se define como una situación de empeoramiento agudo y sostenido en el estado clínico del paciente, que sobrepasa la variabilidad diaria y que requiere un cambio en su tratamiento habitual⁽¹⁾. Por otro lado, la definición clásica de E-EPOC, recogida por la Normativa para el manejo de la EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁽²⁾, establece que se trata de un cambio en la situación basal del paciente que cursa con aumento de la disnea, aumento de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos síntomas. Esta definición fue desarrollada inicialmente para exacerbaciones de etiología infecciosa. Aunque se ha intentado mejorar introduciendo criterios microbiológicos (tinción de gram y/o cultivo de esputo) o bioquímicos (proteína C reactiva, procalcitonina), su utilidad clínica no está adecuadamente establecida.

Aunque la presencia de consolidación parenquimatosa suele llevar a un diagnóstico de neumonía y, para muchos autores, excluye el diagnóstico de exacerbación infecciosa de la EPOC, este tema sigue generando controversia ya que aproximadamente el 20% de los pacientes que ingresan en el hospital por exacerbación de EPOC pueden presentar consolidación parenquimatosa en las técnicas de imagen⁽³⁾. Actualmente esta diferenciación no está adecuadamente establecida, aunque se acepta que la presencia de una condensación relevante establece el diagnóstico de neumonía como entidad diferenciada de la exacerbación de la EPOC, aunque el tratamiento pueda ser similar y no presente grandes diferencias en su curso evolutivo⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una enfermedad muy prevalente que afecta aproximadamente al 10% de la población mayor de 40 años. Además ocupa un lugar destacado como causa de muerte en los países desarrollados, mortalidad que en un elevado porcentaje de casos está relacionada con las exacerbaciones. En nuestro entorno europeo se estima que el 4% de la población general consulta al menos una vez al año por exacerbación respiratoria, de las cuales el 20% se presentan en pacientes con EPOC de base⁽⁵⁾. Se estima que las exacerbaciones de EPOC suponen el 2% de las consultas a las urgencias de un hospital, y que las exacerbaciones de causa infecciosa suponen el 1,5% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias, de los cuales alrededor del 40% suelen ingresar para tratamiento y control evolutivo. Sin embargo, es sumamente difícil establecer con precisión la importancia de la infección en las agudizaciones de la EPOC, ya que frecuentemente se solapan otros factores como la contaminación atmosférica o factores ambientales.

La tasa de agudización en el paciente con EPOC es relevante, ya que casi todos los pacientes con EPOC van a presentar alguna exacerbación en la evolución de su enfermedad, aumentando su importancia y frecuencia cuanto mayor es la gravedad. Los pacientes con un FEV₁ > 60% presentan un promedio de 1,6 exacerbaciones al año, mientras que los que tienen un FEV₁ < 40% padecen una media cercana a las 3 exacerbaciones cada año. Estos episodios generalmente son leves o moderados, lo que permite su tratamiento en el primer nivel asistencial; pero en ocasiones serán graves, dependiendo de la causa

desencadenante, de la gravedad de la misma y de las condiciones cardiorrespiratorias del paciente⁽²⁾. La agudización grave que precisa una hospitalización tiene un peso importante en la evolución del enfermo con EPOC, de forma que desde su primer ingreso la supervivencia media es de 5-7 años⁽⁶⁾.

Además del grado de obstrucción, existen otros factores de riesgo como la presencia de comorbilidades, entre las que destacan la enfermedad cardiovascular, ansiedad, depresión y reflujo gastroesofágico.

Aunque aún existen múltiples interrogantes sobre la importancia de la colonización en el curso evolutivo de la EPOC, los estudios de microbiótica pulmonar pueden ayudarnos a entender mejor su papel en la historia natural de la enfermedad, ya que aunque clásicamente se ha aceptado que la colonización bronquial es un hallazgo inherente a la EPOC, la persistencia de gérmenes, tanto en fase estable como después de una exacerbación, puede producir una respuesta inflamatoria, incluso sin síntomas de exacerbación, cuya relevancia clínica no está bien establecida, pero que en algunos pacientes podrían justificar estrategias terapéuticas individualizadas.

ETIOPATOGENIA

Las exacerbaciones de la EPOC pueden producirse por diversos factores. En aproximadamente la cuarta parte de los episodios no se demuestra una etiología infecciosa. Aunque en estos casos se ha sugerido una relación con la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, el agente causal está mal definido. La guía GOLD de 2014 establece que las causas más frecuentes de exacerbación de los pacientes con EPOC son de origen infeccioso (víricas o bacterianas). Este posicionamiento apoya los conceptos clásicos que de forma reiterada han establecido que aproximadamente el 50-75% de las exacerbaciones de la EPOC son de causa infecciosa. En cerca de la mitad de los episodios el agente etiológico es bacteriano, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o

TABLA 1. Causas más frecuentes de exacerbación infecciosa en el paciente con EPOC

1. **Bacterianas (50-70%)**
 - Principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Moraxella catarrhalis*
 - En pacientes con obstrucción grave o con comorbilidades, vigilar la aparición de Gram negativos oportunistas y *Staphylococcus aureus*
 - *Pseudomonas aeruginosa* en la EPOC con exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave que curse con insuficiencia respiratoria y pueda requerir ventilación mecánica
2. **Virus (30%)**: Rhinovirus, Virus Respiratorio Sincitial, Influenza-Parainfluenza o Coronavirus
3. **Otros**: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* u otros patógenos respiratorios

Moraxella catarrhalis; en un tercio el causante es un virus respiratorio, en la mayoría de los casos Rhinovirus, *Virus Respiratorio Sincitial*, *Influenza-Parainfluenza* o *Coronavirus*. Más excepcionalmente la causa de la exacerbación es una infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* u otros patógenos respiratorios⁽²⁾. En la tabla 1 se describen las causas más frecuentes de exacerbación infecciosa de la EPOC.

En la práctica clínica el principal reto es establecer si la infección es vírica o bacteriana y, si se aísla una bacteria, diferenciar la colonización bronquial, en la que los microorganismos están presentes en la mucosa bronquial sin causar enfermedad, de la infección bronquial, en la que la presencia microbiana determina la aparición de síntomas clínicos⁽⁶⁾.

Utilizando técnicas broncoscópicas se ha demostrado que al menos el 50% de los pacientes tienen bacterias en su árbol traqueo-bronquial durante las exacerbaciones. Sin embargo, una importante proporción de es-

tos pacientes también tienen bacterias en los periodos de estabilidad. Por otro lado, existen datos que confirman que la carga bacteriana aumenta en algunas exacerbaciones⁽⁷⁻⁹⁾ y que la adquisición de nuevas cepas bacterianas en un determinado paciente se asocia con episodios de exacerbación. De este modo, actualmente se han identificado 4 factores relevantes que pueden explicar el papel de la infección bacteriana en las agudizaciones de la EPOC:

- a) **Tipo de bacteria:** no todas las bacterias tienen la misma relevancia en las exacerbaciones de la EPOC. En algunos pacientes pueden aislarse gérmenes que, con la evidencia actual, se consideran inocuos si el paciente no está inmunodeprimido (*Streptococcus viridans*, etc.). Estas bacterias pueden colonizar ocasionalmente la mucosa bronquial sin que se produzca una respuesta inflamatoria local. Sin embargo, otros microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, causantes frecuentes de enfermedad respiratoria cuando están presentes en la mucosa bronquial, pueden generar una respuesta inflamatoria local, incluso en ausencia de síntomas.
- b) **Cambio de las cepas colonizantes:** Sethi y cols., en un estudio con un seguimiento de más de 4 años y tipificación molecular del microorganismo que crecía en las secreciones respiratorias⁽¹⁰⁾, describieron que la adquisición de una nueva cepa doblaba el riesgo de presentar una exacerbación (OR: 2,15; IC95%: 1,8-2,5). Teóricamente este aumento del riesgo se debe a que no hay una respuesta específica de anticuerpos frente a la nueva cepa. Sin embargo, los autores solo pudieron demostrar este hallazgo en el 33% de las agudizaciones, por lo que este mecanismo no permite justificar el 67% restante.
- c) **Aumento de la carga bacteriana:** el problema para definir la etiología de una agudización es que los pacientes con EPOC frecuentemente tienen bacterias en sus secreciones respiratorias en fase estable

de su enfermedad y los mismos microorganismos pueden estar presentes en el momento de la exacerbación. Por este motivo, el aislamiento durante una agudización de un microorganismo en el esputo, incluso si es potencialmente patógeno, no es una prueba concluyente de que sea el agente etiológico. Sin embargo, incluso si no existen cambios en el tipo de bacteria respecto al observado en fase estable, un hallazgo relevante durante las agudizaciones es que las concentraciones bacterianas suelen ser más elevadas. Varios estudios que han analizado la carga bacteriana, utilizando análisis cuantitativos de muestras obtenidas mediante catéter telescópado, han demostrado mayores crecimientos bacterianos durante las exacerbaciones.

Otro hallazgo importante que apoya el papel del crecimiento bacteriano en las exacerbaciones es que cuando el tratamiento antibiótico consigue reducir o erradicar el microorganismo, se observa una prolongación del tiempo sin síntomas de agudización. En cambio, cuando el antimicrobiano no consigue erradicar las bacterias de las vías aéreas, la recaída sucede más precozmente. El factor que puede justificar esta asociación entre crecimiento bacteriano y agudización es que, en los casos en que se produce un aumento de la carga bacteriana por sobrecrecimiento de un microorganismo previamente existente, o si surge una cepa nueva y alcanza una elevada concentración en las secreciones respiratorias, la carga bacteriana bronquial va a producir una marcada respuesta inflamatoria a nivel bronquial⁽¹¹⁾. Desde un punto de vista clínico la probabilidad de encontrar concentraciones elevadas de bacterias comunes en las secreciones respiratorias depende en gran medida de las características de éstas y alcanza el 90% cuando la expectoración es macroscópicamente purulenta.

Las infecciones virales suelen ser la causa de aproximadamente el 30% de los episodios de agudización, aunque no es infre-

cuenta que coexistan la infección vírica y la bacteriana o que la infección vírica se continúe con una infección bacteriana^(12,13). La importancia de los virus en las exacerbaciones va a estar condicionada fundamentalmente por factores ambientales y, en el caso del virus de la gripe, por el grado de vacunación.

- d) **Factores relacionados con el huésped:** aunque siempre hay que tener en cuenta todos los factores que aumenten la susceptibilidad del huésped, como la edad (mayores de 70 años), la obesidad, el estilismo y otras patologías concomitantes que pueden complicar el proceso respiratorio, el estudio Eclipse confirmó que es el historial previo de agudizaciones, sufrir 2 o más en el año previo, el que más fácilmente nos identificará el paciente de mayor riesgo⁽¹⁴⁾. El grado de obstrucción al flujo aéreo es un factor importante en la evaluación, ya que el *Streptococcus pneumoniae* tiende a estar implicado con mayor frecuencia en los pacientes con obstrucción leve-moderada y, por el contrario, los bacilos gram-negativos y la *Pseudomonas aeruginosa* se asocian con la obstrucción grave al flujo aéreo⁽¹⁴⁾. Si el paciente presenta frecuentes exacerbaciones (con frecuentes tratamientos previos con corticoides y/o antibióticos), obstrucción grave (FEV1 menor del 50% del teórico) o exacerbaciones que requieran ventilación asistida, existen mayores probabilidades de que la infección pueda estar causada por bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, sin olvidar que en al menos el 20% de las exacerbaciones, la infección es polimicrobiana.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD

El diagnóstico de exacerbación se fundamenta en la clínica. Los síntomas y los signos, junto con los factores de riesgo que pueda presentar el paciente, son los que van a determinar su gravedad y la conveniencia o no de derivación al siguiente nivel asistencial.

El diagnóstico etiológico es recomendable, aunque no siempre es factible. Para una aproximación al diagnóstico etiológico se deben considerar los criterios clásicos de Anthonisen, siendo el cambio de color del esputo el más sugestivo de etiología bacteriana.

La exploración física variará notablemente dependiendo de la gravedad o de la causa del empeoramiento, siendo en muchos casos similares los hallazgos, independientemente de la causa de la exacerbación. Además de una evaluación general que recoja el tiempo de evolución de los síntomas, la gravedad de la disnea (escala MRC), la limitación en la realización de las actividades de la vida cotidiana, para identificar el origen infeccioso de la exacerbación es necesario recoger la presencia de fiebre, de tos productiva, y la cantidad y aspecto del esputo. También puede ser orientativo el tipo de tratamiento que sigue y sus antecedentes de agudizaciones y hospitalizaciones previas, así como la existencia de otras patologías que pudieran agravar o enmascarar su situación (diabetes, cardiopatía, inmunodeficiencia, neoplasias, cirrosis hepática, insuficiencia renal, etc.).

A nivel ambulatorio son de gran utilidad la realización de algunas pruebas complementarias, como la saturación de oxígeno mediante la pulsioximetría, para evaluar la presencia de insuficiencia respiratoria, la radiografía de tórax para establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas y el electrocardiograma, para descartar la existencia de arritmias o datos de cardiopatía isquémica. La valoración de la función respiratoria en el momento agudo no se considera indicada.

Se han estudiado múltiples marcadores biológicos, especialmente la proteína C reactiva y la procalcitonina. Sin embargo, ninguna de las dos es lo bastante sensible ni específica para diagnosticar una etiología bacteriana en la infección respiratoria baja.

Finalmente, una valoración global del paciente que tenga en cuenta su situación basal, la presencia de comorbilidades, los síntomas y signos en la presentación será la que va a es-

tablecer la gravedad del paciente. Un abordaje específico sobre un posible origen infeccioso va a ser de gran ayuda para elegir la mejor opción terapéutica.

TRATAMIENTO DE LA AGUDIZACIÓN INFECCIOSA DE LA EPOC

El tratamiento farmacológico de la exacerbación infecciosa de la EPOC incluye broncodilatadores (agonistas β -2 adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas), glucocorticoides y antibióticos.

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores

Independientemente de la etiología y gravedad de la agudización de la EPOC, la optimización del tratamiento broncodilatador es la estrategia terapéutica fundamental para el alivio de los síntomas y mejorar la función pulmonar⁽¹⁵⁾.

Los broncodilatadores de acción corta serán considerados de primera elección para el tratamiento de la agudización por su rápida y corta acción broncodilatadora. Se deben emplear beta agonistas de acción rápida como el salbutamol o la terbutalina, pudiéndose añadir anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio)^(15,16).

La aplicación de los fármacos inhalados puede ser a través de cartuchos presurizados de dosis medida (pMDI) o nebulizadores; no habiéndose encontrado diferencias entre ambas siempre que la técnica sea adecuada, con o sin cámara espaciadora⁽¹⁷⁾. Es recomendable el uso de nebulizadores en pacientes con mayor compromiso respiratorio, necesidad de mayores dosis o técnica inadecuada. En aquellos pacientes con hipercapnia o acidosis respiratoria se deberán nebulizar con aire comprimido y no con oxígeno a alto flujo ya que podría empeorar la hipercapnia.

La eficacia e indicación de los broncodilatadores de acción larga en el tratamiento de la agudización de la EPOC no está bien documentada. Así, se recomienda mantener

el tratamiento de mantenimiento durante la agudización en aquellos pacientes de manejo ambulatorio; sin embargo, en los pacientes hospitalizados donde es preciso utilizar dosis altas de broncodilatadores de acción corta, se aconseja reintroducir su tratamiento de base en los días previos al alta⁽¹⁵⁾.

Metilxantinas

No se recomiendan habitualmente para el tratamiento de la agudización de la EPOC, dada la escasa consistencia de la evidencia, su estrecho margen terapéutico y la incidencia de efectos secundarios^(15,16).

Glucocorticoides

Los corticoides sistémicos en adición al tratamiento broncodilatador han demostrado mejorar los síntomas y la función respiratoria, reducir el tiempo de hospitalización y de fracaso terapéutico⁽¹⁸⁾. Se recomienda su uso en agudizaciones moderadas, graves y muy graves; así como en aquellas agudizaciones leves que no responden adecuadamente al tratamiento inicial⁽¹⁵⁾. Actualmente no hay suficiente evidencia para establecer recomendaciones concluyentes con respecto a la dosis o duración óptimas del tratamiento corticoide⁽¹⁶⁾. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de prednisona (máximo 40 mg/día) por vía oral hasta obtener mejoría clínica y suspender lo antes posible (7-10 días). Los glucocorticoides son de rápida absorción y alta biodisponibilidad, llegando a describirse una eficacia similar en la administración vía oral o intravenosa⁽¹⁹⁾ en aquellos pacientes con agudizaciones no acidóticas⁽²⁰⁾. Los pacientes que requieren ingreso hospitalario se recomienda el uso intravenoso a razón de 0,5 mg/kg/6 horas los primeros 3 días y posteriormente pasar a vía oral en ciclos de menos de 15 días, no habiéndose descrito efectos secundarios con la suspensión brusca. Según datos del estudio REDUCE, ciclos más cortos (5 días) fueron no inferiores a la duración convencional (14 días) al comparar la aparición de nuevas agudizaciones a los 6 meses, tasa de defunciones y ade-

TABLA 2. Resistencias del *H. influenzae* y neumococo frente a agentes antimicrobianos⁽¹¹⁾

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aminopenicilinas	32-48 %	5 %
Amoxicilina-ácido clavulánico	0-4 %	5 %
Cefalosporinas	0-18 %	15-35 %
Macrólidos	20-30 %	18-49 %

más suponen una menor tasa de exposición a los glucocorticoides⁽²¹⁾.

Respecto a la utilización de los corticoides inhalados durante la agudización, algunos estudios han demostrado la utilidad de los corticoides inhalados a altas dosis en las exacerbaciones de la EPOC no acidóticas, como una opción segura a los glucocorticoides orales con mejoría del FEV1 postbroncodilatación y de la PaO₂. No obstante, existe poca evidencia de su beneficio durante la agudización y se necesitan más estudios para su indicación^(16,22).

Antibióticos

Se deben añadir antimicrobianos en aquellas agudizaciones que cursen con signos de posible infección bacteriana, considerándose como tal un cambio en el color del esputo, como expresión indirecta de posible infección bacteriana, o en ausencia de purulencia; también cuando existan por lo menos 2 criterios de Anthonisen, como son el incremento de la disnea y del volumen del esputo. En las agudizaciones muy graves que requieran asistencia ventilatoria también se recomienda la utilización de antibióticos.

En la elección de la antibioticoterapia empírica se han de tomar en cuenta la sospecha del germen, las resistencias locales, la gravedad de la EPOC y de la agudización como tal, las comorbilidades que se asocian e infecciones previas; así como el riesgo de infección por *Pseudomonas*^(15,23).

Las familias de antimicrobianos disponibles para la cobertura de los 2 gérmenes mayormente implicados en las agudizaciones infecciosas son las penicilinas, las cefalosporinas,

las quinolonas y los macrólidos. En la tabla 2 se describen los porcentajes de resistencias ante agentes antimicrobianos⁽¹¹⁾.

En el grupo de las penicilinas, las asociaciones de amoxicilina con ácido clavulánico, ya sea en dosis 875/125 mg/8 h o de liberación retardada, 2000/125 mg/12 h, logran una concentración sérica adecuada, proponiéndose como primera opción para el manejo de las agudizaciones leves; y planteándose como segunda opción en aquellas agudizaciones moderadas y graves-muy graves, considerando en estos casos el uso de la vía parenteral que logra mayores concentraciones en las secreciones bronquiales⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Las cefalosporinas orales con acción conjunta ante *H. influenzae* y *S. pneumoniae* son: cefuroxima, cefpodoxima y cefditoren. El cefditoren es la más activa de ellas *in vitro*; sin embargo, a pesar de ser más activo intrínsecamente que la amoxicilina-ácido clavulánico, en la práctica ambos antibióticos son superponibles cuando se comparan dosis de cefditoren 400 mg/12 h y amoxicilina-ácido clavulánico 2.000/125 mg/12 h⁽²³⁾. El cefditoren se recomienda como segunda línea en el tratamiento de las agudizaciones leves y moderadas⁽¹⁵⁾.

Las fluoroquinolonas, tanto el levofloxacinó como el moxifloxacino, son activas ante aproximadamente el 100 % de las cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y alcanzan una concentración en las secreciones bronquiales superiores a la concentración inhibitoria mínima para estos gérmenes, con acción bactericida⁽²³⁾. Se recomiendan como primera línea de tratamiento para las agudizaciones moderadas y graves-muy graves sin riesgo de infección por *Pseudomonas*. En aquellos pacientes con dicho

TABLA 3. Recomendación sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC

Gravedad agudización	Gérmenes	Antibiótico de elección	Alternativas
Leve	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina- ácido clavulánico	Cefditoren Moxifloxacino Levofloxacino
Moderada	Igual que grupo A + <i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina- ácido clavulánico Cefditoren
Grave-muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Igual que grupo B	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina- ácido clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima
Grave-muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i>	Igual que grupo B + <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino a dosis altas ¹ Ciprofloxacino	β -lactamasa con actividad anti- <i>Pseudomonas</i> ²

¹500 mg cada 12 horas.
²Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, cefepime.

riesgo se consideran de primera línea el uso de ciprofloxacino o levofloxacino en dosis altas. En estos pacientes es recomendable obtener un diagnóstico etiológico a través de la toma de muestra de las vías respiratorias para cultivo y antibiograma. En casos graves es necesario iniciar tratamiento parenteral, siendo recomendable el uso de betalactámicos con acción anti-*Pseudomonas* (piperacilina-tazobactam; ceftazidima, cefepime, imipenem o meropenem) solo o asociado a una aminoglucósido los primeros 3 a 5 días, pudiendo utilizar una quinolona en caso de contraindicación para el uso de aminoglucósidos en cepas sensibles⁽²³⁾.

Los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) podrían contemplarse como opción terapéutica alternativa ante pacientes en los que, por sensibilización u otros motivos, no puedan utilizarse los betalactámicos o las fluoroquinolonas; dado que tanto el *H. influenzae* como el *S. pneumoniae* presentan altas tasas de resistencia⁽²³⁾.

En las agudizaciones leves y moderadas un metaanálisis de estudios doble ciego demostró

que cursos de antibióticos de corta duración (≤ 5 días) comparados con aquellos de mayor duración tienen resultados similares, siendo efectivas ambas estrategias de tratamiento⁽²⁴⁾.

En la tabla 3 se describen las recomendaciones sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica

Se recomienda la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular en todos aquellos pacientes con agudizaciones graves o muy graves por considerarse de alto riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa; así como en aquellos pacientes con agudizaciones menos graves pero con encamamiento o que permanecen inactivos⁽²⁵⁾.

Optimizar el tratamiento de las comorbilidades

Es importante un adecuado manejo de las enfermedades concomitantes durante la agudización.

Tratamiento no farmacológico

Oxigenoterapia

Se considera fundamental el aporte de oxígeno en aquellos pacientes que cursan con insuficiencia respiratoria^(15,16), para garantizar un adecuado aporte de O₂ a los tejidos y de este modo mejorar la vasoconstricción pulmonar, la sobrecarga del ventrículo derecho y alivio de la posible isquemia miocárdica. En los pacientes con EPOC el aporte de oxígeno debe ser controlado, ya que en muchos de ellos el principal estímulo del centro respiratorio depende del grado de hipoxemia, con lo que un aporte descontrolado de oxígeno podría suprimirlo y dar lugar a una carbonarrosis con riesgo vital.

En la guía GOLD se recomienda mantener una saturación de O₂ alrededor de 88-92 %, y se aconseja la realización de una gasometría arterial a los 30-60 minutos de iniciar la oxigenoterapia para garantizar la adecuada oxigenación sin hipercapnia secundaria. Asimismo, las guías recomiendan administrar oxígeno a bajo flujo a través de mascarillas ventury 24-28 % (preferiblemente por su mejor control de la FiO₂) o gafas nasales con 2-4 litros/min.

Rehabilitación respiratoria precoz

Varios estudios han demostrado que la rehabilitación respiratoria reduce los ingresos hospitalarios, disminuye la mortalidad, aumenta la tolerancia al ejercicio y mejora la calidad de vida relacionada con la enfermedad, en pacientes con EPOC que han sufrido una agudización⁽²⁶⁾. La actualización de la GesEPOC del 2014 incluye y recomienda la instauración de esquemas de rehabilitación con entrenamiento muscular de baja intensidad, movilización precoz y ejercicios respiratorios, tanto durante la agudización como posterior a ella, sobre todo en pacientes con ingresos prolongados⁽²²⁾.

Ventilación mecánica

Se considera indicado iniciar soporte ventilatorio en aquellos casos con acidosis respiratoria, disnea invalidante con signos suge-

TABLA 4. Indicaciones y contraindicaciones de la ventilación no invasiva (VNI)⁽¹⁵⁾

Indicaciones:

- Acidosis respiratoria (pH < 7,35) con hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) a pesar de tratamiento óptimo

Contraindicaciones:

- Parada respiratoria
- Inestabilidad cardiovascular
- Somnolencia que impida la colaboración del paciente
- Alto riesgo de aspiración
- Cirugía facial o gastroesofágica reciente
- Anomalías nasofaríngeas
- Quemados

rentes de agotamiento o alteración del nivel de conciencia a pesar del tratamiento médico adecuado. El soporte ventilatorio puede ser a través de ventilación mecánica no invasiva (VNI) o invasiva.

Se considera indicación para la VNI cuando persiste la acidosis respiratoria (pH < 7,35) con hipercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg) a pesar de tratamiento óptimo, ya que ha demostrado que disminuye la mortalidad, la necesidad de intubación endotraqueal, el fracaso terapéutico y las complicaciones asociadas al tratamiento. Las indicaciones y contraindicaciones se describen en la tabla 4.

La ventilación mecánica invasiva debe considerarse en casos de acidemia y/o hipoxemia grave, con deterioro del estado mental; casos de parada respiratoria, aspiraciones masivas, complicaciones cardiovasculares (shock, arritmias ventriculares graves) y en casos de fracaso de la VNI o de presencia de contraindicación para la misma^(15,16).

Aunque no se traten específicamente en este capítulo, no hay que olvidar que las medidas generales también deben realizarse en todo paciente agudizado, como son el abandono del hábito tabáquico, la vacunación antigripal y antineumocócica, la promoción de

TABLA 5. Indicaciones para derivar a valoración hospitalaria⁽¹⁵⁾

- Agudización grave o muy grave:
 - Disnea 3-4 de la escala mMRC
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Alteración del nivel de consciencia
 - Cianosis de nueva aparición
 - Utilización de musculatura accesoria
 - Edemas periféricos de nueva aparición
 - SpO₂ < 90 % o PaO₂ < 60 mmHg
 - Comorbilidad significativa grave (cardiopatía isquémica reciente, insuficiencia renal crónica, hepatopatía moderada-grave, etc.).
 - Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardiaca, etc.)
- Fracaso terapéutico en las agudizaciones moderadas (falta de respuesta al tratamiento)
- Pacientes con EPOC estable graves/muy graves y agudizaciones frecuentes (≥2) en el año previo
- Descartar otros diagnósticos (neumonía, neumotórax, insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar, etc.)
- Apoyo domiciliario insuficiente
- Deterioro del estado general

TABLA 6. Criterios de ingreso en la unidad de cuidados intensivos⁽¹⁵⁾

- Agudización muy grave:
 - Parada respiratoria
 - Alteración del nivel de consciencia (confusión, letargia, coma)
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Acidosis respiratoria grave (pH < 7,30)
- Disnea grave que no responde al tratamiento inicial
- Hipoxemia grave, a pesar de tratamiento (PaO₂ < 40 mmHg)
- Hipercapnia o acidosis respiratoria (pH < 7,25) a pesar de ventilación no invasiva
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva

esputo, y corticoides sistémicos que estarán indicados en el fracaso terapéutico o agudizaciones moderadas⁽¹⁵⁾.

En aquellos pacientes que presentan agudizaciones graves o muy graves, comorbilidades importantes o en casos de fracaso del manejo terapéutico ambulatorio, deberá considerarse el manejo hospitalario. En la tabla 5 se establecen las indicaciones para remitir al paciente a valoración hospitalaria. Los criterios de ingreso en la unidad de cuidados intensivos se describen en la tabla 6.

La *hospitalización a domicilio (HD)* representa una alternativa asistencial segura para pacientes con EPOC que sufren exacerbaciones sin presentar acidosis. Los pacientes con alteraciones del estado mental, cambios radiológicos o electrocardiográficos agudos, comorbilidades significativas y bajo apoyo social no deben ser incluidos en estos programas.

El Hospital de Día

El Hospital de Día constituye una herramienta de apoyo para el manejo de las agudizaciones que no presentan criterios de gravedad para su hospitalización, con el fin de ofrecer una mayor eficiencia y satisfacción para el paciente⁽²⁷⁻²⁹⁾.

estilos de vida saludables, incluyendo la actividad física, la nutrición, la hidratación y el autocuidado, con especial atención al empleo correcto de los inhaladores.

NIVELES ASISTENCIALES DE LA AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

Las agudizaciones leves y moderadas podrán ser tratadas de manera ambulatoria con control a las 48-72 horas para valorar la evolución y respuesta terapéutica con el fin de identificar fracasos terapéuticos tempranos. En manejo ambulatorio debe incluir la optimización del tratamiento broncodilatador, uso de antibióticos en aquellos pacientes con sospecha clínica de infección bronquial, considerando como principal indicador la purulencia del

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117: 398s-401s.
2. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.
3. López Campos JL, López Ramírez C, Márquez Martín E. Agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y condensación radiológica: tres preguntas controvertidas. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 503-4.
4. Boixeda R, Bacca S, Elías L, Capdevila JA, Vilá X, Mauria M, et al. La neumonía como comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Diferencias entre la exacerbación aguda de la EPOC y la neumonía en los pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 514-20.
5. Álvarez F, Bouza JA, García-Rodríguez JA, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 274-82.
6. Monsó E. Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: algo se esconde debajo de la alfombra. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 543-6.
7. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 1004-8.
8. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1316-20.
9. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1498-505.
10. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002; 347: 465-71.
11. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(Supl 4): 18-26.
12. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer T, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. *Thorax*. 2003; 58: 37-42.
13. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1618-23.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128-38.
15. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(Supl 1): 2-58.
16. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2014; 40-5.
17. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 1736-44.
18. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hanney M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD001288.
19. De Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double blind study. *Chest*. 2007; 132: 1741-7.
20. Davies I, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of COPD: a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 456-60.
21. Leuppi J, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short term vs. conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 2223-31.
22. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(Supl. 1): 1-16.

23. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 100-8.
24. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short course antibiotic treatment acute exacerbations of chronic bronchitis an COPD: a meta-analysis of double blind studies. *Thorax.* 2008; 63: 415-22.
25. Otero R, Grau E, Jiménez D, Uresandi F, López JL, Calderón E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 169-9.
26. Reid W, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt M, Marciniuk D. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 297-320.
27. Golpe R, Castro O, García M, López M, Pérez de Llano L. Hospital de día en Neumología. *Pneuma.* 2009; 5: 90-5.
28. Cots F, Raventos J, Ausín P, Chiarel P, Balcelis E, Castells X, et al. Hospital de día: análisis de resultados, costes y asignación de recursos en neumología. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 54-62.
29. Schwartzman K, Duquette G, Zaoude M, Dion M, Lagacé M, Poitras J, et al. Respiratory day hospital: a novel approach to acute respiratory care. *CMAJ.* 2001; 165: 1067-71.

INFECCIONES VIRALES RESPIRATORIAS

Dolores Álvaro Álvarez, Natividad Quilez Ruíz-Rico, Raquel Pérez Rojo,
María Belén Arnalich Jiménez

INTRODUCCIÓN

Los virus son la causa de la mayoría de las infecciones respiratorias. Generalmente solo afectan al tracto respiratorio superior y pueden ser consideradas leves, de curso benigno y autolimitado. Afectan a toda la población, precisando especial atención médica en ciertos grupos como niños, ancianos, inmunodeprimidos o con enfermedad crónica subyacente. En estos casos, los cuadros son potencialmente más graves y se asocian a una importante morbimortalidad.

VIRUS INFLUENZA

Influenza estacional o gripe estacional

Enfermedad vírica aguda que se transmite fácilmente entre personas y causa epidemias anuales. Representan un problema de salud pública, las epidemias pueden causar gran absentismo laboral, escolar, pérdidas de productividad y una sobrecarga para los centros sanitarios, que se ven desbordados en períodos de máxima actividad de la enfermedad.

Etiología

Virus RNA de siete u ocho fragmentos, esférico de 80-120 nm, perteneciente a la familia de los *Orthomyxoviridae*. Tres géneros causan gripe, los Influenzavirus A, B y C. La nomenclatura de los diferentes tipos se basa en las características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y los antígenos proteicos de la matriz o membrana (M). Los virus Influenza A son los más agresivos, se clasifican en subtipos en función de dos proteínas de la superficie: H-hemaglutinina y N-neuraminidasa. La forma de nombrar a cada género y las cepas

o subtipos se hace según el siguiente criterio: tipo del virus, huésped de origen (excepto en los de origen humano que no se da huésped), origen geográfico, número de cepa, año de aislamiento y subtipo según estructura H/N (p. ej., «A/Hong Kong/5/68 (H3N2)» para un virus de origen humano)⁽¹⁾.

El virus de la Influenza B infecta casi en exclusiva a humanos, menos frecuente y agresivo que el tipo A, con una tasa de mutación de dos a tres veces menor que el tipo A⁽²⁾, genéticamente menos diverso. La reducida tasa de cambios antigénicos y su limitado rango de huéspedes posibles, determina la inexistencia de pandemias de virus tipo B. Los virus B no se dividen en subtipos, se dividen en líneas y cepas. El Influenza C infecta a humanos y cerdos. Los casos de gripe C causan enfermedades respiratorias leves y cuadros banales en niños⁽³⁾. Es mucho menos frecuente que el A y el B.

Los virus de la influenza cambian constantemente y lo hacen de dos formas: 1) “*mediante variación antigénica menor*”: son pequeños cambios en los genes del virus que ocurren de manera continua según se reproduce el virus. Es el motivo por el que la composición de la vacuna debe revisarse y actualizarse todos los años, y 2) “*cambio antigénico mayor*”: es un cambio abrupto e importante en los virus tipo A, dando como resultado nuevas proteínas de hemaglutinina y neuraminidasa. El cambio, origina un nuevo subtipo de influenza A. Los virus de la influenza sufren cambios antigénicos menores todo el tiempo, el cambio antigénico mayor solo ocasionalmente. Los virus A sufren ambos cambios, los B solo el antigénico menor⁽⁴⁾.

Grupos de riesgo. Período de contagio

Las epidemias anuales afectan a toda la población, aunque presentan mayor riesgo de complicaciones determinados grupos (Tabla 1). Se puede contagiar desde un día antes de que aparezcan los síntomas, y hasta 5-7 días después del inicio de la enfermedad, los niños incluso más de 7 días. Los síntomas comienzan de 1-4 días después de que el virus entre en el organismo, se puede contagiar a otra persona antes de saber que se está enfermo. Algunas personas pueden infectarse y no tener síntomas y durante este tiempo esas personas pueden contagiar.

Propagación de persona a persona

La gripe estacional se propaga fácilmente y puede extenderse con rapidez en escuelas, residencias asistidas o lugares de trabajo y ciudades. Se transmite por gotas en aerosol con partículas infectadas por el virus, que el paciente expulsa al toser, estornudar o hablar y que son inhaladas por otras personas. Es menos frecuente que se propague a través de las manos infectadas, al tocar superficies u objetos contaminados (fómites) y tocarse posteriormente la boca o nariz. Son importantes las medidas higiénicas para evitar la transmisión. El virus resiste más en ambiente seco y frío, conserva su capacidad infectiva durante una semana a la temperatura del cuerpo humano, durante 30 días a 0°C y mucho más tiempo a menor temperatura. Se inactiva fácilmente por detergentes o desinfectantes.

Epidemia estacional

En climas templados las epidemias estacionales son durante el invierno, en regiones tropicales durante todo el año. La tasa de ataque anual de gripe a nivel mundial es del 5-10% en adultos y del 20-30% en niños, es causa de hospitalización y muerte, en los grupos de alto riesgo. Estas epidemias anuales causan en el mundo unos 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y unas 250.000 a 500.000 muertes. En países industrializados, ocurren en mayores de 65 años y en países en

TABLA 1. Pacientes con alto riesgo de complicaciones por gripe

- Niños < de 2 años
- Adultos ≥65 años
- Pacientes con enfermedades respiratorias, cardiovasculares, renales, hepáticas, hematológicas, metabólicas, neurológicas y neuromusculares
- Inmunosupresión, incluyendo inmunosupresión secundaria a fármacos y VIH
- Embarazadas y mujeres durante las dos semanas postparto
- Niños y adolescentes < 19 años en tratamiento prolongado con AAS
- Obesidad mórbida (IMC ≥40)
- Pacientes institucionalizados

desarrollo un gran porcentaje de las muertes infantiles por gripe se dan en esos países. En período epidémico, semanalmente, los médicos centinelas remiten datos a través de un sistema de redes integradas, “el sistema centinela de vigilancia de gripe”, en España (SVGE) (vgripe.isciii.es/gripe/) que informa del número de casos nuevos atendidos, tasa de incidencia según grupos de edad y región geográfica, muestras positivas para el virus de la gripe (también para VRS), tipo y subtipo de virus gripal, hospitalizaciones, casos graves, patología previa del paciente, defunciones, sensibilidad de los antivirales y de la cobertura vacunal. Asimismo, se informa de cómo se está comportando la epidemia en el resto del mundo.

Pandemia

Se produce cuando surge un nuevo virus gripal, que se propaga por el mundo y la mayoría de las personas no tiene inmunidad contra él. La pandemia más letal y conocida fue la denominada gripe española (**virus A subtipo H1N1**)⁽⁵⁾, que duró desde 1918 a 1919, así denominada porque España era el país que publicaba más datos. Se estima que entre 50

y 100 millones de personas fallecieron en todo el mundo, tan alta mortalidad fue debida a la gran tasa de infectividad (50% de la población expuesta) y a la gravedad de los síntomas, la mayoría por neumonía bacteriana secundaria, también por hemorragias masivas y edema pulmonar por el virus. La mortalidad fue entre el 2 y 20% de todos los infectados (tasa habitual de mortalidad de la gripe común del 0,1%). Afectó sobre todo a jóvenes, con un 99% de las muertes en personas por debajo de los 65 años, y más de la mitad en adultos entre los 20 y 40 años. La gripe común tiene sus mayores tasas de mortalidad, por el contrario, en población más joven (menores de dos años) y sobre todo entre los mayores de 70 años.

Contagio de animales a personas

Los virus de la influenza A se pueden encontrar en diferentes animales, como patos, pollos, cerdos, ballenas, caballos y focas. Los de influenza B circulan únicamente entre los humanos. Se han detectado casi todos los subtipos conocidos de los virus de la influenza A en aves, las aves acuáticas silvestres son el principal reservorio natural⁽⁶⁾. La mayoría de los virus causan infección asintomática o leve en aves; varía dependiendo de las propiedades del virus.

Los cerdos se pueden infectar con virus de influenza aviar y humana además de por los virus de la influenza porcina. Un ejemplo es la **gripe A (H1N1)⁽⁷⁾**, que surgió en la primavera 2009 y comenzó a causar enfermedad en las personas, causó la primera pandemia de los últimos 40 años. El origen de la infección es una variante de la cepa H1N1, con material genético de una cepa aviaria, dos cepas porcinas y una humana que sufrió una mutación y dio un salto entre especies (heterocontagio) de los cerdos a los humanos, para después permitir el contagio de persona a persona. Otro ejemplo de realineamiento es **el virus H7N9** (Fig. 1), los ocho genes del virus están relacionados con los virus de la influenza aviar que se detectaron en patos domésticos, aves silvestres y aves de corral domésticas en Asia.

Si bien es inusual que las personas se contagien de infecciones por influenza directamente de animales, se han dado brotes e infecciones esporádicas en humanos originados por virus de influenza aviar A.

Gripe aviar

Enfermedad infecciosa de las aves por virus de la influenza aviar; presentan un patrón estacional, circulan a niveles más altos cuando las temperaturas son bajas. La mayoría no infectan al ser humano; algunos como el **A(H5N1)** y **A(H7N9)** pueden causar infecciones humanas graves. El subtipo **A(H5N1)⁽⁸⁾** infectó por vez primera al ser humano en 1997 en Hong Kong (China), se propagó de Asia a Europa y África y se ha arraigado en las aves de corral de algunos países, produciendo millones de casos de infección en estos animales, varios cientos de casos humanos y la muerte de muchas personas. En marzo de 2013 se comunicó un nuevo virus **A(H7N9)** responsable de la epidemia descrita en China⁽⁹⁾ (Fig. 1), la mayoría de afectados presentó enfermedad respiratoria grave, casi un tercio murió, no se encontró evidencia de contagio de persona a persona ni casos fuera de China. La tasa de letalidad de las infecciones humanas por estos virus es mayor que la de la gripe estacional. El principal factor de riesgo en humanos es la exposición directa o indirecta a aves de corral infectadas, enfermas o muertas, o a entornos contaminados. No hay pruebas de que la enfermedad se transmita a través de los alimentos, siempre que hayan sido bien cocinados. El período de incubación en humanos puede ser superior a la gripe estacional oscilando entre 2 y 8 días, incluso hasta los 17 días en A(H5N1).

Manifestaciones clínicas

Gripe estacional

Gripe no complicada

Los síntomas son fiebre de inicio brusco, cefalea, mialgias y malestar general⁽¹⁰⁾, tras un período de incubación de 2 a 4 días⁽¹¹⁾. Junto con síntomas de la vía respiratoria, como tos

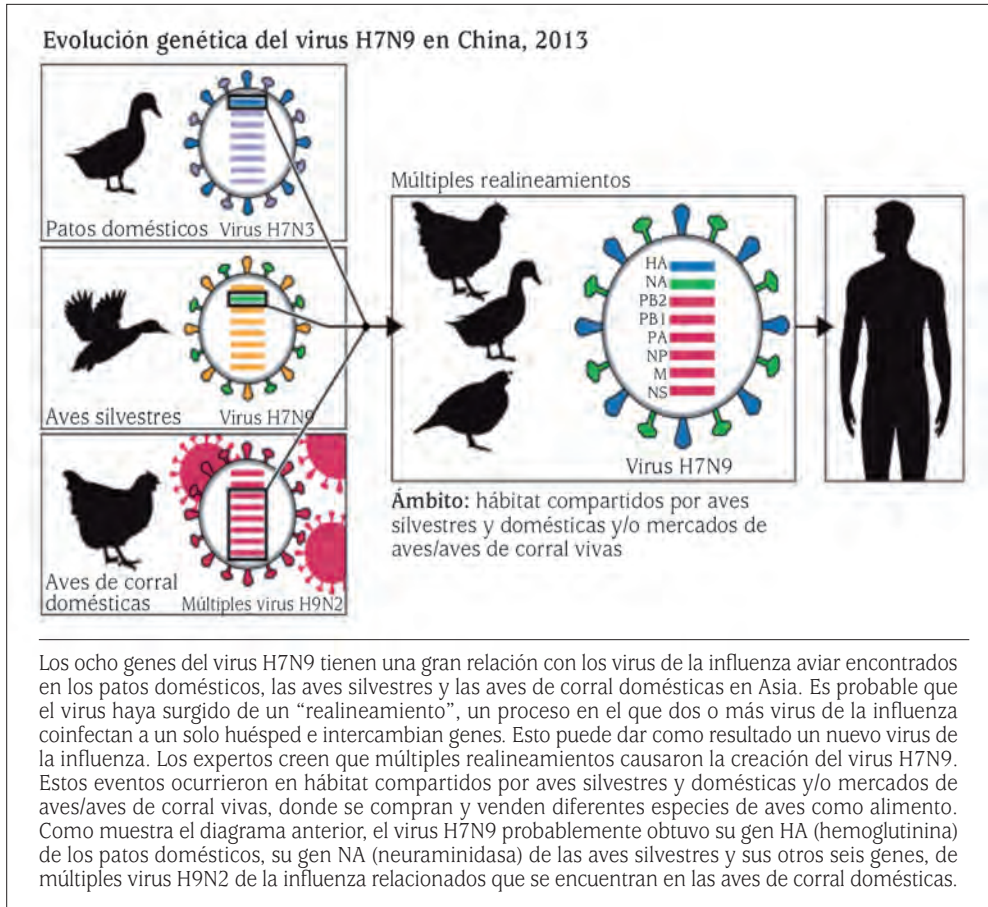


FIGURA 1. Virus H7N9.

sin expectoración, odinofagia y congestión nasal. Puede presentarse sin fiebre o con síntomas sistémicos sin síntomas respiratorios. La exploración física suele ser anodina. Puede aparecer rubefacción facial y pequeñas adenopatías cervicales, sobre todo en jóvenes. La hiperemia amigdalar es rara, incluso con odinofagia. Los síntomas desaparecen durante los 2-5 días siguientes, aunque en algunos casos la astenia puede persistir varias semanas después.

Gripe complicada

Neumonía

Es la complicación más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas (Tabla 1).

Tipos de neumonía: 1) *Neumonía por virus influenza*: la neumonía menos frecuente pero la más grave. El paciente presenta fiebre alta, disnea e incluso cianosis. Afecta a pacientes con enfermedades respiratorias crónicas de base⁽¹²⁾. Radiológicamente se caracteriza por infiltrado pulmonar bilateral reticular o retículo nodular, se puede asociar a infiltrado alveolar. En TC torácica se observa infiltrado multifocal peribroncovascular o consolidación subpleural, con o sin infiltrado en vidrio deslustrado; 2) *Neumonía bacteriana secundaria*: es una de las complicaciones más importantes, aumenta la morbilidad y mortalidad de la infección por influenza, sobre todo en pacientes ≥ 65 años. Se caracteriza por fiebre

alta, síntomas respiratorios (tos, expectoración purulenta) e infiltrado radiológico tras una mejoría inicial de los síntomas de debut de la infección. El virus agrede directamente el epitelio traqueobronquial, produciendo una disminución en número y tamaño de los cilios, pudiendo mediar en la infección pulmonar por *S. pneumoniae* el nivel de neuraminidasa⁽¹³⁾. Las bacterias que con mayor frecuencia la producen son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*⁽¹⁴⁾. El *S. aureus* meticilín resistente se ha aislado en neumonías bacterianas secundarias durante epidemias de gripe con una alta tasa de mortalidad en pacientes jóvenes sanos⁽¹⁵⁾; 3) *Neumonía mixta*: presentan una evolución insidiosa sin mejoría de los síntomas o con mejoría inicial y empeoramiento posterior con predominio de síntomas respiratorios. En el esputo se aíslan tanto virus influenza como bacterias.

Otros

- *Miositis y rabdomiólisis*: más frecuente en niños. Se caracteriza por debilidad importante en grupos musculares afectados, sobre todo en piernas con elevación de CPK en suero y mioglobinuria que puede producir fallo renal agudo⁽¹⁶⁾.
- *Afectación del sistema nervioso central*: encefalopatía, encefalitis, mielitis transversa, meningitis aséptica y síndrome de Guillain-Barré⁽¹⁷⁾.
- *Complicaciones cardiológicas*: las alteraciones en ECG son frecuentes en pacientes con gripe, son secundarias a las enfermedades cardiológicas de base. No obstante, en diferentes estudios se ha observado un aumento de incidencia de cardiopatía isquémica en los días siguientes al inicio de la infección en los periodos epidémicos⁽¹⁸⁾. La pericarditis y miocarditis son complicaciones muy raras.
- *Shock séptico*: se han descrito casos por *Staphylococcus aureus*, la mayoría de los casos documentados con infección por virus influenza B.

Gripe porcina

La infección por virus H1N1 tiene un período de incubación de hasta 7 días. La presencia de complicaciones del tracto respiratorio inferior, la presencia de shock/sepsis, fallo multiorgánico, ingreso en UCI, VMI y la mortalidad son más frecuentes que en la gripe estacional⁽¹⁹⁾.

Gripe aviar

Las epidemias producidas por el virus H5N1 afectan más frecuentemente a niños y adultos jóvenes y tienen una alta mortalidad⁽²⁰⁾. La mayoría de los pacientes ha estado expuesto a aves enfermas o muertas. La infección puede ser leve o comprometer la vida del paciente, en función del tiempo de exposición y la cepa del virus⁽²¹⁾. Los síntomas más frecuentes son respiratorios, pero puede cursar solo con síntomas gastrointestinales o del SNC. Los virus H7N7 y H7N3 afectan fundamentalmente al epitelio conjuntival, presentando conjuntivitis tras contacto directo con aves o material contaminado (excrementos, huevos, plumas)⁽²²⁾. El virus H9N2 produce enfermedad respiratoria leve y autolimitada en niños.

Diagnóstico

Durante las epidemias, la gripe estacional puede ser diagnosticada por criterios clínicos (presencia de fiebre y síntomas respiratorios agudos)^(23,24). Para el diagnóstico de los casos esporádicos, fuera de epidemias, los criterios clínicos deben ser confirmados con test diagnósticos de laboratorio (Tabla 2, Fig. 2). Las indicaciones para la realización de éstos, así como para la interpretación de los resultados, son distintas en las epidemias de gripe que en los periodos libres de epidemia (Tabla 3, Fig. 3)⁽²⁵⁾. Se deben realizar los test de detección de virus H5N1 en los pacientes que cumplan criterios (Tabla 4), siendo el test de elección la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa) por ser el más sensible y específico, además de rápido. En la infección por H1N1 se define como: 1) caso sospechoso la presencia de fiebre (37,8°C o mayor), tos u odinofagia en ausencia de otras etiologías; y 2) caso confirmado cuan-

TABLA 2. Test diagnósticos de gripe

Prueba	Tiempo de resultado	Muestras	Características
RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)	2 h	Frotis nasofaríngeo Lavado nasofaríngeo o bronquial Aspirado nasal o bronquial Esputo Frotis amigdalares	Alta sensibilidad y especificidad muy alta Diferencia entre virus influenza A y B y subtipos (incluido H1N1 y H5N1)
Inmunofluorescencia		Frotis nasofaríngeo Lavado nasofaríngeo o bronquial Aspirado nasal o bronquial	Sensibilidad moderadamente alta y alta especificidad
Inmunofluorescencia directa	2 a 4 h		Detecta y distingue entre influenza A y B y entre influenza A/B y otros virus respiratorios
Inmunofluorescencia indirecta	2 a 4 h		Detecta y distingue entre influenza A y B y entre influenza A/B y otros virus respiratorios
Test diagnósticos rápidos		Frotis nasofaríngeo Lavado nasal, frotis amigdalares	Sensibilidad de moderada a baja. Especificidad alta. Recomendados durante los picos epidémicos, los resultados negativos no excluye la presencia de influenza
Análisis de inmunofluorescencia	10 a 20 min		Dependiendo de su utilización puede distinguir entre virus A y B, detectar solo virus A o detectarlos pero no distinguir entre virus A y B
Inmunoanálisis enzimático. Para detectar la nucleoproteína de la gripe A.			Detecta pero no distingue entre virus A y B
Cultivo de virus		Frotis nasofaríngeo Lavado nasofaríngeo o bronquial Aspirado nasal o endotraqueal Esputo Frotis amigdalares	Sensibilidad moderadamente alta. El que mayor especificidad tiene. Tests de confirmación de los tests de <i>screening</i> y vigilancia de salud pública, no útil para toma de decisiones clínicas en el momento agudo
Cultivo Shell	48 a 72 h		
Aislamiento en cultivo celular	3 a 10 días		
Tests serológicos (prueba de inhibición de la hemaglutinación (IHA), ELISA, fijación de complemento y neutralización)		Suero	Solo disponible en laboratorios de referencia, no útil para el manejo clínico del paciente, solo recomendados para el diagnóstico retrospectivo, supervivencia o revisiones

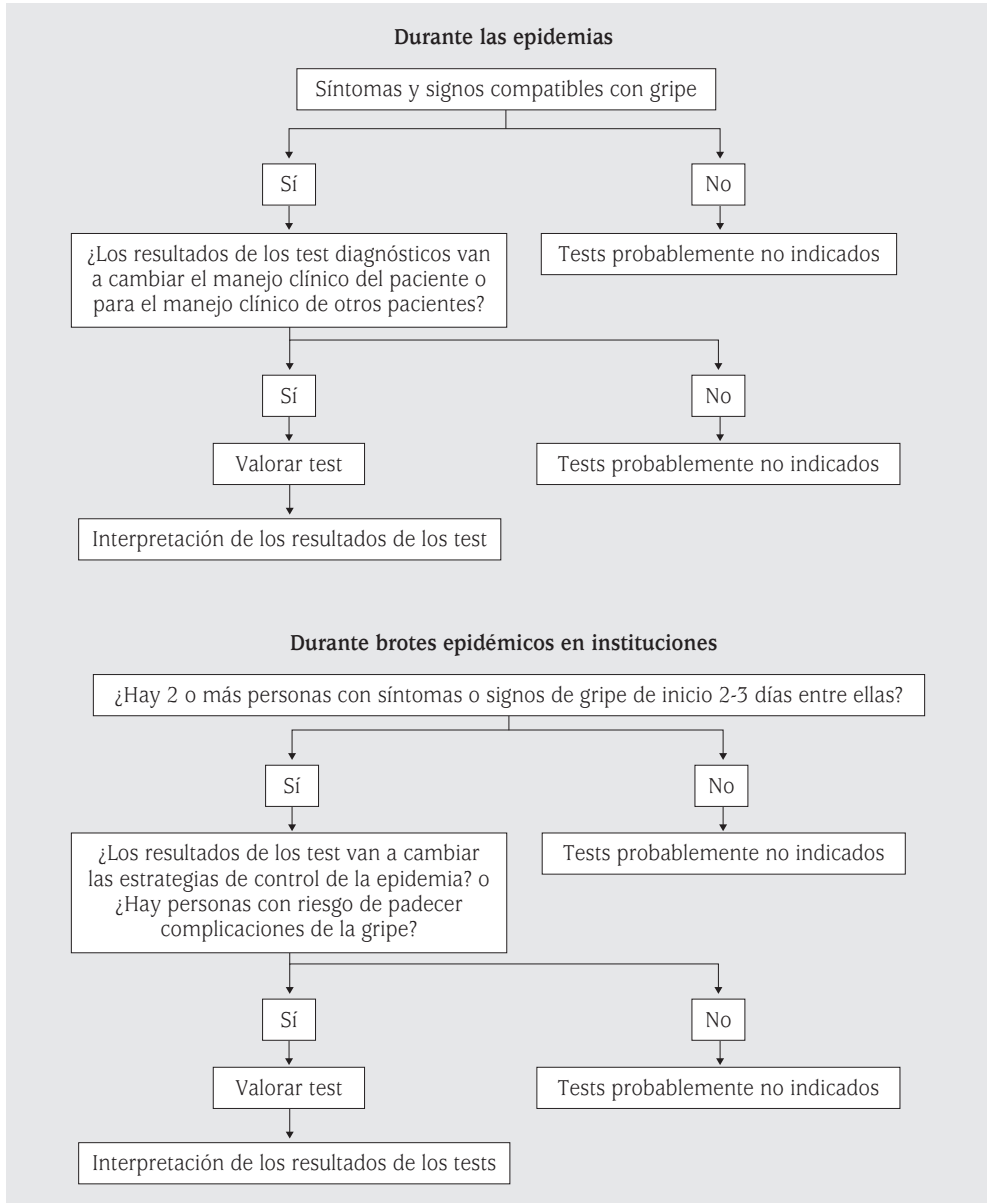


FIGURA 2. Indicación de test diagnósticos de gripe.

do en presencia de los síntomas previos se confirma la presencia de virus influenza A (H1N1) en cultivo o PCR en tiempo real (rRT-PCR).

Tratamiento

Fundamentalmente sintomático, reposo, beber abundantes líquidos y antipiréticos. No

se recomienda dar aspirina a niños ni adolescentes, por riesgo de síndrome de Reye. Existen fármacos antivirales que impiden la difusión del virus gripal en el organismo, cuya utilización es limitada. Lo ideal es que se administren en las fases iniciales de la enfermedad, en las 48 horas siguientes a la

TABLA 3. Pacientes con indicación de test diagnósticos de gripe

En período de alta incidencia:

- Pacientes inmunodeprimidos, con alto riesgo de padecer complicaciones, con presencia de fiebre y síntomas respiratorios, durante los 5 primeros días tras el inicio de los mismos
- Pacientes inmunodeprimidos con fiebre y síntomas respiratorios independientemente de los días tras el inicio de los síntomas
- Pacientes ingresados con fiebre y síntomas respiratorios, incluso con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, independientemente del tiempo que haya transcurrido tras el inicio de los síntomas
- Pacientes con fiebre y síntomas respiratorios tras alta hospitalaria, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas
- Pacientes inmunocompetentes, sin riesgo de complicaciones, con fiebre y síntomas respiratorios, si los resultados pueden ayudar a la vigilancia sanitaria

En cualquier período del año:

- Personal sanitario, personas institucionalizadas o ingresadas o los visitantes de cualquier institución durante una epidemia de gripe que presenten fiebre y síntomas respiratorios
- Individuos epidemiológicamente ligados a una epidemia (cuidadores y personas cercanas de personas con sospecha de gripe, turistas procedentes de lugares con casos de gripe, participantes de eventos internacionales y pasajeros de cruceros)

aparición de los síntomas, pueden reducir la duración de la enfermedad, la gravedad de los síntomas y las complicaciones⁽²⁶⁾. Existen dos grupos de fármacos antivirales: 1) **inhibidores de la proteína M2 (amantadina y rimantadina)** solo de los virus Influenza A tienen importantes efectos secundarios (5-10%), como nerviosismo, ansiedad, insomnio y trastornos gastrointestinales, además pueden desarrollar rápidamente resistencia intrínseca y cruzada, por lo que son poco utilizados. La rimantadina no está comercializada en España; 2) **inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir)** actúan frente a los virus gripales A y B. Del zanamivir el efecto secundario más frecuente es la agudización de asma, no se recomienda en personas con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Oseltamivir puede provocar sobre todo alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. Alguno de estos fármacos pueden ser utilizados también como profilaxis, para prevenir el contagio en pacientes con alto riesgo, pero en ningún caso el uso de estos fármacos debe ser un susti-

tuto de la vacunación. En el caso de la gripe aviar (H5N1 y H7N1) los síntomas pueden afrontarse administrando antivirales. El virus H5N1 es susceptible a oseltamivir⁽²⁷⁾. En casos graves de gripe A (H1N1) deben tratarse con antivirales para reducir el riesgo de complicaciones, recomendándose administrar de inmediato en las primeras 48 h oseltamivir. En pacientes que no mejoran o cuyo estado se deteriora aunque haya transcurrido más tiempo se debe administrar zanamivir^(28,29).

Vacunación

La vacuna antigripal debe ser modificada anualmente, adaptándola a las cepas que se estima circularán en cada temporada. La OMS publica anualmente las recomendaciones sobre el contenido de la vacuna, es trivalente y contiene tres cepas (dos del tipo A y una tipo B). Hay dos tipos de vacunas, *vacunas de antígeno de superficie*, que contienen antígenos de superficie purificados *N-H* y otras *vacunas de virus Split, virus "roto" o fraccionadas* que son preparadas por destrucción de la membrana lipídica del virus. Ambas muestran

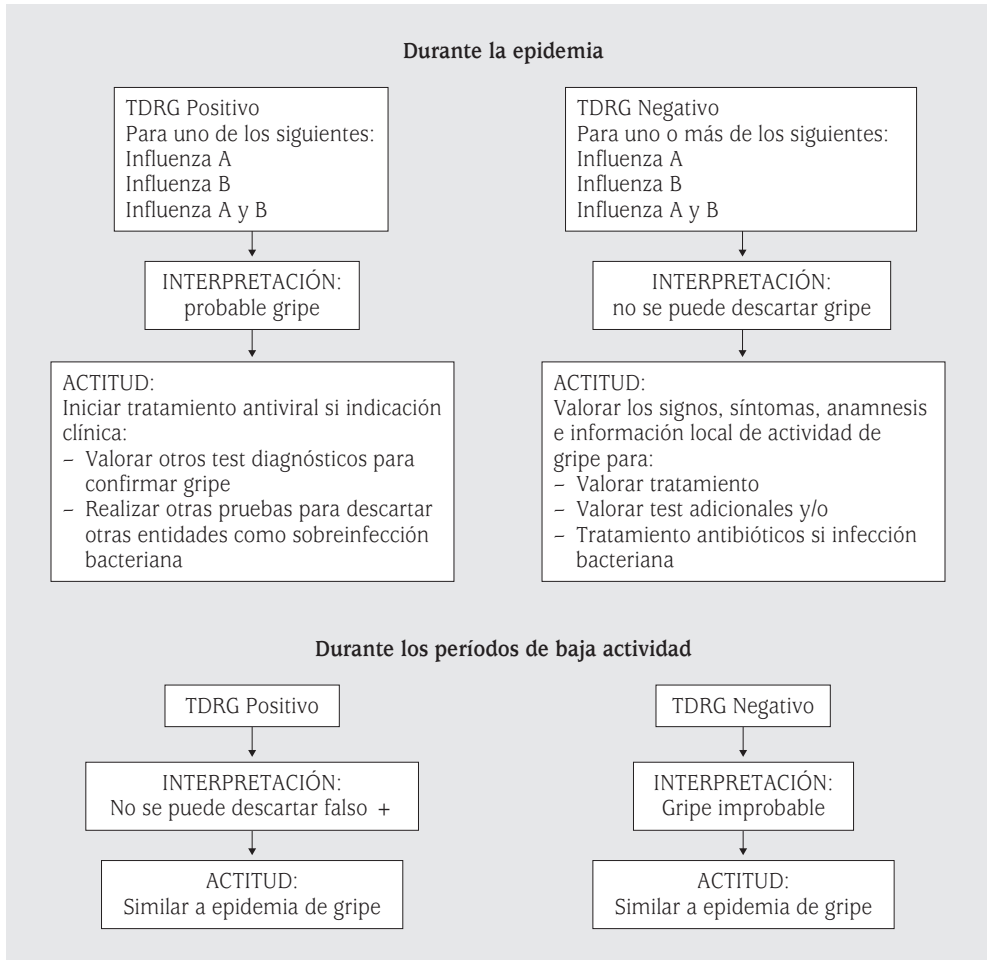


FIGURA 3. Interpretación de los tests diagnósticos rápidos de gripe (TDRG).

eficacia y efectos adversos equivalentes. Se administran 0,5 ml por vía intramuscular en dosis única (0,25 en niños de 6 meses a 3 años)⁽⁵⁰⁾. Las indicaciones de la vacunación antigripal están establecidas según grupos de riesgo (Tabla 5). Los efectos adversos son escasos, reacción local, fiebre y mialgia. La protección que aporta es del 75% para el virus A y del 51-97% para el B para cepas similares a las vacunales, reduce la muerte hospitalaria por neumonía y virus Influenza en un 65% y por insuficiencia respiratoria en un 45%. La revacunación incrementa el grado de protección.

OTROS VIRUS EMERGENTES

La mayoría de las infecciones respiratorias víricas se deben a los virus clásicos parainfluenza, influenza, virus respiratoria sincitial, adenovirus y coronavirus clásicos. Sin embargo, la implantación y perfeccionamiento de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha supuesto el descubrimiento de nuevos virus patógenos, algunos de los cuales pueden causar graves cuadros neumónicos y a los que se han denominado virus emergentes. Entre ellos, se encuentran el **metapneumovirus humano (hMPV)**⁽⁵¹⁾ de la familia de los *Paramyxoviridae* y de la familia de los *Coronavirus*, el **SARSCoV**

TABLA 4. Indicación de test diagnósticos de H5N1

- Pacientes con enfermedad que requiera hospitalización o con resultado fatal y
- Tengan una $T^a \geq 38^\circ\text{C}$ en las últimas 24 horas o una historia de febrícula en las últimas 24 horas y
- Una radiografía que confirma neumonía, síndrome de distrés respiratorio u otra enfermedad respiratoria grave y
- Tengan al menos uno de las siguientes exposiciones en los 7 días previos a la aparición de los síntomas
- Viaje a un país donde se haya documentado H5N1 en aves, pájaros salvajes y/o humanos y tenga alguna de las siguientes exposiciones potenciales durante el viaje:
 - Contacto directo con aves o pájaros salvajes aparentemente sanos, enfermos o muertos
 - Contacto directo con superficies contaminadas por excrementos o partes de aves
 - Consumo de aves parcialmente cocinadas o productos de las mismas
 - Contacto cercano con un caso confirmado de H1N5 en un animal distinto de un ave
 - Contacto cercano con una persona hospitalizada o muerta por enfermedad respiratoria de etiología no conocida
 - Visita a un mercado con aves sueltas y vivas
 - Contacto con muestras animales o humanas sospechosas de estar contaminadas con H5N1
- Contacto cercano con un caso confirmado de H5N1
- Contacto cercano con una persona sospechosa de tener H5N1 en estudio
- Trabajar con virus H5N1 vivos en un laboratorio

causante del síndrome respiratorio agudo grave⁽³²⁾, el **HCoVNL63** identificado por primera vez en Holanda⁽³³⁾ y el **HCoV-HKU1** en Hong Kong⁽³⁴⁾. Más recientemente, se ha descrito el **MERS-CoV**, causante del llamado síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Dentro de los virus DNA, se han identificado tres nuevos patógenos, en 2005 se aisló el **bocavirus humano (HBoV)**⁽³⁵⁾ y en el 2007 dos nuevos virus del grupo de los polyomavirus^(36,37).

En esta parte del capítulo se revisará la epidemiología y la características clínicas de las infecciones respiratorias ocasionadas por el VRS, por su especial relevancia, y las que son debidas a los denominados virus emergentes.

Virus respiratorio sincitial (VRS)

Es un virus conocido descubierto en 1956 por J.A. Morris en Estados Unidos de Norteamérica. Es un mixovirus RNA, del género Pneumovirus, que pertenece a la familia de los *Paramyxoviridae*⁽³¹⁾. Por su frecuencia, es un patógeno importante en las infecciones de vías

respiratorias que causa una morbimortalidad importante en ancianos y adultos de alto riesgo, así como en los que presentan trastornos cardiopulmonares subyacentes y/o inmunosupresión. Tan solo ha sido superado por el virus influenza entre los patógenos virales que causan enfermedades graves en ancianos y en adultos de alto riesgo⁽³⁵⁾.

Es muy contagioso. La transmisión de gotitas no es el mecanismo más importante, es sobre todo debido al contacto con las secreciones en manos u objetos. El virus puede estar en las superficies de objetos contaminados durante varias horas y en las manos al menos durante media hora. La importancia tanto de las medidas profilácticas como de las medidas higiénicas es fundamental (lavado de manos, uso de guantes, etc.). Las epidemias por VRS muestran un marcado ritmo estacional, en los meses de invierno, desde principios de noviembre hasta mediados de febrero.

La clínica va desde cuadros leves de infección respiratoria alta o bronquiolitis en niños

TABLA 5. Grupos de población en los que se recomienda la vacunación antigripal, según recomendaciones aprobadas por la Comisión Nacional de Salud Pública

1. Personas de edad mayor o igual a 65 años, sobre todo personas que conviven en instituciones cerradas
2. Personas menores de 65 años que presentan un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe:
 - Niños (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo hipertensión arterial aislada) o respiratorias crónicas (incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma)
 - Niños (mayores de 6 meses) y adultos con: enfermedades metabólicas, incluida diabetes mellitus, obesidad mórbida, insuficiencia renal, hemoglobinopatías y anemias, asplenia, enfermedad hepática crónica, enfermedades neuromusculares graves, inmunosupresión, implante coclear o en espera del mismo, trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras
 - Residentes en instituciones cerradas, de cualquier edad a partir de 6 meses, que padezcan procesos crónicos
 - Niños de 6 meses a 18 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico
 - Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación
3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:
 - Trabajadores de los centros sanitarios, sobre todo los que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo
 - Trabajadores de instituciones geriátricas
 - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos
 - Personas que conviven en el hogar, incluidos niños, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial
4. Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:
 - Personas que trabajan en servicios públicos esenciales: Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, bomberos, servicios de protección civil, personas que trabajan en los servicios de emergencia sanitaria, trabajadores de instituciones penitenciarias, personas que por su ocupación pueden estar en contacto con aves con sospecha o confirmación de infección por virus de gripe aviar altamente patogénico

No vacunar a: personas con alergia o hipersensibilidad al huevo y sus derivados, niños menores de 6 meses, personas que presenten una enfermedad aguda con fiebre debiendo esperar hasta que esta situación remita

pequeños como forma más frecuente, pero en pacientes de riesgo (Tabla 6) pueden ocasionar cuadros más graves. También está descrito el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) debido al VRS, pero es muy poco común en adultos previamente sanos. Se ha descrito la relación entre bronquiolitis viral por VRS y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes y/o asma^(58,59). No obstante, esta asociación con

un asma posterior también ha sido asociada con otros virus.

Como agente antiviral específico, la ribavirina ha sido el único antiviral aprobado pero su experiencia es limitada, por lo que serán precisos nuevos estudios. Lo más importante son las medidas de soporte a base de administración suplementaria de oxígeno y ventilación mecánica cuando sea necesario. No se ha de-

TABLA 6. Factores de riesgo para infecciones graves por VRS

- Edad inferior a 6 semanas
- Prematuridad
- Comorbilidades: inmunodeficiencias, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica
- Otros: malnutrición, tabaquismo pasivo, hacinamiento en el hogar...

mostrado ningún beneficio con el tratamiento corticoideo ni con antibióticos.

Coronavirus (HCoV)

Pertencen a una amplia familia de virus RNA denominada familia *Coronaviridae*. Son partículas pleomórficas de 80-160 nm, envueltas con proyecciones superficiales en forma de pétalo con gran facilidad para mutar. Los Coronavirus (CoVs) infectan y pueden causar enfermedades en muchas especies: murciélagos, aves, gatos, perros, cerdos, roedores, caballos, ballenas y también en humanos.

Hasta 2002 solo había descritas dos especies de Coronavirus humanos (HCoVs): **HCoV-229E** y **HCoV-OC43**, como causantes de enfermedades respiratorias leves. Entre finales de 2002 y 2003 se describió **SARS-CoV** causante del síndrome agudo respiratorio grave, que afectó a 30 países de los cinco continentes, con una tasa promedio de mortalidad global cercana a un 13%. Más tarde, se aislaron dos nuevos coronavirus, en 2004, por técnicas amplificación genómica, el **HCoV-NL63** y en 2005 el **HCoV-HKU1**. Recientemente, en septiembre de 2012, se describe un nuevo Coronavirus humano el **MERS-HCoV** (*Middle East Respiratory Syndrome-Human Coronavirus*), a partir de un paciente fallecido en Arabia Saudí.

El CoV-SARS fue descrito en China en el 2002. De origen zoonótico, su reservorio son murciélagos insectívoros, que transmiten la infección a animales comercializados en mercados chinos, como la civeta. Es el causante del llamado **síndrome respiratorio agudo grave**

(**SARS**), que afectó a pacientes que habían estado ocupacionalmente expuestos a animales exóticos destinados al consumo. La proximidad a los animales podría haber permitido a estos patógenos para animales dar el salto interespecie.

Al final de la epidemia, en julio de 2003, el número total acumulado de casos probables de SARS fue de 8.096, con 774 (9,56%) muertos; del total de afectados, el 21% fueron profesionales sanitarios^(40,41). Se transmite por contacto directo con secreciones, gotitas y en menor medida por aerosoles, pudiendo haber diseminación por deposiciones. Hay transmisión del virus de persona a persona.

El periodo de incubación es variable (2-11 días). Los síntomas iniciales son: fiebre superior a 38°C, acompañada frecuentemente de escalofríos, cefalea, astenia, mialgias y, en algunos casos, diarrea. Llama la atención la ausencia de síntomas de vías aéreas superiores. Los síntomas respiratorios (tos seca y disnea) comienzan entre tres y siete días más tarde. En la radiografía de tórax, presentan imágenes de condensación y en la analítica destaca la linfopenia absoluta, trombopenia y elevación de la lactodeshidrogenasa, transaminasas y creatinina. En un 10%, puede progresar a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) precisando ingreso en UCI. Produce un 5% de mortalidad⁽⁴²⁾.

En la epidemia de 2002 se definió como caso sospechoso de SARS, aquella persona que presentaba, después del 1 de noviembre de 2002, fiebre > 38°C y tos o dificultad respiratoria, junto con historia de contacto estrecho con otros casos sospechosos o probable de SARS y/o viaje o residencia en un área de reciente transmisión local de SARS, en los días previos a la aparición de síntomas. Se definía como caso probable: 1) caso sospechoso con hallazgos radiológicos de neumonía o síndrome de distrés respiratorio; 2) caso sospechoso positivo para el SAR-CoV en una o más muestras de laboratorio; o 3) caso sospechoso con evidencia en la autopsia de síndrome de distrés respiratorio de causa desconocida⁽⁴³⁾ (Tabla 7).

TABLA 7.

Caso SOSPECHOSO de SARS

Fiebre > 38°C y tos o dificultad respiratoria, y:

- Historia de contacto estrecho con otros casos sospechosos o probables de SARS y/o
- Viaje o residencia en un área de reciente transmisión local de SARS, en los días previos a la aparición de síntomas

Caso PROBABLE de SARS:

- Caso sospechoso, positivo para el SAR-CoV en una o más muestras de laboratorio
- Caso sospechoso, con hallazgo Rx de neumonía o SDRA
- Caso sospechoso, con evidencia en la autopsia de SDRA respiratorio de causa desconocida

No existe un tratamiento específico contra estos virus. Diversos autores han recomendado el tratamiento precoz con ribavirina y altas dosis de corticoides (por su similitud con la bronquiolitis obliterante, así como por los hallazgos necróticos de la también llamada neumonía asiática (NA), propios de SDRA, y por su efecto inmunomodulador), pero la falta de un grupo control impide sacar conclusiones firmes acerca del beneficio de esta asociación⁽⁴³⁾. Otros autores no la creen beneficiosa y alertan de los posibles efectos iatrogénicos de la ribavirina: anemia hemolítica grave e incluso teratógenos.

En cuanto a los coronavirus **HCoV-NL63** y **HCoV-NKU1**, los primeros casos descritos de infecciones correspondían a ancianos con enfermedades cardiovasculares o pulmonares subyacentes, atribuyéndosele una alta mortalidad. También, dentro de las series pediátricas, la mayoría de pacientes tenían patología de base. Pueden presentar síntomas gastrointestinales. Un gran estudio llevado a cabo en Hong Kong ha demostrado una clara asociación entre infección por HCoV-NKU1 y convulsiones febriles.

El **coronavirus** más recientemente aislado es el **MERS-CoV** en Arabia Saudita en el 2012, causante del llamado **síndrome respiratorio**

de Oriente Medio (MERS). Casi todos los pacientes con infección por el virus se han contagiado en los países de la península arábiga o sus proximidades. Se sabe que las secreciones nasales de los camellos son transmisores de la enfermedad, y ciertas especies de murciélago parecen ser un reservorio del virus, aunque algunos contagios se han producido por contacto directo o cercano con una persona infectada. Se han producido casos en el personal sanitario que atendía a los pacientes. A partir de mediados de marzo del 2014 hubo un aumento sustancial en el número de casos reportados del MERS a nivel mundial.

Los síntomas iniciales de la enfermedad son la fiebre, acompañada de tos y dificultad respiratoria, con una mortalidad próxima al 30%. Tanto MERS-CoV, como SARS-CoV, pueden causar insuficiencia respiratoria grave y manifestaciones extrapulmonares, como la diarrea. Aunque hay algunas similitudes en las características clínicas, el MERS progresa a insuficiencia respiratoria mucho más rápidamente que el SARS. La mayor tasa de letalidad del MERS está probablemente relacionada con la edad avanzada y enfermedades comórbidas⁽⁴³⁾.

Metapneumovirus humano (hMPV)

Se trata de un virus RNA, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. En 2001 Van de Hoogen y cols., en muestras respiratorias de 28 niños, recogidas a lo largo de 20 años durante los meses de invierno. Todos presentaban síntomas de infección respiratoria y 27 de los 28 eran menores de 5 años. Fue denominado metapneumovirus humano (hMPV)⁽⁴⁴⁾.

En los datos de seroprevalencia de los que disponemos, indican que entre los 6 y 12 meses de vida, el 25% de los niños tienen anticuerpos frente a hMPV y a la edad de 5-10 años, prácticamente todos los niños se han infectado por hMPV. La mayoría de los casos se presentan en invierno y primeros meses de la primavera. Se asocia a agentes virales como adenovirus, VRS e influenza. Algunos autores han sugerido como riesgo de gravedad la asociación con VRS.

Se transmite por gotitas y contacto directo con secreciones, al igual que el VRS. El período de incubación no está bien establecido, pero podría ser de 5 a 7 días. Se excreta por un período que varía entre 1 a 6 semanas. Las manifestaciones clínicas que producen van desde infecciones respiratorias de vías altas, hasta bronquiolitis o neumonía, cuadro más grave cuanto menor es la edad del niño. Pacientes de riesgo son inmunocomprometidos, ancianos y RN, sin embargo también se han descrito casos graves en pacientes sanos. Entre las manifestaciones extrapulmonares se ha descrito encefalitis. No existe tratamiento específico.

Bocavirus humano (HBoV)

Descrito por primera vez en el año 2005 por Allander y cols., identificado en muestras de aspirado nasofaríngeo en niños con infecciones del tracto respiratorio inferior⁽⁴⁵⁾. Son virus DNA de tamaño muy pequeño, de la familia *Parvoviridae*, género *Bocavirus*. La mayoría de los casos se detectan en los meses de invierno y afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años, siendo rara en adultos. Un estudio seroepidemiológico ha demostrado que casi todos los niños de 5 años tienen anticuerpos contra HBoV. Destaca el porcentaje de coinfección con otros virus, 34,6 a 72 % en diversas series, lo que ha llevado a cuestionar su rol como patógeno respiratorio⁽⁴⁶⁾. La mayoría de los casos son detectados en los meses de invierno.

Clínicamente presentan características similares al VRS y MPVh, con cuadros que pueden ir desde infección respiratoria de vías altas a cuadros más graves de distrés respiratorio. HBoV ha sido identificado en 31 % de pacientes con enfermedad de Kawasaki, sugiriendo que este virus podría tener un rol patogénico en algunos casos de esta patología⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, la evidencia para ello es insuficiente, por lo tanto, se necesita confirmar estos hallazgos con otros estudios.

CONCLUSIONES

Las infecciones causadas por virus representan un porcentaje muy importante de

las infecciones respiratorias, siendo la gripe estacional uno de los mayores problemas socio-sanitarios al que se enfrentan los países cada año durante la máxima actividad de la enfermedad. El alto grado de infectabilidad de estos virus, unido a los cambios genéticos que sufren de forma constante, suponen una amenaza para el desarrollo de posibles pandemias. Hasta el momento, la vacunación antigripal es la forma más eficaz de prevenir la enfermedad, sobre todo en las personas con mayor riesgo de sufrir complicaciones. Si bien es cierto que en el mundo occidental la infección más conocida es la gripe estacional por virus influenza, cobra cada vez más importancia la posible amenaza que supone el incremento de los virus emergentes, virus con una alta tasa de morbi-mortalidad, fundamentalmente en personas con enfermedades crónicas y que unido al cada vez mayor tránsito de personas entre los países, facilita la propagación de los mismos, sin olvidar las posibles mutaciones virales dentro de un mismo huésped y entre diferentes especies. Los brotes de gripe aviaria en las aves de corral son motivo de preocupación para la salud pública mundial, por su efecto en las propias aves, por la posibilidad de que causen enfermedad humana grave, y por su potencial pandémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. Bull World Health Organ. 1980; 58: 585-91.
2. Nobusawwa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. J Virol. 2006; 80: 3675-8.
3. Matsuzaki Y, Katsushima N, Nagai Y, Shoji M, Itagaki T, Sakamoto M, et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. J Infect Dis. 2006; 193: 1229-35.
4. Sanjuan R, Miguel R, Nebot, Chirico N, Mansky L, Belshaw R. Viral mutation rates. J Virol. 2010; 84: 9733-48.
5. Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1375-8.
6. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of in-

- gripe A virus. *Microbiol Rev.* 1992; 56: 152-79.
7. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2605-15. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr>
 8. Claas E, Osterhaus A, Van Beek R, Guus JC, Rimmelzwaan F, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet.* 1998; 351: 472-7.
 9. Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A(H7N9) virus infection. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2277-85.
 10. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect.* 1992; 7: 26-37.
 11. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999; 354: 1277-82.
 12. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest.* 2001; 119: 1717-23.
 13. Siegel SJ, Roche AM, Weiser JN. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell Host Microbe.* 2014; 16: 55-67.
 14. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med.* 1971; 127: 1037-41.
 15. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, et al. Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med.* 2009; 53: 358-65.
 16. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizuk K, Matsumoto K, et al. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2006; 66: 166-70.
 17. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 775-84.
 18. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis.* 2012; 206: 1652-9.
 19. Reed C, Chaves SS, Perez A, D'mello T, Dayly Kirley P, Aragon D, et al. Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 166-74.
 20. Stöhr K. Avian influenza and pandemics-research needs and opportunities. *N Engl J Med.* 2005; 352: 405-7.
 21. Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza-continuing evolution and spread. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2174-7.
 22. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, Van der Nat H, Vennema H, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet.* 2004; 363: 587-93.
 23. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schwinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3243-7.
 24. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1166-9.
 25. Dolin R, S Hirsch M, R Thorner A. Diagnosis of seasonal influenza in adults. UpToDate 2015. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
 26. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Vyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57 (RR-7): 1-60.
 27. Assessment of risk to human health associated with outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in poultry-situation as at May 2004. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004; 79: 203-4.
 28. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84: 249-57.
 29. Huerta A, González N, Torres A. Influenza A (H1N1): manifestaciones clínicas e indicaciones profilácticas y terapéuticas. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 Supl 2: 19-23.
 30. Nichol KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine.* 1999; 17 Supl 1: S47-52.
 31. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-24.
 32. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der WS, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a

- novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967-76.
33. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10: 368-73.
 34. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005; 79: 884-95.
 35. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 12891-6.
 36. Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, Persson MA, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol.* 2007; 81: 4130-6.
 37. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog.* 2007; 3: e64.
 38. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354: 541-5.
 39. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1501-7.
 40. Rajas Naranjo O, Aspa Marco J, Rodríguez de Castro F. Infecciones pulmonares. Enfermedades respiratorias ocupacionales. Monografía Neumomadrid. Vol XIII. Madrid: Ergon; 2008. p. 131-57.
 41. Ho PL, Becker M, Chan-Yeung MM. Emerging occupational lung infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 710-21.
 42. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. March 31, 2003. Disponible en: <http://www.nejm.org>
 43. Hui DS, Memish ZA, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2014; 20: 233-41.
 44. Van den Hoegen, De Jong J, Groen J, Kuiken T, De groot R, Fouchier R, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-24.
 45. Sloots T, McErlean P, Speicher D, Arden K, Nissen M, Mackay I. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol.* 35: 99-102.
 46. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 283-8.
 47. Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, Meritet JF, Lebon P, Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13: 1220-2.

INFECCIONES POR HONGOS

José Luis García Satué, Irene Cano Pumarega, Zully Vasques Gambasica

INTRODUCCIÓN

Aunque existen más de 80.000 especies de hongos en el mundo, solo una pequeña parte son los responsables de las infecciones respiratorias en el hombre. A excepción de *Candida albicans*, comensal presente en las membranas mucosas del hombre, todos los demás son de procedencia externa.

Desde el punto de vista de la patogenicidad se pueden dividir en patógenos primarios (pueden ocasionar enfermedad por sí mismos) y patógenos oportunistas (normalmente saprofitos pero pueden producir enfermedad cuando se presentan condiciones favorables en el huésped). Los patógenos primarios (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paraccocidioides*) habitan geográficamente en zonas de América, Asia y África y es en estos lugares donde habitualmente producen enfermedad en sujetos sanos. Aunque son muy infrecuentes en nuestro país, debido a los viajes y a la inmigración deben ser tenidos en consideración en determinadas circunstancias. Sin embargo, son los hongos oportunistas (*Aspergillus*, *Candida*, *Mucor* y *Criptococo*) los responsables del aumento progresivo de las infecciones pulmonares por hongos que se ha producido en los últimos años. Esto es debido al incremento de pacientes con inmunodepresión severa, consecuencia del amplio uso de fármacos inmunosupresores que se emplean cada vez más en el tratamiento de determinadas enfermedades. En este capítulo solo trataremos aquellos que consideramos más frecuentes en nuestro medio.

ASPERGILOSIS PULMONAR

Aspergillus es un hongo ubicuo saprofito que se encuentra ampliamente distribuido en

el medio ambiente, en particular en los suelos húmedos, la comida y el agua. Puede producir una gran variedad de síndromes clínicos. Aunque las esporas de *Aspergillus* son inhaladas con frecuencia, en la gran mayoría de los casos son eliminadas por el aclaramiento mucociliar y el sistema inmune, y solo en una pequeña parte de los casos se producirá enfermedad.

La forma clínica desarrollada depende del grado de alteración de la inmunidad del huésped. Así, la interacción entre patógeno y la disfunción o hiperactividad inmune determinan la forma de enfermar. En los individuos con una alteración severa de la inmunidad (trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, tratamiento con quimioterapia o dosis altas de corticoides) se producirá una aspergilosis pulmonar invasiva (API). La aspergilosis pulmonar crónica (APC), en sus distintas formas, se desarrolla en sujetos con enfermedad pulmonar subyacente o con una alteración de la inmunidad más leve. Si, por el contrario, ocurre una respuesta alérgica, se puede desarrollar un asma severa o una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). En la tabla 1 se muestra un resumen de los síndromes clínicos producidos por *Aspergillus*. En este capítulo solo trataremos la API y la APC.

Aspergillus crece mejor en medios ambientales húmedos, sin embargo, la aerosolización y dispersión de las esporas ocurre mejor en climas secos. Aunque existen cientos de especies de *Aspergillus*, *Aspergillus fumigatus* es el que con más frecuencia produce enfermedad en los seres humanos, donde su pequeño tamaño y la hidrofobia favorecen su dispersión. Sin embargo otras especies, aunque con menos frecuencia, como *A. flavus*, *A. niger* o *A. terreus* pueden producir enfermedad⁽¹⁾.

TABLA 1. Síndromes clínicos respiratorios producidos por *Aspergillus*

1. Aspergilosis broncopulmonar alérgica ABPA
2. Asma grave con sensibilización al hongo
3. Alveolitis alérgica extrínseca
4. Aspergilosis pulmonar crónica:
 - Aspergiloma (micetoma)
 - Nódulo aspergilar
 - Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica
 - Aspergilosis pulmonar fibrosante crónica
 - Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (aspergilosis semiinvasiva)
5. Aspergilosis pulmonar invasiva

Aspergilosis pulmonar invasiva

La aspergilosis pulmonar invasiva supone la invasión del tejido pulmonar por el hongo. Se ha encontrado fundamentalmente en pacientes con neutropenia severa secundaria a neoplasias hematológicas o sometidos a tratamientos con quimioterapia y es fundamental para su desarrollo la duración y la severidad de la neutropenia. No obstante, cada vez aparece con más frecuencia en pacientes con menor grado de inmunosupresión, siendo el factor más importante el tratamiento corticoideo prolongado (> 700 mg de dosis acumulada de prednisona). También se ha asociado a pacientes con trasplante de órganos sólidos (pulmón, pulmón-corazón), SIDA, EPOC severos, enfermedad hepática avanzada, pacientes críticos ingresados en UCI y diabetes mellitus⁽²⁾. Aproximadamente el 50% de los casos de API diagnosticados en UCI ocurren en pacientes EPOC que han recibido tratamiento prolongado con esteroides. Los corticoides alteran la función de los neutrófilos y macrófagos y estimulan directamente el crecimiento de *Aspergillus in vitro*⁽³⁾. En estos pacientes, a diferencia de los pacientes neutropénicos, la invasión de los vasos es menos frecuente y es menor la diseminación a otros órganos (cerebro y piel). También se han descrito casos en sujetos sin alteración previa de la inmunidad después de inhalaciones ma-

sivas ambientales de *Aspergillus*⁽⁴⁾. La API es la infección más frecuente no sospechada en enfermos de UCI a los que se realizó autopsia⁽⁵⁾. La patogénesis de la API ha sido revisada en una reciente publicación⁽⁶⁾.

La traqueobronquitis aspergilar es una forma poco frecuente de aspergilosis invasiva, más frecuente en pacientes sometidos a trasplante que puede causar dehiscencia de suturas. En la broncoscopia se observan úlceras, nódulos o placas en la mucosa traqueo-bronquial. Se debe sospechar en pacientes con hemoptisis o sibilancias unilaterales que se producen por la obstrucción por tapones mucosos que contienen *Aspergillus*⁽³⁾.

La presentación clínica depende de la enfermedad subyacente y consiste en fiebre, tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis. Sin embargo, la ausencia de síntomas no descarta la infección y es fundamental la sospecha clínica en función de los factores de riesgo. La TAC (tomografía axial computarizada) de tórax es más sensible que la radiografía simple para mostrar hallazgos consistentes: lesiones densas bien delimitadas que pueden presentar zonas de densidad más bajas en su periferia que traducen zonas de hemorragia periféricas (signo de halo), con o sin cavitación y ocasionalmente con zonas de aire (signo del aire creciente)⁽⁷⁾ (Fig. 1). También puede manifestarse como condensación segmentaria o parcheada e infiltrados peribronquiales con patrón en árbol en brote. Ocasionalmente puede existir derrame pleural.

El diagnóstico de certeza se lleva a cabo por la presencia del hongo en una biopsia. Sin embargo, esto es pocas veces posible por la dificultad de poder obtener muestras de tejido en estos enfermos con riesgo de sangrado u otras complicaciones respiratorias. Sin la existencia de biopsia, el diagnóstico se realiza por el cultivo del hongo en las muestras respiratorias, por la determinación de galactomanano (GM) o por la presencia de DNA de *Aspergillus* por PCR (reacción en cadena de la polimerasa). El galactomanano es un polisacárido constituyente fundamental de la pared del hongo que no es exclusivo del *Aspergillus*. La lectura y

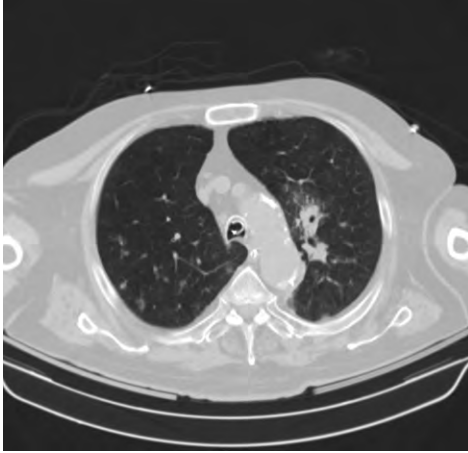


FIGURA 1. Aspergilosis invasiva en paciente intubado. Condensación cavitada con zona periférica de menor densidad (signo del halo). Se observan también pequeños nódulos bilaterales.

medición de galactomanano se realiza como una relación de densidad óptica respecto a un control y el punto de corte que se estima mejor es $> 0,5$. Índices de galactomanano > 2 se asocian con peor pronóstico en pacientes no neutropénicos⁽⁶⁾. También se utiliza la medición de beta-D-glucano, otro componente de la pared del hongo pero no exclusivo de la especie *Aspergillus*. La sensibilidad y especificidad de los test varían en función del tipo del inmunosupresión del enfermo (neutropenia o no), la muestra estudiada [suero o lavado broncoalveolar (LBA)] y el tratamiento previo antifúngico (disminuye la sensibilidad). La sensibilidad del galactomanano en LBA varía entre el 60-93%. El examen directo y los cultivos de las muestras respiratorias tienen un rendimiento menor del 50%. La realización de más de un test (cultivo, galactomanano y PCR) incrementa la sensibilidad sin alterar la especificidad.

Cuando se realiza una broncoscopia a un enfermo crítico, puede ser complicada la interpretación de un cultivo positivo de *Aspergillus* o unos índices elevados de GM y es difícil distinguir la colonización de la verdadera infección. En un estudio realizado en pacientes críticos se aisló *Aspergillus* en 172 de ellos, pero solo se consideró API definitiva o probable en 83⁽⁹⁾.

Aspergillus terreus produce con más frecuencia verdadera infección que colonización. Más de un test diagnóstico positivo suele ser indicativo de enfermedad mientras que dos tests negativos suelen excluirla. No obstante, el aislamiento de *Aspergillus* en UCI siempre debe ser seguido de la valoración del riesgo y de la realización de una TAC de tórax.

El tratamiento de elección es el voriconazol en todos los pacientes (tanto en pacientes hematológicos como no neutropénicos)^(10,11). Se prefiere a la anfotericina por su mayor actividad *in vitro*, menos efectos secundarios y mejores resultados en los ensayos clínicos. El tratamiento se inicia de forma intravenosa y se deben de determinar los niveles del fármaco de manera temprana. Hay que comprobar la interacción con otros fármacos y tener especial cuidado en pacientes con alteraciones de la función renal y hepática, precisando monitorización de éstas. En algunos casos graves, se pueden utilizar tratamientos combinados de voriconazol y anfotericina⁽³⁾. La caspofungina, micafungina y posaconazol pueden ser otras alternativas.

Por supuesto se tratará, en la medida de lo posible, la inmunosupresión cuando sea posible (suspensión de fármacos inmunosupresores y factor estimulante de los granulocitos en pacientes neutropénicos).

La duración del tratamiento es prolongada y dependerá de la respuesta clínica y radiológica. La supervivencia actual parece mejor que en el pasado, con cifras de hasta el 64% de supervivencia a los 12 semanas⁽¹²⁾. El inicio temprano del tratamiento es fundamental para mejorar el pronóstico y se debe empezar ante la sospecha clínica por los factores de riesgo.

Aspergilosis pulmonar crónica

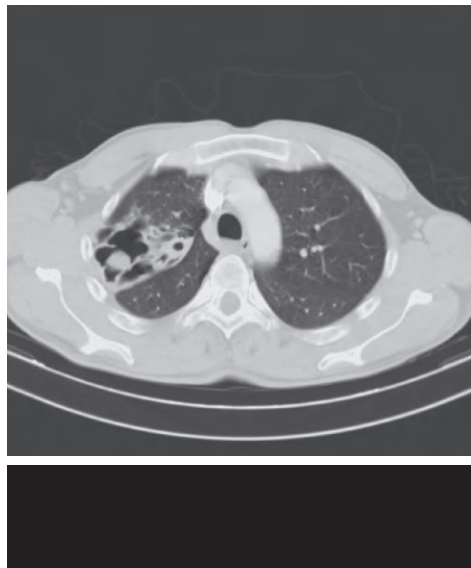
La aspergilosis pulmonar crónica (APC) incluye distintas manifestaciones clínico-radiológicas producidas por el *Aspergillus* sobre una patología pulmonar de base⁽¹³⁾. La forma de manifestarse es muy variada y existe un importante solapamiento entre estas formas. En cualquier caso, la invasión de los tejidos no

es frecuente. En las distintas formas existen cavidades de distinto tamaño, que pueden ser únicas o múltiples y en ocasiones ocupadas por conglomerados fúngicos, de pared fina o más gruesa. La evolución varía desde la práctica estabilidad a la progresión en pocas semanas o meses^(1,2). Predominan en lóbulos superiores y la TAC de tórax es muy útil para precisar mejor las características de la lesión y valorar su extensión. Puede haber engrosamiento pleural y evolucionar a fibrosis pleuropulmonar, que puede ser progresiva.

Clínicamente se manifiesta por disnea, tos con expectoración, dolor torácico, pérdida de peso y ocasionalmente hemoptisis. También puede haber fiebre y sudores nocturnos.

La APC casi siempre ocurre en pacientes con alguna forma de enfermedad subyacente que cursa con bullas o cavidades aéreas. La tuberculosis pulmonar ya tratada es el factor predisponente más frecuente. Otras enfermedades son: infección por micobacterias no tuberculosas (MNT), EPOC, bronquiectasias, sarcoidosis en estadios con fibrosis, carcinoma broncogénico tratado, aspergilosis broncopulmonar alérgica y neumotórax⁽¹⁴⁾. Algún paciente puede tener más de un factor subyacente. Ocasionalmente aparece en enfermos con nódulos reumatoides, neuromoconiosis o sometidos a radioterapia previa. Todos estos factores de riesgo tienen en común la dificultad para la eliminación mecánica del *Aspergillus*.

La existencia de APC en TB residual varía desde un 15% en Reino Unido a un 93% en Corea⁽¹⁾. La persistencia de cavidades pulmonares en la radiografía de tórax después de 6 meses de tratamiento adecuado es alrededor del 23%⁽¹⁵⁾. En pacientes con tuberculosis multiresistente ya tratados la proporción de cavidades residuales puede exceder el 30%⁽¹⁶⁾. La enfermedad por MNT se asocia también con frecuencia a APC. La micobacteriosis puede preceder o existir simultáneamente y el daño pulmonar producido por uno de los gérmenes favorece la susceptibilidad a la infección por el otro. La mala respuesta clínico-radiológica al tratamiento de la infección por MNT debe



hacer sospechar la existencia de APC. El tratamiento simultáneo de las dos enfermedades se complica por la interacción de los medicamentos empleados y sus efectos secundarios. Algunos pacientes con APC padecen defectos genéticos en la función inmune como la alteración de la lecitina de unión a la manosa en su activación del complemento, los receptores Toll tipo 4, o el surfactante 2.

Dentro de la APC, aun con el solapamiento que ocurre en muchos casos, se distinguen distintas formas clínico-radiológicas:

- **Aspergiloma:** consiste en un conglomerado fúngico con hifas, fibrina, moco y restos celulares dentro de una cavidad pulmonar (Fig. 2). Si el aspergiloma es único, la cavidad estable en el tiempo y la clínica ausente o escasa, se habla de aspergiloma o micetoma simple, para diferenciarlo de otras formas de APC más complejas. Se estima que el riesgo de desarrollar un aspergiloma en una cavidad mayor de 2 cm de diámetro es del 15-20%⁽¹⁾.
- **Nódulo aspergilar:** suele ocurrir en pacientes inmunocompetentes y ser únicos o múltiples. La importancia clínica es por el diagnóstico diferencial con el carcinoma, ya que ambos muestran captación positiva en el PET (tomografía por emisión de

positrones). La histología muestra material necrótico central con hifas rodeado de inflamación granulomatosa.

- **Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica:** se refiere a la formación y desarrollo, normalmente dentro de meses, de una o más cavidades pulmonares. Otro término empleado es el de aspergiloma complejo, si bien hasta en un 50% de los casos no existe aspergiloma visible en la radiografía de tórax.
- **Aspergilosis pulmonar fibrosante crónica:** correspondería a la manifestación tardía de la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica con marcada y extensa fibrosis.
- **Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica:** a diferencia de otras formas de APC, ocurre en pacientes con algún tipo de inmunodepresión como diabetes, alcoholismo o tratamiento previo con corticoides. La clínica ocurre más rápidamente que con otras formas clínicas (semanas más que meses). La anatomía patológica muestra invasión por hifas de los tejidos subyacentes pero no existe invasión vascular. En la radiografía de tórax aparecen zonas de condensación que pueden estar cavitadas (Fig. 3). Otro término empleado para referirse a esta entidad, quizás más adecuado pero menos utilizado, es el de aspergilosis pulmonar crónica semiinvasiva.

Desde el punto de vista del laboratorio, la mayoría de los casos de APC en sus distintas formas, incluyendo el aspergiloma y los nódulos aspergilaes, tienen IgG positivo frente a *Aspergillus* (precipitinas)⁽¹³⁾. Más del 50% además presentan IgE frente a *Aspergillus* positivos y algunos casos aumento de la IgE total.

Entre el 10 y el 40% tienen cultivos de esputo positivos. La PCR es positiva, en el esputo o en el LBA, en un mayor número de casos, aunque es importante conocer que también puede encontrarse en sujetos sanos. El galactomanano es positivo entre el 50-90% de los casos.

El diagnóstico debe ser sospechado por los hallazgos clínico-radiológicos descritos en pacientes con enfermedades de base. La



FIGURA 3. Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante en paciente EPOC con tratamiento corticoideo. Las imágenes de alta densidad corresponden a lesiones por perdigones en partes blandas.

evolución radiológica, si se dispone de ella, es importante en su sospecha. Las IgG frente *Aspergillus* suelen ser positivas y confirman el diagnóstico en la mayoría de los casos. Se recomienda realizar una fibrobroncoscopia para recoger muestras para hongos, micobacterias, cultivos bacterianos (para descartar la coinfección bacteriana) y excluir malignidad. En ocasiones es preciso realizar aspiración transparietal guiada por TAC.

El tratamiento de la APC está a menudo complicado por las comorbilidades presentes. Debido a la cronicidad de la infección, la mejoría no se aprecia hasta pasadas varias semanas. No es infrecuente que la interrupción del tratamiento lleve a la recurrencia. El itraconazol, por su menor coste, suele ser el tratamiento de inicio aunque el voriconazol y el posaconazol son también útiles⁽¹⁷⁾. La respuesta al tratamiento es diferente según las formas clínicas de APC. Así, la aspergilosis crónica cavitaria responde más lentamente que la crónica necrotizante debido a la dificultad de penetración del fármaco en la primera. Así mismo, la duración del tratamiento depende de la forma clínica de presentación. Se aconseja

seja controlar las precipitinas y los marcadores de inflamación cada tres meses y realizar una Rx de tórax al menos cada 6-12 meses. Cuando se desarrolla fibrosis de forma importante, puede ser necesario continuar el tratamiento de forma indefinida para prevenir que se desarrolle más daño pulmonar. Hay que vigilar el desarrollo de resistencias del *Aspergillus* al fármaco, lo que empeora el pronóstico. Es importante controlar los efectos secundarios, sobre todo la toxicidad hepática y neurológica.

Si no hay respuesta o hay intolerancia a los azoles se recomienda tratamiento con anfotericina B. En ocasiones puede ser útil añadir interferón cuando hay alteración de la respuesta inmune producida por déficit de IFN-gamma.

Se aconseja la extirpación de los aspergilomas cuando están localizados y la función respiratoria lo permite. En ocasiones se recomienda tratamiento antifúngico después de la cirugía si se sospecha la diseminación pleural durante la resección⁽¹⁸⁾.

En los casos de hemoptisis por aspergiloma se recomienda siempre la extirpación mediante cirugía. La embolización arterial es útil para el control inmediato de la hemoptisis, pero es frecuente la recurrencia si no se opera. Se ha probado la instilación de anfotericina B intracavitaria de forma percutánea con resultados prometedores⁽¹⁹⁾.

El pronóstico de la APC depende de la extensión de la enfermedad. Se ha descrito hasta un 50% de mortalidad a los 5 años en algunas series⁽²⁰⁾.

HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis es una micosis endémica, que suele ser asintomática en la mayoría de los casos, producida por *Histoplasma capsulatum*. El *histoplasma* es un hongo dimorfo que prolifera en los suelos contaminados por excrementos de pájaros y murciélagos como cuevas y edificios abandonados⁽²¹⁾. Se distribuye principalmente por amplias zonas de EE.UU., México, Centroamérica, Sudamérica, África, algunas áreas del sudeste de Europa y Asia Oriental. En España la mayoría de los

casos están relacionados con viajes a zonas endémicas y con la inmigración proveniente de dichas zonas^(22,23), por lo que es fundamental la sospecha clínica para poder realizar el diagnóstico.

La infección primaria se adquiere por la inhalación de esporas hasta los alveolos, donde son fagocitadas por los macrófagos. En el interior de éstos se convierten en levaduras y se diseminan a través del sistema retículo endotelial⁽²⁴⁾. La respuesta de hipersensibilidad al antígeno se detecta aproximadamente 2 semanas después de la exposición, mientras que la hipersensibilidad retardada tarda de 3 a 6 semanas.

El *H. capsulatum* tiene la capacidad de permanecer en su estado latente en los tejidos durante años. Si la inmunidad celular se altera por cualquier causa, el organismo puede reactivarse y causar enfermedad. Estas situaciones pueden ser infección por HIV, agentes inmunosupresores, neoplasias hematológicas o trasplantes de órganos⁽²⁴⁾.

La histoplasmosis pulmonar aguda se desarrolla en situaciones de infección primaria o, de modo menos frecuente por reinfección. En más del 90% de los casos son asintomáticos o cursan con sintomatología muy leve con un tiempo de incubación de 7 a 21 días. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son tos seca, febrícula, malestar general y dolor torácico; esta clínica se suele resolver en 10 días. La Rx de tórax puede ser normal o evidenciar adenopatías hiliares y/o mediastínicas con infiltrados pulmonares focales nodulares, a veces bilaterales de hasta 2-4 cm (Fig. 4). Las secuelas de la histoplasmosis pulmonar primaria son el histoplasmoma y los granulomas mediastínicos.

Otras formas de presentación de la enfermedad incluyen la mediastinitis fibrosa, la broncolitiasis, la histoplasmosis pulmonar crónica y la forma diseminada.

La forma más frecuente de histoplasmosis crónica es la cavitada activa, con lesiones cavitadas de predominio en lóbulos superiores. Ocurre por reactivación del organismo y suele



FIGURA 4. Histoplasmosis aguda. Nódulos pulmonares en LSD. Paciente que de vuelta de viaje por Centroamérica presentó tos, expectoración y disnea. El cuadro clínico se resolvió en 1 mes pero las alteraciones radiológicas duraron 5 meses.

producirse en enfermos con enfermedad pulmonar subyacente como enfisema o en fumadores o bebedores importantes. Cursa con fiebre, tos productiva, disnea y pérdida de peso.

El diagnóstico de estas formas en nuestro país, tanto la aguda como la crónica, debe realizarse por la alta sospecha clínica preguntando por viajes y estancias realizadas a zonas endémicas. En estos casos, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de neoplasias, tuberculosis o sarcoidosis.

Las formas diseminadas ocurren tras una inhalación masiva de esporas o en pacientes inmunodeprimidos (sobre todo los afectados por VIH). Se manifiesta como una enfermedad aguda dos semanas después de la exposición, y cursa con fiebre, tos, disnea e infiltrados micronodulares progresivos. La evolución hacia una insuficiencia respiratoria es frecuente y puede haber diseminación a otros órganos como hígado, bazo, médula ósea y sistema nervioso.

Para el diagnóstico, el aislamiento del hongo en cultivo de esputo o LBA necesita 6 semanas como mínimo para su crecimiento y presenta una baja sensibilidad, siendo más útil

en las formas crónicas. La biopsia de los tejidos muestra granulomas (caseificantes o no) y en ocasiones es posible identificar el hongo mediante tinciones especiales, aunque es fundamental la experiencia del patólogo para su reconocimiento.

La detección de los antígenos del *histoplasma* por EIA (enzima inmunoensayo) se puede realizar tanto en sangre como en orina o en LBA. Es positiva en un 20% de los casos de histoplasmosis aguda, 40% en la pulmonar cavitada y hasta en un 90% en la forma diseminada⁽²⁵⁾. Las pruebas serológicas son útiles en el diagnóstico retrospectivo ya que los anticuerpos aparecen positivos en el segundo mes. Un título de anticuerpos mediante reacción de fijación de complemento mayor de 1/32 se considera muy sugestivo de infección aguda. Hay que tener en cuenta que pueden ser negativos en una alta proporción de pacientes inmunodeprimidos.

En los casos graves, la realización de fibrobroncoscopia con LBA permite la identificación del *Histoplasma capsulatum*. La rentabilidad de la reacción en cadena de las polimerasas no está definida.

Respecto al tratamiento, la mayoría de los casos de la histoplasmosis aguda no requieren tratamiento específico, salvo reposo y antipiréticos. No obstante, si no hay mejoría de forma espontánea después de un mes se puede iniciar tratamiento con itraconazol. La indicación de tratamiento se recomienda en todos los casos de histoplasmosis pulmonar crónica para evitar la progresiva pérdida de función pulmonar. El tratamiento consiste en la administración de itraconazol durante un máximo de 12 semanas. En casos de histoplasmosis aguda difusa por inhalación masiva o en inmunodeprimidos, se recomienda anfotericina B liposomal o lipídica i.v. durante 1-2 semanas y después continuar con itraconazol⁽²⁶⁾.

CANDIDIASIS

Candida es un hongo que forma parte de la flora habitual de la mucosa gastrointestinal y del tracto urinario. No obstante, puede desarrollar enfermedad cuando existe una alteración

en el equilibrio de la flora microbiana del lugar que asienta. Las manifestaciones clínicas varían desde infecciones locales de las distintas mucosas a la diseminación generalizada con fallo multiorgánico. La respuesta inmune del huésped es la que determina el tipo de infección. Las infecciones más leves ocurren por sobrecrecimiento de la *Candida* en las mucosas (orofaríngea, vaginitis) como resultado de los cambios en la flora normal (por ejemplo, por administración de antibióticos o tratamiento con corticoides tópicos). Las infecciones de las mucosas más profundas aparecen en sujetos con alteración de la inmunidad celular, como ocurre en el HIV. Infecciones invasivas locales (endocarditis, meningitis) suceden después de la diseminación hematológica desde prótesis cardiacas o derivaciones del sistema nervioso central. Finalmente, en el paciente neutropénico o en el enfermo crítico de la UCI, se puede producir la diseminación visceral generalizada.

Candida albicans es la especie que con más frecuencia se aísla en las muestras respiratorias. También se pueden encontrar otros tipos como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*, siendo algunas de estas especies resistentes a fluconazol, tratamiento de elección frente *C. albicans*. Hay que tener presente que, salvo en pacientes neutropénicos, a pesar de la frecuencia con que se aísla *Candida sp* en diferentes muestras respiratorias, su presencia no es indicativa de infección respiratoria⁽²⁷⁾. No obstante, la colonización de *Candida* en el tracto respiratorio inferior en los pacientes ingresados en UCI puede tener valor clínico; se ha demostrado que puede suponer una mayor duración del ingreso o incluso mayor mortalidad por el riesgo de desarrollar neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias multirresistentes⁽²⁸⁾.

La neumonía primaria por *Candida* es muy infrecuente y prácticamente siempre se produce por diseminación hematológica, existiendo microabscesos diseminados en el parénquima pulmonar. Los estudios de imagen muestran nódulos de tamaño variable (3 a 30 mms) que pueden presentar el signo del halo (Fig. 5), sien-

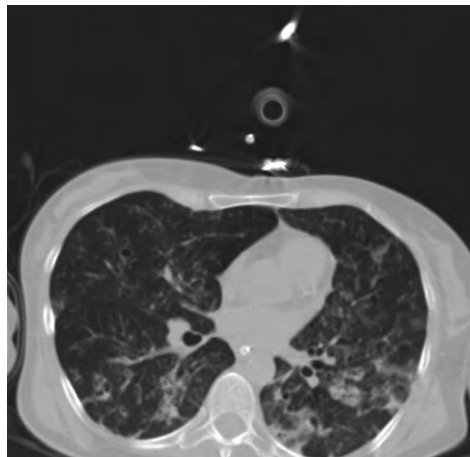


FIGURA 5. Neumonía por *Candida*. Paciente con ingreso prolongado en UCI. Infiltrados nodulares bilaterales con alguna cavitación. La biopsia confirmó el diagnóstico.

do infrecuentes los infiltrados lobares. Suele ocurrir en pacientes gravemente inmunodeprimidos donde existe infección diseminada de diversos órganos y para el diagnóstico se requiere una biopsia que demuestre la invasión tisular.

No se recomienda el tratamiento de la *Candida* cuando ésta se aísla en esputo o LBA. Solo se deben tratar los casos de neumonía en el contexto de una candidiasis diseminada, donde el pulmón es uno de los órganos afectados⁽²⁹⁾. En estos casos el tratamiento recomendado es una equinocandina o anfotericina B en vez de los azoles.

Excepcionalmente se han descrito casos de empiemas por *Candida* en pacientes con neoplasia de base como infección nosocomial⁽³⁰⁾.

MUCORMICOSIS

La mucormicosis es una infección causada por hongos del orden de los Mucorales que incluyen entre otros los géneros *Mucor*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*. Están ampliamente distribuidos por el medio ambiente y las esporas penetran en los seres humanos por vía inhalatoria. La presentación más frecuente es la forma rinocerebral (sinusitis invasiva que puede extenderse a la órbita y al sistema nervioso), seguida de la infección pulmonar⁽³⁾.

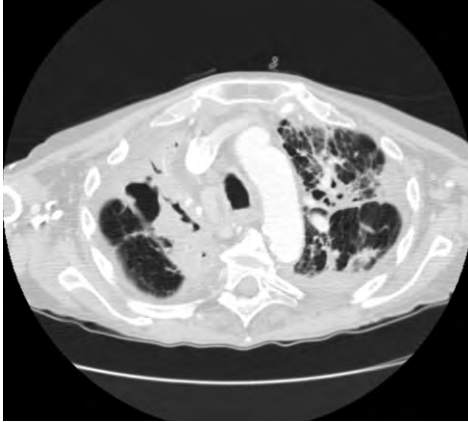


FIGURA 6. Neumonía por *Mucor*. Paciente con antecedentes de carcinoma de células grandes en LSD tratado con quimioterapia y radioterapia.

Los factores de riesgo incluyen la neutropenia prolongada, la diabetes mellitus grave sobre todo en cetoadicidosis, los trasplantes de órganos sólidos (hígado, pulmón) y los trasplantes de células hematopoyéticas⁽⁵¹⁾.

La mucormicosis pulmonar se caracteriza por la invasión de las paredes bronquiales, tejido peribronquial y vasos pulmonares con producción de trombosis e infartos pulmonares. Se puede producir además invasión de las estructuras mediastínicas. La clínica suele ser aguda y cursa con fiebre y hemoptisis, que puede ser masiva. En la TAC (Fig. 6) se observan zonas de condensación con nódulos múltiples que en ocasiones presentan el signo del halo inverso: zona central de vidrio deslustrado rodeada de anillo más denso. El diagnóstico definitivo precisa de la demostración de la invasión tisular con la identificación de las hifas de *Mucor* que típicamente son aseptadas y gruesas. Los test serológicos no son útiles para el diagnóstico, mientras que la identificación mediante PCR es prometedora⁽⁵²⁾. No obstante, la presencia de *Mucor* en pacientes con factores de riesgo y pruebas de imagen compatible debe ser indicación de iniciar el tratamiento.

El tratamiento de elección es la anfotericina B en su forma lipídica⁽⁵³⁾. Si hay respuesta al tratamiento se puede continuar con posaconazol. Es muy importante para mejorar el pronóstico

el inicio precoz del tratamiento, para lo que es fundamental la sospecha clínica. La mortalidad de la neumonía es superior al 80 %⁽⁵⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kosmidis C, Dennig DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70: 270-7.
2. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and Treatment of pulmonary Aspergillosis Syndromes. *Chest*. 2014; 146: 1358-68.
3. Garnacho-Montero J, Olaecha P, Álvarez-Lerma F, Álvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *State of art. Rev Esp Quimioter*. 2013; 26: 173-88.
4. Arendrup MC, O'Driscoll BR, Petersen E, Denning DW. Acute pulmonary aspergillosis in immunocompetent subjects after exposure to bark chippings. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38: 945-9.
5. Winters B, Custer J, Galvagno SM J, Colantuoni E, Kapoor SG, Lee H, et al. Diagnostic errors in the intensive care unit: a systematic review of autopsy studies. *BMJ Qual Saf*. 2012; 21: 894-902.
6. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1870-84.
7. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 373-9.
8. Russo A, Giuliano S, Vena A, Lucidi C, Falcone M, Raponi G, et al. Predictors of mortality in non-neutropenic patients with invasive pulmonary aspergillosis: does galactomannan have a role? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80: 83-6.
9. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardin F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006; 10: R31.
10. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327-60.
11. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Cantarazo A, et al.; American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement:

- treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 83: 96-128.
12. Steinbach W J, Marr KA, Anaissie EJ, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect.* 2012; 65: 453-64.
 13. Schweer KE, Bangard C Hekmat K, Corneley OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2014; 57: 257-70.
 14. Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J.* 2011; 37: 865-72.
 15. Hamilton CD, Stout JE, Goodman PC, Mosher A, Menzies R, Schluger NW, et al. The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 1059-64.
 16. De Valliere S, Barker RD. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 767-71.
 17. Felton TW, Baxter C, Moore CB, Roberts SA, Hope WW, Denning DW. Efficacy and safety of posaconazol for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 1383-91.
 18. Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, Kneale M, Richardson M, Soon SY, et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence a National Centre's experience. *T Cardiothorac Surg.* 2013; 8: 180.
 19. Kravich JN, Berry MW, Schabel SI, Judson MA. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 1414-21.
 20. Nakamoto K, Takayanagi N, Kanauchi I, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sigita Y. Prognostic factors in 194 patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Intern Med.* 2013; 52: 727-34.
 21. Wheat LJ, Conces D, Atlen SD, Blue-Hnidy D, Loyd J. Pulmonary histoplasmosis syndromes: recognition, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004; 25: 129-44.
 22. Vasquez Gambasica, Herrero Mosquete MR, Cano Pumarega I, Abad Fernández A, Juretschke Moragues MA, García Satué JL. Histoplasmosis pulmonar aguda. *Rev Patol Respir.* 2013; 16: 24-7.
 23. García-Marrón M, García-García JM, Pajín-Collada, Álvarez Navascués F, Martínez Muñoz MA, Sánchez Antuña AA. Histoplasmosis pulmonar crónica en un paciente no inmunodeprimido, residente 10 años antes en una zona endémica. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 567-70.
 24. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2009; 30: 217-25.
 25. Kauffman CA. Histoplasmosis a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20: 115-32.
 26. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Badley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 807-25.
 27. Meerssennan W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken J, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1526-31.
 28. Hamet M, Pavon A, Dalle F, Pechinot A, Prin S, Quenot JP, et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1272-9.
 29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 503-35.
 30. Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest.* 2000; 117: 1672-8.
 31. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyianis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(Suppl 1): S23-34.
 32. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyianis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis.* 2012; 54(Suppl 1): S55-60.
 33. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011; 118: 1216-24.
 34. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 634-53.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Elena García Castillo, Cristina López Riobos, Olga Rajas Naranjo

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEUMONÍAS

Definición

La neumonía es una lesión inflamatoria pulmonar producida por la llegada de microorganismos a la vía aérea distal y al parénquima. En la práctica clínica, consiste en la presencia de un nuevo infiltrado radiológico pulmonar asociado a una clínica compatible⁽¹⁾.

Clasificación

Las neumonías pueden clasificarse en función del agente causal (neumocócica, estafilocócica...), siendo una clasificación desde el punto de vista clínico muy poco práctica, dado que dicho agente generalmente no se conoce al inicio del tratamiento. Por el tipo de afectación anatomopatológica, puede distinguirse la neumonía lobar, la bronconeumonía, la neumonía necrotizante, el absce-

so pulmonar y la neumonía intersticial. La clasificación más importante para la práctica clínica, dadas las diferencias en la etiología microbiana, se basa en el tipo de huésped (inmunocompetente o inmunodeprimido) y en función del ámbito de adquisición de la infección (comunitaria u hospitalaria). En 2005, la *American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, incluyeron una nueva entidad a la clasificación: neumonía asociada a los cuidados sanitarios, que incluye las infecciones adquiridas en un entorno comunitario, pero en pacientes con un contacto periódico o permanente con algún tipo de asistencia sanitaria (p. ej.: pacientes que acuden a diálisis)⁽²⁾. Esta nueva entidad es importante dado que en algunos estudios se ha asociado a mayor riesgo de patógenos multirresistentes que la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)⁽³⁾. En la tabla 1 se muestra la clasificación de las neumonías.

TABLA 1. Clasificación de las neumonías según ámbito de adquisición y estado inmunológico del paciente

	Lugar de adquisición	Estado inmunológico
Neumonía adquirida en la comunidad	Comunitarias, incluyendo la neumonía asociada a los cuidados sanitarios y diálisis*	Inmunocompetentes
Neumonía nosocomial	Hospitalarias o tras hospitalización en los últimos 3-6 meses y que hayan recibido tratamiento antibiótico previo	Inmunocompetentes
Neumonía en pacientes inmunodeprimidos	Cualquier ámbito	Inmunosupresión severa

*Pacientes con factores de riesgo (comorbilidad pulmonar severa, hospitalizaciones repetidas, tratamiento con antibióticos, pacientes encamados y colonizaciones bacterianas crónicas con patógenos multirresistentes) se deben considerar pacientes con riesgo de patógenos multirresistentes. **Pacientes con riesgo muy alto de infecciones oportunistas.

EPIDEMIOLOGÍA: INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Incidencia

La OMS estima que las infecciones del tracto respiratorio inferior suponen la causa infecciosa más común de muerte en el mundo, con casi 3,5 millones de muertes al año, siendo la NAC la más importante de todas ellas⁽⁴⁾. Hay pocos estudios poblacionales que evalúen su incidencia, pero se estima que puede oscilar entre 1,6 y 13,4 casos por 1.000 habitantes/año, dependiendo del área geográfica analizada, y con cifras más elevadas en varones y en grupos de edad en ambos extremos de la vida. En Europa se encontrarían entre 5-11 casos por 1.000 habitantes/año en población adulta⁽⁵⁾, pero con grandes diferencias entre países^(6,7).

En los países europeos la tasa de hospitalización varía significativamente entre un 20-50%, aumentando de forma progresiva con la edad, con 1,29 casos por 1.000 habitantes al año entre personas de 18 a 39 años y 13,21 casos entre la población de más de 55 años, con aproximadamente un millón de ingresos hospitalarios por neumonía al año en la Unión Europea. Aproximadamente el 6-10% de las neumonías requieren de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁽⁸⁾.

En los últimos 20 años se han realizado numerosos esfuerzos por mejorar la atención y manejo de los pacientes con NAC tratados ambulatoriamente, con el fin de evitar las infecciones nosocomiales asociadas a las hospitalizaciones y reducir el gasto por ingreso hospitalario. No obstante, el número de pacientes ingresados por NAC ha aumentado en los últimos años en relación con una mayor esperanza de vida de los pacientes, mayores comorbilidades y un incremento en el uso de tratamientos inmunosupresores⁽⁹⁾.

Mortalidad

La mortalidad y morbilidad de la NAC se incrementan con la edad, por lo que en los últimos años, ante el mayor envejecimiento de la

TABLA 2. Factores de riesgo de la NAC en el adulto

- EPOC
- Hábito tabáquico
- Consumo de alcohol > 40 g/día
- Bajo IMC
- Enfermedades cardiovasculares
- Insuficiencia cardiaca
- Diabetes
- Enfermedades hepáticas
- Cáncer
- Riesgo de aspiración (epilepsia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, disfagia e infarto cerebral)
- Inmunosupresión (VIH, tratamiento con corticoides y pacientes con enfermedades reumatológicas en tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral)
- Insuficiencia renal

*EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
IMC: índice de masa corporal.*

población, las tasas de mortalidad han aumentado. En España tenemos cifras del 5% en los pacientes tratados ambulatoriamente, 5,7-14% en los pacientes hospitalizados y 34-50% en aquellos ingresados en la UCI⁽¹⁰⁾. Las tasas de reingresos hospitalarios varían entre un 8-46%, constituyendo un significativo coste económico y consumo de recursos sanitarios⁽¹¹⁾. La mortalidad a medio y largo plazo es alta: el 8% a los 90 días, el 21% al año y el 36% a los 5 años, si bien se evidencia un descenso de la mortalidad hospitalaria^(7,12,13). La NAC también se asocia a un incremento significativo de eventos cardiovasculares y muerte por causas cardíacas⁽¹⁴⁾.

FACTORES DE RIESGO Y MICROBIOLOGÍA DE LA NAC

Existen múltiples factores de riesgo, identificados en diversos estudios⁽¹⁵⁾, que se muestran en la tabla 2. Respecto a su etiología, hay una importante variabilidad en el agente causal, pero las bacterias continúan siendo los agentes

causantes más importantes. El *Streptococcus pneumoniae* supone la primera causa de NAC. Los patógenos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*) no son identificados frecuentemente en la práctica habitual porque no existen test diagnósticos específicos, rápidos o estandarizados para su detección con excepción de *Legionella pneumophila*.

El *Mycoplasma pneumoniae* es una de las primeras causas de neumonía en pacientes jóvenes, sobre todo en menores de 20 años. *C. pneumoniae* puede presentarse tanto en jóvenes como en adultos con enfermedades subyacentes y tanto *C. psittaci* como *Coxiella burnetii* son causas poco frecuentes de la NAC. *L. pneumophila* causa entre el 2-6% de las NAC en la mayoría de las series de los pacientes hospitalizados. La legionelosis comunitaria puede ocurrir en el contexto de un brote epidémico o como casos aislados, afectando generalmente a adultos, por lo que se puede observar en este contexto que gran parte de los casos son benignos⁽¹⁶⁾.

Con menos frecuencia, los virus influenza y el virus respiratorio sincitial pueden causar neumonía en adultos durante los meses fríos.

Haemophilus influenzae y *Moraxella catarrhalis* son causas infrecuente de neumonías en adultos, afectando principalmente a ancianos y a pacientes con enfermedades subyacentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Staphylococcus aureus* no es un agente frecuente de la NAC, aunque su frecuencia aumenta en aquellas de presentación grave y en pacientes con infección avanzada por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* son patógenos infrecuentes en pacientes con comorbilidades pulmonares o con tratamiento antimicrobiano previo.

La frecuencia de NAC en la que microorganismos anaerobios están implicados es desconocida, aunque se estima en un 10%. Las bacterias anaerobias y microaerófilas son la causa más frecuente (del 60 al 100%) del absceso de pulmón y son causa, junto con otros

agentes, de la neumonía por aspiración⁽¹⁷⁾. Se estima que en cerca del 10% de los casos la etiología de la NAC puede ser mixta, aunque es difícil conocer el papel real de cada uno de los organismos implicados. Globalmente, el agente causal preciso se desconoce casi en la mitad de los pacientes. En la tabla 3 se muestran los principales factores de riesgo asociado a los microorganismos más frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

Clínicamente, la neumonía se caracteriza por la presencia de fiebre, afectación del estado general, tos, expectoración, disnea y dolor torácico. La presentación clínica varía considerablemente de unos pacientes a otros. En los ancianos, no es infrecuente la ausencia de fiebre y la aparición de confusión y empeoramiento de enfermedades subyacentes y los pacientes jóvenes suelen presentar cuadros agudos y floridos. En la auscultación pulmonar destaca la presencia de crepitantes húmedos, matidez a la percusión, egofonía, soplo tubárico, aumento de las vibraciones vocales, etc. En los casos en los que existe derrame pleural puede apreciarse en la exploración una disminución del murmullo vesicular, matidez a la percusión o roce pleural aunque la auscultación pulmonar también puede llegar a ser normal^(12,13).

La diferenciación de la NAC en típica o atípica según su curso clínico puede ayudar en el diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas. La neumonía típica es aquella producida entre otros por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo A, *Moraxella catarrhalis*, anaerobios y bacterias Gram negativas. Se caracteriza por un comienzo brusco, con fiebre elevada y escalofríos, tos productiva con disnea y dolor pleurítico y determinados hallazgos exploratorios (matidez a la percusión, crepitantes, soplo bronquial, etc.). Por el contrario, la neumonía atípica incluye *Legionella* spp, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *C. psittaci*. Se presenta con un curso más insidioso, con febrícula sin escalofríos, disnea,

TABLA 3. Etiología de la NAC según diferentes factores de riesgo

Factor de riesgo	Microorganismos
Edad superior a 65 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i>
EPOC, fumador	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
Alcoholismo	<i>S. pneumoniae</i> , anaerobios, <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Residencias asistidas	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , BGN, anaerobios
Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hepatopatía, insuficiencia renal	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , BGN
Aspiración	Anaerobios, <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Exposición ambiental a aves	<i>Chlamyophila psittaci</i>
Gripe previa	Virus Influenza, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Enfermedad estructural pulmonar (bronquiectasias, fibrosis quística)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Obstrucción de la vía aérea	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>

BGN: bacilos gram negativos.

tos con expectoración escasa sin dolor pleurítico y diversas alteraciones extrapulmonares (de origen digestivo, neurológico, etc.). Estos síntomas suelen coexistir con una exploración física más anodina, predominando en la NAC atípica la disociación clínico-radiológica.

Manifestaciones radiológicas

La presencia de un infiltrado radiológico en la radiografía de tórax es considerado el *gold standard* para el diagnóstico de neumonía cuando se asocia a manifestaciones clínicas y documentación microbiológica propias de la enfermedad. La mayoría de los autores aceptan que para el diagnóstico de neumonía es imprescindible la realización de una radiografía de tórax posteroanterior y lateral. Un infiltrado parenquimatoso objetivado por radiografía de tórax u otra técnica de imagen es requerida para el diagnóstico de neumonía, de acuerdo a las guías publicadas en el 2007 por la *Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society* (IDSA/ATS)⁽¹⁰⁾.

Los patrones radiológicos en la radiografía de tórax incluyen la consolidación lobar, los infiltrados intersticiales y la cavitación. Las consolidaciones lobares se asocian más a microorganismos típicos y los infiltrados intersticiales a *Pneumocystis jirovecii* y a los virus. El derrame pleural puede observarse en más de un tercio de los casos. La radiografía de tórax ayuda a detectar posibles complicaciones (derrame pleural, cavitación, etc.), o la existencia de otras patologías asociadas (insuficiencia cardíaca, EPOC, neoplasias pulmonares, etc.). Por otra parte, la realización secuencial de radiografías de tórax permite conocer la evolución y comprobar la resolución definitiva del proceso. Las principales limitaciones son su escasa especificidad para diferenciar neumonías de otras patologías (insuficiencia cardíaca, TEP, etc.) y su reducida sensibilidad ante infiltrados pulmonares de pequeño tamaño, solo visibles en la tomografía computarizada (TC) torácica⁽¹³⁾.

Si la clínica del paciente no es compatible con neumonía pero la radiografía de tórax

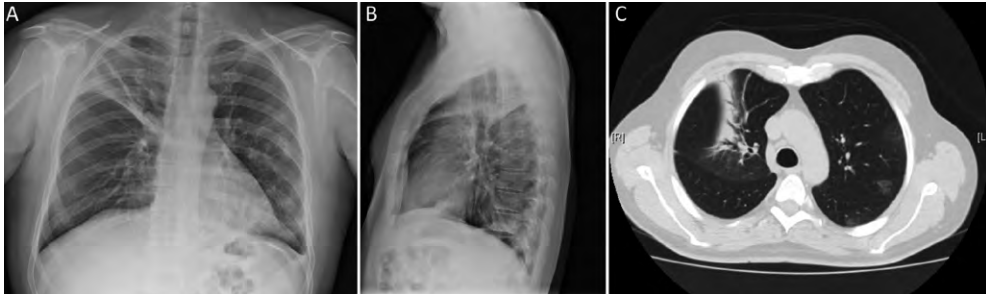


FIGURA 1. Proyección postero-anterior (A) y lateral (B) de una radiografía de tórax donde se observa un aumento de densidad en el lóbulo superior derecho (LSD), que produce retracción de la cisura menor con engrosamiento de la misma y aumento de densidad en lóbulo superior izquierdo (LSI). En la TAC de tórax (C), se observan infiltrados alveolares con broncograma aéreo en el segmento anterior del LSD, y en ambos lóbulos del pulmón izquierdo compatibles con proceso neumónico.

muestra un patrón radiológico anormal, otras causas de alteraciones radiológicas deben ser consideradas como malignidad, hemorragia, edema pulmonar, embolismo pulmonar e inflamación secundaria a causas no infecciosas. Por el contrario, si la clínica del paciente es concordante con una neumonía, pero la radiografía de tórax es normal, la radiografía representaría un falso negativo. En algunos casos una TC torácica podría aclarar el estudio, por su mayor sensibilidad y especificidad, como anteriormente referíamos⁽¹⁸⁾. En la figura 1 podemos ver las imágenes radiológicas de una radiografía de tórax y de una TC torácica.

Para pacientes hospitalizados con sospecha de neumonía y una radiografía de tórax negativa, las guías de consenso de la IDSA/ATS recomiendan iniciar tratamiento antibiótico empírico y repetir radiografía de tórax a las 24-48 horas. El estudio con TC de tórax no se recomienda de forma generalizada para el estudio de NAC dado el coste elevado y la ausencia de evidencia de que su uso mejore el pronóstico. Está indicado únicamente cuando se sospeche cavitación, adenopatías o lesiones malignas^(19,20).

Escalas pronósticas

Las escalas pronósticas más conocidas y útiles son la *Pneumonia Severity Index* (PSI)⁽²¹⁾ y el CURB65⁽²²⁾, acrónimo de *Confusion* (confusión), *Urea* (urea > 7 mmol/L), *Respiratory rate*

(frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min), *Blood pressure* (presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg o sistólica < 90 mmHg) y edad ≥ 65 años). En la figura 2 se muestran con detalle estas escalas.

Para el cálculo del PSI se utilizan 20 variables de forma ponderada que incluyen edad, sexo, comorbilidades, signos vitales y alteraciones analíticas y radiológicas. Según la puntuación total se estratifica a los pacientes en 5 clases (I-V) o categorías en función del riesgo de mortalidad a los 30 días. Las clases I-III corresponden a pacientes con NAC leve (riesgo de muerte bajo, entre 0,1-2,8%), la clase IV a pacientes con riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 8,2-9,3%) y la clase V a pacientes con riesgo elevado (riesgo de muerte entre 27-31%). Una de las limitaciones de estas escalas, es que tienden a sobreestimar las puntuaciones en los pacientes de mayor edad clasificándolos en neumonías más graves⁽²³⁾.

Los biomarcadores de respuesta inflamatoria y su correlación con la gravedad de la infección están siendo objeto de creciente interés; sobre todo, junto con su aplicación conjunta con las escalas pronósticas habituales^(12,24).

Diagnóstico microbiológico

Un diagnóstico microbiológico precoz, rápido y fiable es esencial para instaurar un tratamiento antimicrobiano inicial adecuado. Sin embargo, a pesar del uso de técnicas diagnósti-

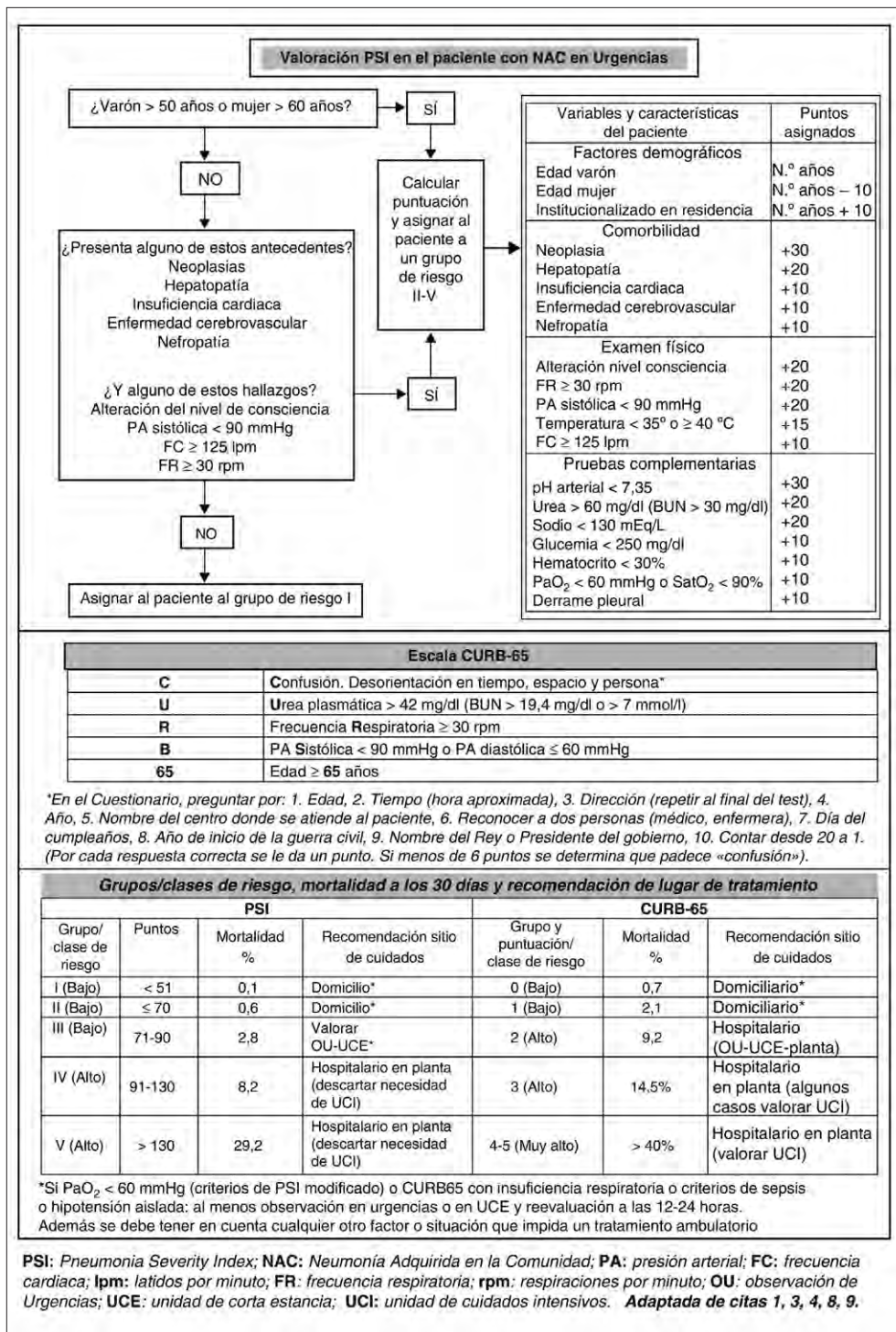


FIGURA 2.

TABLA 4. Técnicas microbiológicas a efectuar en el paciente con NAC.

Paciente con tratamiento ambulatorio	Ninguna técnica diagnóstica, a menos que haya sospecha de patógenos infrecuentes por evidencia epidemiológica
Paciente que ingresa en el hospital	Hemocultivos (aerobios y anaerobios) Líquido pleural (Gram, cultivos aerobios y anaerobio; valorar la detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular) Detección de antígeno <i>Legionella</i> y neumococo en orina Espujo de buena calidad (Gram y cultivo) Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y está indicado el tratamiento
Paciente que ingresa en UCI	Hemocultivos (aerobios y anaerobio) Líquido pleural (Gram, cultivos aerobios y anaerobio; valorar la detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular) Detección de antígeno <i>Legionella</i> y neumococo en orina Muestra respiratoria (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, catéter telescópado; según localización y sospecha clínica: Gram y cultivo, valorar detección de antígeno y/o técnicas de biología molecular) Aspirado nasofaríngeo si se sospecha virus gripal y está indicado el tratamiento
Paciente que no responden al tratamiento o sospecha clínica y epidemiológica de patógenos infrecuentes	Tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo micobacterias en muestras respiratorias y líquido pleural (valorar técnicas de biología molecular)

Modificado de (12).

cas adecuadas, solo en un 50 % de los casos se logra establecer el diagnóstico etiológico. En la tabla 4 se resumen las principales técnicas microbiológicas a efectuar en el paciente con NAC.

Hemocultivo

La obtención de hemocultivos es necesaria en el diagnóstico de la neumonía grave y para efectuar un diagnóstico de certeza de la neumonía neumocócica bacteriémica o de la neumonía por *H. influenzae*, así como para poder realizar el estudio de sensibilidad *in vitro*. El hemocultivo debe realizarse mediante veno-

punción periférica aséptica en dos extracciones diferentes, con cultivos en medios aerobio y anaerobio. Los hemocultivos son positivos en menos del 20 % de los casos⁽¹²⁾. El hemocultivo es especialmente importante en pacientes con enfermedades crónicas o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ya que en estos subgrupos la incidencia de bacteriemia es más elevada.

Líquido pleural

El 57 % de las neumonías bacterianas desarrollan derrame pleural paraneumónico du-

rante su curso clínico y un 5-10% empiema⁽²⁵⁾. Cuando existe derrame pleural se aconseja la toracocentesis. La evaluación de líquido pleural se hace en relación a los criterios de Light⁽²⁶⁾, siendo solo los derrames complicados los que deben ser drenados mediante toracocentesis terapéutica, drenaje torácico o cirugía. La elección del tratamiento evacuador de primera línea sigue siendo controvertido, con pocos estudios controlados prospectivos⁽²⁷⁾.

Cultivo de esputo

El esputo es una secreción del tracto respiratorio inferior que, aunque se suele recoger con frecuencia, no siempre es de calidad adecuada, ya que precisa de condiciones especiales de recogida, transporte y de procesado rápido⁽²⁸⁾. Además, es habitual su contaminación por patógenos que colonizan la orofaringe y que también son potenciales agentes etiológicos de la neumonía, como *S. pneumoniae* o *H. influenzae*. Cuando se observan menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares por campo a 100 aumentos el esputo es válido. Este criterio no es fiable en pacientes neutropénicos. La tinción de Gram puede guiar el tratamiento y el cultivo, si se correlaciona con la tinción de Gram, puede ser útil para conocer las posibles resistencias del patógeno a los antibióticos⁽²⁹⁾. El cultivo de esputo en medio adecuado para *Legionella* spp es necesario para el diagnóstico de infecciones por serogrupos diferentes del 1 y de otras especies de *Legionella*, así como para su tipificación molecular, imprescindible en la investigación de brotes epidémicos.

Muestras por broncoscopia

La broncoscopia permite la obtención de muestras representativas del tracto respiratorio inferior, correspondientes a la vía aérea o al segmento pulmonar radiológicamente afecto sin contaminación con flora de la orofaringe. Su empleo puede considerarse tanto para la búsqueda del microorganismo causal de la NAC como para el diagnóstico diferencial entre neumonía y otra enfermedad. En la NAC

estaría indicada en caso de gravedad o de fracaso terapéutico. El tipo de muestra más adecuado varía según la sospecha diagnóstica y la localización de la lesión⁽³⁰⁾. El BAS obtenido mediante el fibrobroncoscopio flexible muestra una sensibilidad del 76% y una especificidad del 75%. En el LBA, para diferenciar colonización de infección, se utiliza el punto de corte cuantitativo de $\geq 10^4$ ufc/ml⁽¹²⁾. En el estudio del fracaso terapéutico, el LBA permite estudiar además la celularidad y proporciona información muy útil cuando se sospecha la presencia de microorganismos oportunistas (como *Pneumocystis jirovecii* y/o citomegalovirus) y para el diagnóstico diferencial de las neumonías.

Orina

En el caso de infección por *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, las pruebas de antigenuria permiten detectar la excreción renal de antígenos microbianos. En pacientes con colonización bronquial, como ocurre en la EPOC y en niños menores de 2 años, puede detectarse el polisacárido C en la orina sin que el neumococo sea el agente causal de la infección respiratoria⁽³¹⁾. Para la detección del antígeno de *Legionella* se dispone de varias técnicas que permiten identificar *L. pneumophila* del serogrupo 1, que causa el 80-95% de las NAC debidas a este microorganismo^(12,13). La prueba puede ser positiva desde el primer día de la enfermedad y continúa siéndolo durante varias semanas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, aunque son posibles falsos negativos en las primeras horas de evolución de la NAC. Se han descrito resultados falsos positivos por neumonía por *Legionella* previa, ingesta de agua contaminada y contaminación en el laboratorio. Se recomienda determinar la antigenuria para *Legionella* en las NAC hospitalizadas sin orientación diagnóstica inicial tras la tinción de Gram de esputo y la antigenuria neumocócica, en las NAC con criterios de gravedad o con fallo terapéutico previo a betalactámicos, así como en los casos de NAC coincidentes con la sospecha de un brote comunitario epidémico de legionelosis.

Serología

La serología está indicada para el diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae* y por *Chlamydomphila pneumoniae* (título elevado de anticuerpos IgM en el suero de la fase aguda y/o seroconversión del título de anticuerpos IgG en el suero de la fase de convalecencia), especialmente en pacientes jóvenes⁽⁵²⁾. Cuando por el contexto epidemiológico se sospecha infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q) o *Francisella tularensis* (tularemia) y en caso de que no se haya podido establecer el diagnóstico de *L. pneumophila* por otras técnicas, la serología es la técnica de elección.

Técnicas de biología molecular

Las técnicas de biología molecular están indicadas en neumonías graves en las que no se ha logrado establecer el diagnóstico etiológico por los medios. La detección de DNA neumocócico por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de utilidad en muestras de líquido pleural, mientras que en muestras de sangre la sensibilidad es baja. En determinados periodos epidémicos está indicada la detección de virus respiratorios como el virus de la gripe, preferentemente en aspirado nasofaríngeo. Las técnicas de biología molecular tienen mayor sensibilidad, además de permitir la identificación del subtipo, aunque el patrón oro sigue siendo el cultivo viral⁽⁵⁰⁾.

TRATAMIENTO

Elección del tratamiento antibiótico empírico

Para la elección del tratamiento en un paciente con NAC, se deben considerar simultáneamente tres decisiones; primero, el propio antibiótico; segundo, las pruebas para determinar el agente causal; y tercero, la ubicación adecuada del tratamiento⁽³³⁾.

Antibioterapia

La terapia apropiada debe proporcionar una cobertura para *Streptococcus pneumoniae* y para patógenos bacterianos atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydomphila* y *Legionella*)⁽⁵⁴⁾.

Los antibióticos son la piedra angular del tratamiento de la NAC y han reducido enormemente su mortalidad. Sin embargo, una consecuencia importante de su uso es la aparición de microorganismos resistentes. Los propios antibióticos promueven la selección de cepas resistentes y la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia; por ello, el tratamiento ideal podría expresarse como “suficiente antibiótico para deshacerse de los microorganismos patógenos, pero no excesivo o más tiempo del necesario, para limitar la aparición de resistencias”.

La mayoría de las directrices estratifican las recomendaciones de antibioterapia empírica según la severidad de la enfermedad, las condiciones del paciente y la ubicación del tratamiento. Por ejemplo, la *British Thoracic Society*^(1,5) ha adaptado su enfoque basado en la situación del enfermo, con el CURB65, mientras que la *European Respiratory Society* (ERS) y la Sociedad Europea de Microbiología clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)⁽³⁵⁾ simplemente especifican una enfermedad grave o no grave. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la *American Thoracic Society* (ATS)⁽¹⁰⁾, lo estratifican según el sitio de atención.

En nuestro país, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁽¹²⁾ especifican el tratamiento según lugar de atención y la sospecha etiológica. Las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas se muestran en las tablas 5 y 6, respectivamente.

En Europa, las causas microbianas varían poco, aunque hay datos de una mayor importancia de la neumonía grave debido a bacilos gram negativos^(7,35), incluyendo *P. aeruginosa*, en los países del sur. Sin embargo, la incidencia de NAC por *P. aeruginosa* parece ser globalmente baja. En estos pacientes, el meropenem ofrece ventajas sobre imipenem⁽⁵⁶⁾ y siempre deben ser tratados con dos fármacos antipseudomónicos con el fin de reducir la posibilidad de un tratamiento inadecuado⁽³⁵⁾.

Terapia secuencial

En el tratamiento de la NAC es importante tener en cuenta tanto el uso adecuado de anti-

TABLA 5. Tratamiento antibiótico empírico en la NAC

Tratamiento ambulatorio	Moxifloxacino o levofloxacino	5-7 días v.o.
	Amoxicilina o amoxicilina/clavulánico o cefditoren	7 días v.o.
	+ Macrólidos (azitromicina o claritromicina)	3 días v.o. 7 días v.o.
Ingreso en sala de hospitalización	Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-clavulánico	7-10 días i.v.
	+ Macrólido (azitromicina o claritromicina)	
	Levofloxacino en monoterapia	*(Levofloxacino puede iniciarse v.o.)
Ingreso en UCI	Cefalosporina no antipseudomónica a dosis altas (ceftriaxona 2 g/24 h, cefotaxima 2 g/6-8 h) + Macrólido (azitromicina 500 mg/día o claritromicina 500 mg/12 h) Alternativa: levofloxacino (500 mg/12 h) en vez de macrólidos	7-14 días i.v.
Sospecha de aspiración	Amoxicilina-clavulánico (amoxicilina 2 g/8 h) o moxifloxacino o ertapenem o clindamicina	14 días i.v.
Sospecha de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (imipenem o meropenem) + Ciprofloxacino (400 mg/8 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) o tobramicina (6 mg/kg/24 h) o amikacina (15 mg/kg/24 h)	14 días i.v.

Adaptado de (12). v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa.

bióticos como el cambio oportuno a la terapia oral. En este sentido, se recomienda fuertemente el cambio de la vía intravenosa a la oral tan pronto como sea posible, considerándose en pacientes con ingesta adecuada oral, signos de estabilidad hemodinámica, mejoría clínica y la desaparición de la fiebre durante al menos 24 horas. Aproximadamente el 70% de los pacientes hospitalizados con NAC son posibles candidatos para cambiar la terapia después de 72 h de tratamiento antibiótico iv cuando se alcanzan los criterios de estabilidad clínica. En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, Oosterheert y cols.⁽⁵⁷⁾ demostraron que incluso en neumonía grave, la mediana de la duración

de tiempo para la conmutación era 3,6 días en comparación con los 7 días en el grupo de control de atención estándar, sin impacto negativo en resultado y con una reducción segura del tiempo de estancia hospitalaria.

Duración del tratamiento

La duración óptima del tratamiento antibiótico en la NAC aún no se conoce, aunque hay varios factores que se deben tener en cuenta, como la gravedad del episodio, los microorganismos causales, la presencia de bacteriemia y la respuesta clínica. Las guías actualmente recomiendan tratamientos más cortos de antibióticos⁽⁵⁸⁾, basado en dos razones. En pri-

TABLA 6. Dosis y vías de administración de antibióticos en la NAC

Fármaco	Vía	Dosis
AMIKACINA	Intravenosa	15 mg/kg/24 h
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO	Oral	875/125 mg/8 h
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO	Oral	2.000/135 mg/12 h
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO	Intravenosa	1.000-2.000/200 mg/8 h
AZITROMICINA	Oral-intravenosa	500 mg/24 h
CEFDITORÉN	Oral	400 mg/12 h
CEFEPIMA	Intravenosa	2 g/12 h
CEFOTAXIMA	Intravenosa	1-2 g/8 h
CEFTRIAZONA	Intravenosa	1 g/24 h
CIPROFLOXACINO	Oral	500-750 mg/12 h
CIPROFLOXACINO	Intravenosa	400 mg/8-12 h*
CLARITROMICINA	Oral	1.000 mg/24 h
CLARITROMICINA	Intravenosa	500 mg/12 h
CLINDAMICINA	Oral	300 mg/12 h
CLINDAMICINA	Intravenosa	600 mg/8 h
ERTAPENEM	Intravenosa	1 g/24 h
IMIPENEM	Intravenosa	1 g/8 h
LEVOFLOXACINO	Oral	500 mg/24 h (dosis inicial 1 g)
LEVOFLOXACINO	Intravenosa	500 mg/12 h o 24 h
MEROPENEM	Intravenosa	1 g/8 h
MOXIFLOXACINO	Oral	400 mg/24 h
PIPERAC.-TAZOBACTAM	Intravenosa	4-0,5 g/6-8 h
TOBRAMICINA	Intravenosa	6 mg/kg/24 h

*En caso de infección producida por un microorganismo con CIM > 0,5 mg/L es conveniente administrar el antimicrobiano cada 8 h para evitar la selección de cepas resistentes. Modificado de (12).

mer lugar, el uso excesivo y la prolongación de la terapia con antibióticos conduce a la existencia de nuevas resistencias a los antibióticos, un impacto en la flora endógena y, potencialmente, efectos secundarios graves, como la infección por *Clostridium difficile*. En

segundo lugar, varios estudios han demostrado que la reducción de la duración no ha tenido consecuencias adversas en la resolución de la NAC. Las recomendaciones más recientes de la ERS sugieren que la duración del tratamiento antibiótico estándar es de 5 a 7 días (5 días

como mínimo y no debe exceder de 8 días sin respuesta en el paciente)⁽³⁵⁾; por su parte la IDSA/ATS recomiendan que pacientes con NAC leve/moderada deben ser tratados hasta 48 horas después de desaparecer la fiebre sin existencia de signos de inestabilidad o presencia de complicaciones⁽¹⁰⁾.

En el caso de NAC grave (fiebre persistente > 72 h, más de un criterio de inestabilidad, elección de antibiótico inicial inadecuado y/o presencia de complicaciones infecciosas extrapulmonares) tanto la ATS como la ERS recomiendan prolongar el tratamiento antibiótico, durante al menos 14 días. También se recomienda el tratamiento largo, cuando se identifican algunos microorganismos como patógenos intracelulares (con lenta respuesta), *Legionella*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei*, hongos, o la presencia de bacteriemia, empiemas y/o nuevas cavidades pulmonares con necrosis tisular^(12,13).

Recientemente, los biomarcadores inflamatorios como expresión de la infección y / o inflamación son herramientas útiles en el proceso de decisión en la NAC, tanto para el inicio como para la interrupción de la terapia antibiótica; ya que proporcionan información individual sobre la respuesta del huésped y la posibilidad de infección bacteriana. La proteína C-reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) son las más estudiadas para el seguimiento del curso y respuesta de la NAC. Las mediciones seriadas de PCR y PCT han demostrado su utilidad para monitorear la respuesta clínica o el fracaso del tratamiento a las 72 h del mismo⁽³⁹⁾.

Medidas y tratamiento de las complicaciones

Hay una serie de medidas que deben tenerse en consideración en todo paciente con NAC:

- Se debe indicar tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.
- El uso de la ventilación no invasiva (VMNI) se puede considerar, sobre todo en pacientes con EPOC y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Varios estudios

indican que la VMNI puede funcionar en pacientes con neumonía, especialmente si son EPOC. La ventilación ha demostrado que reduce la intubación en pacientes con SDRA en el 54 % de los casos tratados.

A pesar de los resultados prometedores del uso de corticoesteroides^(40,41), en pacientes con neumonía de momento no se recomiendan, necesiéndose más estudios para definir esta intervención en la práctica clínica^(42,43).

- Las estatinas son fármacos que han demostrado su eficacia terapéutica en el control de la hipercolesterolemia en la prevención de la enfermedad cardiovascular y los accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, también poseen propiedades anti-inflamatorias secundarias, por lo que su uso se ha comprobado ventajoso en una serie de estudios retrospectivos con aumento de la supervivencia en paciente con NAC bacterianas, pero dado el desconocimiento de los mecanismos exactos involucrados, son necesarios más estudios para establecer conclusiones definitivas^(44,45).
- La movilización precoz, definida como el movimiento de la cama con el cambio de posición de horizontal a vertical durante al menos veinte minutos durante las primeras 24 horas de hospitalización, con movimiento progresivo cada día subsiguiente, ha demostrado que se asocia con un mejor resultado.

No entramos a detallar las medidas preventivas, dado que hay un capítulo específico dedicado a este tema en otro apartado de esta monografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. Thorax. 2001; 56 (Suppl 4): 1-64.
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388-416.
3. Chalmers JD, Taylor JK, Singanayagam A, Fleming GB, Akram AR, Mandal P, et al. Epidemio-

- logy, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 107-13.
4. The top 10 causes of death. Geneva: World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>).
 5. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl. 3: iii 1-55.
 6. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013; 68: 1057-65.
 7. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Conferencia de Consenso. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 223e1-e19.
 8. Trotter CL, Stuart JM, George R. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 727-33.
 9. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel W. Aging populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009; 374: 1196-208.
 10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, 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 (Suppl 2): S27-72.
 11. Capelastegui A, España-Yandiola PP, Quintana JM, Bilbao A, Díez R, Pascual S, et al. Predictors of short-term rehospitalisation following discharge of patients hospitalised with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009; 136: 1079-85.
 12. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 543-58.
 13. De Miguel J, Cortés JI, Álvarez CJ, Gallardo J, Jareño J, Orden B, et al. Documento de consenso. Neumonía adquirida en la comunidad del adulto. *Rev Patol Respir*. 2010; 13 (Supl. 2): 105-24.
 14. Singanayagam A, Elder DH, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J*. 2012; 39: 187-96.
 15. Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 1999; 13: 349-55.
 16. Pachón J, De Dios J, Cordero E, Camacho A. Estudio y tratamiento de las neumonías de adquisición comunitaria en adultos. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 63-73.
 17. Pachón J, Cordero E, Caballero FJ. Importancia de otros patógenos piógenos clásicos (*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos y otros) en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 1998; 110 (Suppl 1): 65-70.
 18. Syrjäälä H, Broas M, Suramo I, Ojala I, Lähdes S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 358-63.
 19. Wheeler JH, Fishman EK. Computed tomography in the management of chest infections: current status. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 232-40.
 20. Nambu A, Ozawa K, Kobayashi N, Tago M. Imaging of community-acquired pneumonia: Roles of imaging examinations, imaging diagnosis of specific pathogens and discrimination from noninfectious diseases. *World J Radiol*. 2014; 6: 779-93.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Chen J, Chang S, Liu J, Chan R, Wu J, Wang W, et al. Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax*. 2010; 65: 971-7.
 24. Simonetti AF, Viasus D, García-Vidal C, Carratalá J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2014; 2: 3-16.
 25. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracocentesis. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 161-5.

26. Light RW, Lee YCG, editors. Textbook of pleural diseases. 1^a ed. London, UK: Arnold Press; 2005.
27. Letheulle J, Kerjouan M, Bénézit F, De Latour B, Tattevin P, Piau C, et al. Parapneumonic pleural effusions: Epidemiology, diagnosis, classification and management. *Rev Mal Respir.* 2015; 32: 344-57.
28. García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1807-11.
29. Miyashita N, Shimizu H, K Ouchi, Kawasaki K, Kawai Y, Obase Y, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit.* 2008; 14: CR171-6.
30. Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27: 168-77.
31. Domínguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest.* 2001; 119: 243-9.
32. Beersma MF, Dirven K, Van Dam AP, Templeton KE, ClaasEC, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for Mycoplasma pneumonia-specific immunoglobulin G (Ig G) and Ig M antibodies, with PCR used as the "gold standard". *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 2277-85.
33. Woodhead M, Noor M. Empirical antibiotic management of adult CAP. *Eur Respir Monogr.* 2014; 63: 140-54.
34. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 57-65.
35. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau, Huchon GJ, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1-59.
36. Romanelli G, Cravarezza P, Pozzi A, et al. Carbapenems in the treatment of severe community-acquired pneumonia in hospitalized elderly patients: a comparative study against standard therapy. *J Chemother.* 2002; 14: 609-17.
37. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ.* 2006; 333: 1193.
38. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 84-93.
39. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 498-505.
40. Salluh JI, Povoas P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12: R76.
41. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7: e47926.
42. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA, Sohail MR, Murad MH. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013; 8: 68-75.
43. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (3): CD007720.
44. Doshi SM, Kulkarni PA, Liao JM, Rueda AM, Musher DM. The impact of statin and macrolide use on early survival in patients with pneumococcal pneumonia. *Am J Med Sci.* 2013; 345: 173-7.
45. Chopra V, Rogers, Mary AM, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and metaanalysis. *Am J Med.* 2012; 125: 1111-23.

NEUMONÍA NOSOCOMIAL: NEUMONÍAS SOCIO-SANITARIAS, NEUMONÍAS INTRAHOSPITALARIAS Y NEUMONÍAS ASOCIADAS AL VENTILADOR

Carlos J. Álvarez Martínez, Olga Navarrete Isidoro, María Vázquez Mezquita

RESUMEN

La neumonía nosocomial (NN) o intrahospitalaria es la segunda causa de infección nosocomial y la primera en mortalidad. Incluye la neumonía asociada a ventilación mecánica y la neumonía asociada a cuidados de salud o neumonía socio-sanitaria (NSS), aunque en España los datos disponibles son más equiparables a los de la neumonía adquirida en la comunidad. En la NN la frecuencia de bacilos Gram negativos y gérmenes multirresistentes es alta por lo que es importante el diagnóstico microbiológico, especialmente en pacientes intubados. El tratamiento recomendado en la NN precoz sin factores de riesgo es un betalactámico o levofloxacino en monoterapia. En las NN que se inician a partir del quinto día o con factores de riesgo de resistencias se propone un tratamiento combinado de un betalactámico activo frente a *Pseudomonas* y un aminoglucósido (o una fluorquinolona), añadiendo linezolid o vancomicina si es probable el *S. aureus* meticilín-resistente. Las medidas de prevención están encaminadas a disminuir el tiempo de VM, reducir la colonización de la vía aérea y prevenir la aspiración.

INTRODUCCIÓN

La neumonía nosocomial (NN) o intrahospitalaria es aquella que se presenta en pacientes hospitalizados tras las primeras 48 horas de estancia hospitalaria y que no se estaba incubando en el momento del ingreso^(1,2). Incluye la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), definida como la que se produce en pacientes con ventilación mecánica (VM) y vía

aérea artificial (tubo endotraqueal), que supone más del 80 % de las NN⁽¹⁻⁵⁾.

También incluimos en este capítulo un tipo de neumonía, en la frontera entre la NN y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que se ha denominado neumonía asociada a cuidados de salud o neumonía socio-sanitaria (NSS), traducción del inglés *healthcare associate pneumonia*^(2,4,5). Esta categoría fue introducida en las recomendaciones de consenso de la neumonía nosocomial que hicieron de forma conjunta la *American Thoracic Society* (ATS) y la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) en la actualización de 2005⁽⁴⁾, en base a la frecuencia de gérmenes multirresistentes (GMR) como agentes causales^(2,4).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La neumonía nosocomial es la segunda causa de infección nosocomial y la primera en mortalidad^(1,4,6). Se estiman en 5-10 casos por 1.000 ingresos⁽⁴⁾. En un estudio sobre más de 500.000 pacientes intervenidos quirúrgicamente la incidencia fue del 2 % y la mortalidad a los 30 días del 17 % (frente al 1,5 % en los pacientes intervenidos sin neumonía)⁽⁷⁾.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) la incidencia de NAV es de 6 a 20 veces mayor: un 10-20 % de los pacientes ingresados^(4,8), el doble en pacientes ingresados por trauma^(1,2), aunque esta incidencia parece ir disminuyendo en los últimos años^(8,9). La NAV conlleva un aumento de la estancia en UCI y hospitalaria, un incremento en el uso de antibióticos y un aumento de la mortalidad.

La mortalidad cruda se sitúa entre el 30 y el 70 % y la mortalidad atribuible entre el 10 y el 50 %^(4, 6). Todo ello conduce a un considerable aumento de los costes hospitalarios, que se han estimado entre 9.000 y 40.000 euros por paciente^(4,6,10,11).

PATOGENIA DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Los microorganismos llegan a la vía aérea en la mayoría de los casos por aspiración de secreciones procedentes de la orofaringe^(1,12). Este mecanismo es igual que en muchas neumonías comunitarias bacterianas pero en los pacientes ingresados y con ciertos factores de riesgo predisponentes, la flora orofaríngea habitual es sustituida por gérmenes inhabituales en la comunidad y con mayor potencial de resistencias, neo-colonización tanto más probable cuanto mayor es el tiempo de estancia hospitalaria y que comporta una etiología diferente y una mayor gravedad en relación a la NAC.

El origen de los agentes causales de la colonización e infección puede ser exógeno, cuando el patógeno procede del entorno, o endógeno, cuando proviene de la flora bacteriana del enfermo, que puede ser la habitual del enfermo (primaria) o haber sido sustituida por organismos hospitalarios (secundaria)⁽¹⁾.

En la patogénesis de esta colonización se han implicado numerosos mecanismos: translocación bacteriana dinámica por pérdida de fibronectina en la orofaringe de los pacientes graves; enlentecimiento en el aclaramiento mucociliar; disminución de inmunoglobulina A; severidad de la enfermedad de base del paciente; cirugía previa; tratamiento previo con antibióticos, que seleccionan gérmenes más resistentes a su acción; uso de medicación sedante, antiácida o inmunosupresora^(13,14).

FACTORES DE RIESGO DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

En pacientes ingresados, y más aún en pacientes intubados, hay muchas circunstancias que favorecen la aspiración silente de secreciones, aumentan la cantidad y patogenicidad

de los microorganismos inoculados y disminuyen las defensas locales del tracto respiratorio, tanto las defensas mecánicas como la inmunidad innata y específica. Pueden deberse a factores del huésped (intrínsecos) como edad avanzada, alteración del nivel de conciencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedades neurológicas, insuficiencia renal, diabetes, malnutrición, inmunodepresión y otros procesos crónicos⁽¹⁾, pacientes con traumatismo, cirugía, quemados o con distrés respiratorio agudo⁽¹²⁾. Y pueden estar relacionadas con manipulaciones diagnóstico-terapéuticas (factores extrínsecos), como la mayor estancia hospitalaria, intubación oro o nasotraqueal, ventilación mecánica prolongada, uso de sedantes, antibioterapia, corticoides, antiácidos, catéteres venosos, sondas gástricas o enterales, vías aéreas artificiales o cambios de tubo orotraqueal, entre otros^(1,12).

Estos factores favorecen, por un lado, la aparición de neumonía y, por otro, favorecen también que se deban a gérmenes resistentes y multiresistentes (GMR). En la tabla 1 se describen los principales factores asociados a neumonía por GMR y en la tabla 2 algunos factores más estrechamente relacionados con patógenos específicos, a tener en cuenta cuando estén presentes en pacientes con neumonía nosocomial.

NEUMONÍA SOCIOSANITARIA

Definida en el consenso ATS/IDSA⁽⁴⁾ de 2005, es la neumonía que se produce en personas que: a) han estado ingresadas más de 2 días en los 90 días previos a la infección; b) están institucionalizadas en residencias de ancianos u otros centros de cuidados crónicos; c) reciben tratamientos domiciliarios intravenosos, quimioterapia o curas de heridas; y d) están en programa de hemodiálisis. Originalmente se incluía inmunosupresión pero salvo tratamiento esteroideo se han excluido en muchos estudios posteriores^(5,15).

Este grupo de pacientes es muy heterogéneo⁽⁵⁾ y no todos los factores que integran la definición son iguales en relevancia y grado

TABLA 1. Factores de riesgo que se han asociado a una mayor probabilidad de patógenos multirresistentes como responsables de la neumonía asociada a cuidados sanitarios y nosocomiales^(1,4,9,12)

- Presencia de factores de riesgo para NSS:
 - Hospitalización mayor de 2 días en los últimos 90 días
 - Residencia en centros de cuidados crónicos, especialmente centros asistidos
 - Tratamiento intravenoso domiciliario
 - Diálisis crónica
- Tratamiento antibiótico en los 30 días previos
- Enfermedad pulmonar estructural
- Terapia o enfermedad inmunosupresora (incluye quimioterapia o tratamiento con corticoides)
- Mal estado general del paciente
- Toma de antiácidos. Sondas de alimentación gástrica o enteral
- Gravedad marcada de la neumonía
- Hospitalización actual de 5 días o más.
- Alta frecuencia de resistencia antibiótica en la comunidad o en la unidad hospitalaria

NSS: *neumonía sociosanitaria*.

de evidencia. La hospitalización previa, factor que define más de la mitad de los casos de NSS^(5,16), supone un riesgo 5 veces mayor de GMR⁽⁵⁾. La neumonía en personas que viven en residencias de ancianos, hospitales o centros de cuidados crónicos supone del 10 al 60% de los casos de NSS en las diferentes series y va en aumento^(5,16), y la probabilidad de GMR está muy ligado a la presencia de otros factores de riesgo (Tabla 1). Los pacientes en hemodiálisis tienen mayor incidencia de neumonía y mayor mortalidad; aunque su microbiología en series americanas y japonesas se parece a la de la NN, no ocurrió así en una serie española⁽¹⁷⁾, donde los más frecuentes fueron *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Legionella*^(5,17). Los

factores restantes son, cuantitativamente, poco importantes.

La inclusión de la NSS entre las NN se basa en los hallazgos de series fundamentalmente americanas que demostraban una mayor mortalidad de la neumonía^(4,18) y un espectro etiológico diferente de la NAC, más parecido al de la NN, con mayor frecuencia de enterobacterias, *P. aeruginosa* y *S. aureus* oxacilín-resistente (SAOR)^(4,5).

Sin embargo, en estudios españoles y europeos no se ha confirmado esta alta tasa de GMR como causa de la NSS, y el espectro etiológico es más parecida al de la NAC^(5,15,19-21), aunque con mayor frecuencia de neumococos resistentes, *H. influenzae*, *S. aureus*, bacilos Gram negativos (BGN)⁽¹⁹⁾ y neumonías por aspiración^(21,22). Hubo mayor mortalidad^(15,19,22,23), asociada a la mayor edad, mayor comorbilidad y menor intensidad terapéutica en términos de ingreso en UCI, por ejemplo, pero sin diferencias en el patrón microbiológico entre supervivientes y fallecidos⁽¹⁵⁾. Estos estudios realizados en nuestro país ponen en cuestión la relevancia de esta clasificación para orientar el tratamiento empírico inicial en nuestro entorno.

Una revisión sistemática y metaanálisis que compara NAC con NSS en más de 20.000 pacientes demuestra mayor frecuencia de *P. aeruginosa*, enterobacterias y SAOR en NSS. Sin embargo, demuestra también que hay un importante sesgo de publicación, que la sensibilidad y especificidad de la definición de NSS en predecir GMR son pobres, con un área bajo la curva ROC de solo 0,70, y menor aún cuando el análisis se circunscribe a estudios de mayor calidad, o a los realizados en Europa⁽²⁴⁾. En este análisis la mayor mortalidad de la NSS también era explicada por las diferencias en edad y en comorbilidad⁽²⁴⁾. Por otro lado, hay varios estudios que analizan diferencias de mortalidad en NSS en función de seguir las pautas de la NN, que incluyen tratamiento anti-*Pseudomonas* y antiestafilococo, o seguir las recomendaciones de la NAC: no encuentran diferencias o, cuando las hay,

seguir las recomendaciones de NN se asociaba a mayor mortalidad^(16,25).

Dado que el objetivo es orientar el tratamiento empírico inicial, puede ser relevante tener en cuenta los factores que se asocian a una mayor frecuencia de GMR, algunos incluidos en la definición de NSS pero otros no⁽²⁶⁾. Los factores más fuertemente ligados a gérmenes multirresistentes incluyen hospitalización previa dentro de los 90 días anteriores, tratamiento antibiótico en los últimos 30 días, neumonía grave, inmunosupresión, mal estado funcional⁽⁶⁾, uso de antiácidos⁽²⁷⁾ y EPOC⁽²²⁾ (Tabla 1). Se han propuesto algunas escalas para predecir la probabilidad de GMR basadas en estos factores, pero se han desarrollado sobre estudios retrospectivos y no están suficientemente validadas para su uso en clínica^(10,26).

La epidemiología local podría explicar parte de la heterogeneidad observada en los estudios de NSS y conocerla es útil para establecer el patrón microbiológico local, pero no es fácil dada las peculiaridades del diagnóstico microbiológico de la neumonía, con poca sensibilidad (menos de la mitad de los casos se filian) y poca especificidad, dada la contaminación de las muestras con flora orofaríngea⁽⁶⁾.

Los autores, con todas las limitaciones señaladas, proponen un tratamiento empírico de la NSS similar al de la NN cuando son muy graves o cuando tienen factores de riesgo de GMR^(4,5) (Tabla 1), cubriendo *P. aeruginosa* y enterobacterias además de los patógenos habituales de la NAC, y seleccionado alguno de los betalactámicos con actividad anaeróbica, dada la mayor frecuencia de neumonías aspirativas en esta población. El tratamiento específico de SAOR debe considerarse en función de la prevalencia local.

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA NO ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

Muchos de los aspectos que tratamos en este apartado son idénticos al de las NN asociadas a VM.

La NN se clasifica en función del tiempo de aparición^(1,4): a) precoces, las que se desa-

rollan hasta el 4º día de ingreso; y b) tardías, las que se desarrollan a partir del 5º día. Esta clasificación en precoces y tardías, hecha para establecer la probabilidad de GMR y la elección del tratamiento, no es suficiente, pues son frecuentes los aislamientos de *P. aeruginosa* y otros GMR en NN precoz en pacientes con factores de riesgo de GMR (Tabla 1), en neumonías muy graves y en las NAV⁽⁹⁾, al menos por encima de lo esperable en una NAC. En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo que se han asociado a ciertos gérmenes. Las probables etiologías en función de la clasificación de la NN se encuentran en la tabla 3.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico-radiológico⁽¹⁾. La sospecha se basa en el hallazgo de una nueva imagen radiológica o progresión de una existente con algunos de los siguientes criterios clínicos^(1,4,12): a) fiebre > 38°C o hipotermia; b) leucocitosis > 12.000 o leucopenia < 4.000; c) secreciones respiratorias purulentas; y d) deterioro del intercambio gaseoso⁽²⁾. En pacientes no intubados el diagnóstico suele ser más fácil, pero en pacientes intubados la especificidad es baja.

Son marcadores de gravedad de la NN⁽¹⁾: a) necesidad de ingreso en UCI e intubación; b) insuficiencia respiratoria grave (necesidad de VM o FiO₂ > 35% para SpO₂ > 90%); c) progresión radiológica, cavitación o afectación multilobar; y d) sepsis grave con hipotensión o disfunción orgánica (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, necesidad de fármacos vasopresores > 4 h, diuresis < 20 ml/h o fallo renal agudo).

Diagnóstico microbiológico

Los gérmenes causantes de neumonía intrahospitalaria y los causantes de NAV son similares^(4,9), con discretas diferencias en la frecuencia según las series, siendo más frecuentes *Pseudomonas* y BGN en NAV y más frecuente *S. aureus* y *S. pneumoniae* en NN no asociada a VM⁽⁹⁾.

TABLA 2. Factores de riesgo específicos para ciertos patógenos a considerar en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial¹

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Estancia prolongada en UCI Corticoterapia Tratamiento antibiótico previo Enfermedad pulmonar estructural
<i>Staphylococcus aureus</i>	Coma Traumatismo craneoencefálico Diabetes mellitus Insuficiencia renal
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente	Uso previo de antibióticos en los últimos tres meses Contacto con niños con infección respiratoria
<i>Legionella pneumophila</i>	Tratamiento con corticoides a alta dosis Neoplasias (sobre todo hematológicas)
Anaerobios	Cirugía abdominal reciente Riesgo importante de aspiración
<i>Aspergillus</i> spp (1)	Tratamiento esteroideo EPOC Inmunosupresión Neutropenia

¹Considerar si hay un fracaso del tratamiento antibiótico.

El diagnóstico microbiológico de la NSS y de la NN no asociada a VM es similar al empleado en la NAC, y la norma es iniciar el tratamiento empíricamente en función de los gérmenes causales potenciales⁽²⁸⁾ (Tabla 3) y reservar las técnicas invasoras, mediante fibrobroncoscopia o aspirado traqueal, para pacientes muy graves (que requieren intubación orotraqueal) o pacientes con mala evolución. Cuando se analizan muestras respiratorias de vía aérea inferior, son más específicas las técnicas microbiológicas semicuantitativas o cuantitativas^(1,4), ya sean de muestras de esputo (10^6 ufc/ml), de aspirado traqueobronquial (10^5 ufc/ml), lavado broncoalveolar (10^4 ufc/ml) o cepillado con catéter telescópado (10^5 ufc/ml) sin evidencia de que unas sean mejor que otras⁽²⁸⁻³⁰⁾. Es preferible obtener las muestras microbiológicas antes de introducir

o modificar el tratamiento antibiótico pero sin retrasarlo^(1,4,28).

Los hemocultivos tienen baja sensibilidad⁽²⁸⁾, especialmente en la NAV. Las técnicas de diagnóstico rápido, como el Gram o la detección de antígenos o PCR para ciertos gérmenes permitiría iniciar precozmente un tratamiento más dirigido, aunque tienen baja sensibilidad en este contexto^(1,4).

Tratamiento

Como en la NAC y en sepsis, el inicio precoz del antibiótico es fundamental pues se asocia a menor mortalidad, aunque posteriormente se ajuste en función de la evolución y resultados microbiológicos^(1,2,4,28).

En la tabla 3 se indican las distintas opciones de tratamiento de la NN, en función del tiempo de presentación, factores de ries-

TABLA 3. Etiologías potenciales y tratamiento antibiótico recomendado en función de la clasificación de la neumonía nosocomial^(1,4)

Etiologías probables	Tratamiento recomendado
A: Neumonía precoz sin factores de riesgo	
– <i>S. pneumoniae</i>	– Amoxicilina-ácido clavulánico
– <i>H. influenzae</i>	– Cefalosporina de 3ª generación
– <i>S. aureus</i> oxilín-sensible	– Levofloxacina
– Enterobacterias (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Serratia marcescens</i>)	Alternativa – Ertapenem
– Riesgo aspiración: anaerobios	
B: Neumonía tardía, neumonía muy grave o con factores de riesgo	
– BGN entéricos (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , enterobacter, <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> spp)	Beta-lactámicos activos frente a <i>Pseudomonas</i>
– <i>P. aeruginosa</i>	– Cefepime
– <i>Acinetobacter</i> spp	– Ceftazidima
– SAOR	– Aztreonam
– <i>Citrobacter</i> spp	– Piperacilina-tazobactam
– <i>Stenotrophomona maltophilia</i>	– Carbapenem (imipenem o meropenem)
– <i>L. pneumophila</i> (según zonas)	MÁS
	– Aminoglucósido (tobra o amikacina) o
	– Fluorquinolona (cipro o levofloxacina)
	CON o SIN
	– Linezolid o
	– Glucopéptido (vancomicina o teicoplanina)

Pacientes con Acinetobacter, P. aeruginosa o enterobacterias BLEA (betalactamasas de espectro ampliado), resistente a los antibióticos habituales, deben tratarse según antibiograma y puede recurrirse a terapia inhalada e infusión continua en el caso de emplear betalactámicos.

go de GMR y gravedad^(1,4,6,9). En la tabla 4 se indican las dosis recomendadas en NN⁽¹⁾. En la NN de inicio precoz, sin factores de riesgo de GMR ni gravedad se indica monoterapia⁽¹⁾. En la de inicio tardío, con factores de riesgo de GMR o máxima gravedad, se indica terapia combinada con 2 fármacos con actividad antipseudomónica. Si existe endemia o epidemia de SAOR, hay que añadir linezolid o vancomicina^(1,4).

El tratamiento combinado inicial está recomendado en las principales guías^(1,4,6) aunque no ha demostrado disminución de la mortalidad ni menor frecuencia de aparición de resistencias intratratamiento con respec-

to a la monoterapia^(4,28,31). El mayor espectro que permiten las combinaciones y la sinergia potencial frente a gérmenes como los BGN no fermentadores justifican su uso en el tratamiento inicial, aunque debe replantearse a los 3-4 días si la evolución es buena y la información microbiológica lo permite, para completar el tratamiento con monoterapia⁽⁴⁾ (desescalar).

Siempre que se instaura un tratamiento se deben tener en cuenta los microorganismos predominantes en cada hospital e incluso en cada Unidad, y la antibioterapia que el paciente ha recibido previamente para utilizar fármacos de diferente familia si fuera posible^(1,4).

TABLA 4. Dosis de los principales antibióticos empleados en la neumonía nosocomial^(1,4)

Beta-lactámicos ¹	Aminoglucósidos
– Amoxicilina-clavulánico: i.v. 1-2 g cada 8 h	– Amikacina 15-20 mg/kg/día i.v. al día
– Ceftriaxona: 2 g i.v. cada 24 h	– Tobramicina 7 mg/kg/día i.v. al día
– Cefotaxima: 1-2 g i.v. cada 8 h	
– Piperacilina-tazobactam 4,5 g i.v. cada 6 h	
– Ceftazidima 2 g i.v. cada 8 h	
– Cefepime 1-2 g i.v. cada 8-12 h	
– Imipenem 0,5-1 g i.v. cada 8 h	
– Meropenem 1 g i.v. cada 8 h	
– Aztreonam 1-2 g i.v. cada 8 h	
Fluorquinolonas	Otros
– Ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 8 h	– Linezolid 600 mg cada 12 h i.v. u oral
– Levofloxacino 500 mg/12 h i.v. u oral ²	– Vancomicina 15 mg/kg cada 12 h i.v.
	– Colimicina 1-2 millones UI i.v. cada 8 h

i.v.: intravenoso; h: horas. UI: unidades internacionales. ¹En *negrita* aquellos con actividad frente a *P. aeruginosa*; ²Los 3 primeros días. Luego pasar a 500 mg cada 24 horas.

También es importante considerar aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos, monitorización de niveles farmacológicos y vigilancia de las posibles interacciones y efectos secundarios. La actividad bactericida de aminoglucósidos y quinolonas es concentración dependiente: su eficacia aumenta a mayor relación entre su concentración máxima y la CIM (concentración inhibitoria mínima) del germen. La eficacia de los beta-lactámicos es tiempo-dependiente: tiempo en que la concentración del antibiótico está por encima de la CIM. Por ello, la administración en infusión continua de meropenem, cefepime o piperacilina puede aumentar este tiempo y ha demostrado superioridad en algunas pequeñas series⁽⁹⁾, a considerar en casos de mala evolución o gérmenes con CIM muy elevada.

La antibioterapia inhalada (tobramicina, ceftazidima o colistina) es atractiva al permitir liberar altas dosis y resolver el problema de la mala penetración de muchos de los antibióticos en las secreciones y mucosas respiratorias. Está indicada como adyuvante en

casos de mala evolución o causadas por GMR con alta tasa de resistencia, como enterobacterias Gram negativas con beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEA) o *P. aeruginosa* multirresistentes^(1,4,9). Algunos estudios muestran resultados equiparables entre la antibioterapia nebulizada y la intravenosa, con menor tasa de resistencias intratratamiento⁽³²⁾.

Seguimiento

La mejoría clínica normalmente suele aparecer entre las 48-72 horas del inicio de la antibioterapia. Si la evolución es favorable se puede desescalar y pautar antibioterapia de menor espectro según el antibiograma^(1,4). Incluso cabe la posibilidad de suspender la antibioterapia si la probabilidad del diagnóstico de NN era baja (no claro infiltrado radiológico), los resultados microbiológicos fueron negativos, no hay signos de sepsis y no presenta más de uno de los signos de neumonía: fiebre, leucocitosis o purulencia de secreciones.

La duración del tratamiento en NN que ha respondido es de 7-10 días en la NN precoz,

TABLA 5. Causas de mala evolución en la neumonía nosocomial^(1,4)

Microorganismos no cubiertos o antibióticos inadecuados	Complicaciones o infecciones a otro nivel	
		No infecciosas
– Germen no cubierto	– Abscesos pulmonares	– SDRA
– Dosis o niveles bajos de antibióticos	– Derrame pleural o empiema	– Atelectasias
– Resistencia a antibióticos	– Sinusitis	– Neumonía organizada
– Microorganismos fuera del espectro habitual	– Sepsis urinaria	– Hemorragia pulmonar
– Superinfección: aparición de gérmenes resistentes durante el tratamiento	– Sepsis asociada a catéter	– Embolia-infarto pulmonar
	– Sepsis abdominales	– Insuficiencia cardiaca
	– Colitis por <i>C. difficile</i>	– Edema pulmonar no cardiogénico
		– Contusión pulmonar
		– Fiebre por fármacos

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

y 14 días en la NN tardía o con factores de riesgo, neumonías por SAOR, por BGN no fermentadores como *P. aeruginosa* o pacientes inmunodeprimidos^(1,4,9).

A las 72 horas de inicio del tratamiento se debe realizar una reevaluación clínica, con marcadores serológicos (PCR o procalcitonina) y resultados microbiológicos⁽¹⁾. Hay muchas causas de fracaso de tratamiento, empezando por la gravedad del paciente antes de adquirir la neumonía. En la tabla 5 se describen causas potenciales de fracaso del tratamiento, que incluye causas de fracaso microbiológico, complicaciones de la NN y patologías no infecciosas^(1,4). Hay que replantear el diagnóstico e insistir en el diagnóstico microbiológico pues, incluso modificando el tratamiento de forma empírica para aumentar el espectro, serán de ayuda en la evolución ulterior.

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

Introducción, patogenia y etiología

La NAV es la neumonía nosocomial que aparece en pacientes que son sometidos a intubación orotraqueal para recibir ventilación mecánica (VM)⁽⁴⁾.

La CDC ha propuesto algunas definiciones nuevas de eventos asociados a VM: a) complicaciones asociadas a VM, definidas por el deterioro respiratorio (necesidad de aumentar PEEP o los requerimientos de O₂); b) infección asociada a complicación de la VM: cuando, además, se añaden datos de infección como fiebre o leucocitosis, o se añaden nuevos antibióticos; y c) NAV: definida como posible cuando, a lo anterior, se añade evidencia en el Gram de purulencia en las secreciones o aislamiento de patógenos en el cultivo; y definida como probable si el crecimiento bacteriano supera los umbrales establecidos en los cultivos semicuantitativos^(8,9).

Una entidad que ha despertado gran interés en los últimos años es la traqueobronquitis asociada a VM, definida como la existencia de fiebre y cambios en la secreción bronquial asociados a cambios de parámetros de laboratorio y un recuento alto de bacterias en el aspirado traqueal pero sin infiltrado, postulándose que representa un estado de transición que precede a la NAV⁽⁹⁾. Esta traqueobronquitis se asocia a peor evolución y mayor mortalidad que otros pacientes con VM, pero su relación con la NAV aún no está completamente establecida^(9,33).

TABLA 6. Diagnóstico de la neumonía. Escala CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*): un valor ≥ 6 se asocia a neumonía, especialmente si esta puntuación se mantiene en días sucesivos^(1,4,9)

Variables	PUNTOS		
	0	1	2
Temperatura	$\geq 36,5^{\circ}\text{C}$ o $\leq 38,4^{\circ}\text{C}$	38,5-38,9 $^{\circ}\text{C}$	$\leq 36^{\circ}\text{C}$ o $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Infiltrado radiológico	No	Difusos	Localizados
Secreciones traqueales	Ausentes	No purulentas	Abundantes y purulentas
Leucocitos	≥ 4.000 y ≤ 11.000	< 4.000 o > 11.000	< 4.000 o > 11.000 + bandas $> 50\%$ o > 500
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 240 sin SDRA	-	≤ 240 o SDRA
Microbiología	Sin crecimiento	Crecimiento moderado o evidente	-

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

El tubo endotraqueal es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAV ya que mantiene las cuerdas vocales abiertas, permite el acúmulo de secreciones en el espacio subglótico, altera los reflejos protectores de la VAS y por tanto favorece la microaspiración del contenido faríngeo y permite que los microorganismos que colonizan la orofaringe lleguen a la vía aérea distal a través del tubo endotraqueal. Un mecanismo patogénico relevante en la NAV es la formación de una biopelícula bacteriana en el tubo endotraqueal^(1,4). Esta biopelícula está compuesta por agregados bacterianos que se adhieren dentro del tubo endotraqueal y son altamente resistentes a la acción de antibióticos y a los mecanismos de defensa del paciente. Los microorganismos se desprenden fácilmente de la biopelícula al usar sondas de aspiración, lo que favorece la inoculación distal. Además, los senos paranasales y el estómago pueden ser reservorios potenciales de patógenos nosocomiales y contribuir a la colonización bacteriana de la orofaringe^(4,13), y la placa dental supone un importante reservorio de gramnegativos.

La NAV puede estar causada por una amplia variedad de patógenos, como describimos antes, y no es infrecuente que la infección sea

polimicrobina⁽⁶⁾. La etiología también difiere en función del momento de aparición y de los factores de riesgo de GMR (Tabla 3).

Diagnóstico

La criterios de sospecha en la NAV son los mismos que describimos en la NN: infiltrado pulmonar nuevo o progresivo en las pruebas de imagen a lo que se añade^(1,34) fiebre, esputo purulento, leucocitosis o deterioro de la oxigenación. La presencia de un infiltrado nuevo o progresivo junto al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos (fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, leucocitosis o leucopenia, y secreciones purulentas) representa una combinación de criterios clínicamente tan relevante como para iniciar un tratamiento antibiótico de forma empírica, si bien hay que tener en cuenta que estos hallazgos son inespecíficos^(1,4).

Para pacientes con NAV se ha propuesto para el diagnóstico una escala basada en esos mismos signos: la escala CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*)^(1,4,12) (Tabla 6). Derivada originalmente a partir de una pequeña serie de casos, su sensibilidad es menor del 80% y su especificidad inferior al 50%^(1,2,9,28). Un valor ≥ 6 supone el diagnóstico de NN y la instauración

de antibioterapia tras la toma de muestras microbiológicas (respiratorias y sanguíneas)⁽¹²⁾. Su valor diagnóstico aumenta en conjunción con marcadores biológicos y con técnicas microbiológicas⁽⁹⁾. Aunque probablemente no mejore el diagnóstico clínico, tiene interés para monitorizar la evolución, como criterio de mejoría si la puntuación disminuye permitiendo entonces desescalar o retirar el tratamiento antibiótico^(9,28).

Se han investigado varios biomarcadores para el diagnóstico de la NAV, como la procalcitonina, la proteína C reactiva o la gluco-proteína TREM 1⁽⁹⁾. Las publicaciones iniciales con el sTREM-1 fueron prometedoras pero posteriormente no se han confirmado. La PCR también carece de sensibilidad y especificidad suficientes para el diagnóstico de neumonía, pero puede ser útil para evaluar la administración del tratamiento antibiótico apropiado. La procalcitonina (PCT) es una hormona precursora de la calcitonina segregada en respuesta a la infección bacteriana. La medición de la PCT para el reconocimiento de pacientes con NAV ha sido evaluada en algunos estudios. En uno de ellos, Duflou y cols.⁽⁵⁵⁾ analizaron el rendimiento de esta molécula en 96 pacientes con sospecha de NAV en una UCI: la sensibilidad obtenida con el mejor punto de corte (3,9 ng/ml) fue solo del 41 %, lo que revela que muchos pacientes con NAV no presentan valores elevados de PCT. Por otra parte, y respaldando los hallazgos de otros estudios, las concentraciones de PCT fueron más elevadas en pacientes que no sobrevivieron. Aunque carece de especificidad para el diagnóstico preciso de la neumonía en este contexto, la PCT tiene un mejor rendimiento que la medición de PCR y su medición seriada puede ayudar a reducir la exposición a antibióticos⁽⁹⁾.

Diagnóstico microbiológico

Ante la sospecha clínica de NAV hay que realizar estudios específicos encaminados a confirmar su existencia y a identificar el agente etiológico, lo que es fundamental para un tratamiento antibiótico apropiado^(1,2,4). La confirmación diagnóstica puede ser difícil debido a que

muchas de las enfermedades que sufren los pacientes (edema pulmonar, hemorragia pulmonar, SDRA) pueden tener signos y síntomas de neumonía y, como ya hemos mencionado, las secreciones traqueales purulentas pueden ser secundarias más a una traqueobronquitis que a una infección parenquimatosa. Debido a esta falta de sensibilidad y especificidad, ante la sospecha clínica y antes de iniciar tratamiento antibiótico, es una buena práctica obtener muestras de las secreciones del tracto respiratorio inferior siempre y cuando no suponga un retraso en el comienzo del tratamiento⁽⁵⁶⁾.

Numerosas técnicas han sido utilizadas en el diagnóstico de NAV. La diversidad se explica por las limitaciones en la sensibilidad y especificidad de cada una de ellas y por la búsqueda de opciones no invasivas⁽²⁸⁾.

La investigación microbiológica incluye el análisis cualitativo y cuantitativo de las secreciones respiratorias que pueden ser obtenidas mediante técnicas invasivas (broncoscópicas) o no (a través del tubo endotraqueal)^(1,4,9,29,30). Los métodos invasivos, mediante realización de fibrobroncoscopia, incluyen el lavado broncoalveolar (LBA) y el cepillado bronquial protegido. Las muestras obtenidas de forma invasiva son analizadas cuantitativamente para diferenciar contaminación orofaríngea (presentes en concentraciones bajas) de los microorganismos infectantes, con concentraciones más elevadas. La obtención de muestras también puede ser realizada de forma no invasiva, y aquí se incluye el aspirado endotraqueal, que puede ser analizado de forma cualitativa o cuantitativa y el cada vez más utilizado mini BAL a ciegas que se realiza mediante un catéter con un diseño especial que permite tomar muestras de las vías aéreas distales por el tubo endotraqueal. A pesar del intenso debate sobre la superioridad de una técnica sobre otras, parece que no existen diferencias significativas en sensibilidad y especificidad entre los dos tipos de técnicas^(1,28-30) y el resultado del cultivo cuantitativo de la secreción traqueobronquial es similar, independientemente de la manera en que sea obtenida la muestra⁽⁵⁷⁾.

Tratamiento

En la NAV, uno de los factores determinantes del pronóstico es el tratamiento antibiótico precoz y apropiado. La corrección de una pauta antibiótica inicial inapropiada según los resultados de los cultivos de secreciones respiratorias no disminuye la mortalidad⁽¹⁾. Por ello el tratamiento debe adecuarse a las guías⁽⁹⁾ y contar con la información epidemiológica sobre la microbiología local así como sus perfiles de resistencias⁽³⁸⁾. El tratamiento incluye el tratamiento de soporte del paciente (VM ajustada a necesidades del paciente, nutrición, etc.) y el tratamiento antibiótico, dirigido en función del tiempo de aparición y factores de riesgo de GMR (Tabla 3). En estas situaciones la prevalencia de SAOR suele ser alta, y se recomienda añadir a la combinación activa frente a pseudomonas el tratamiento con vancomicina o con linezolid, aunque este último tiene una discreta ventaja en términos de curación y erradicación^(4,9). Una vez obtenidos los resultados microbiológicos de los gérmenes probables y su sensibilidad, en conjunción con la evolución clínica y de los parámetros biológicos, debe valorarse la desescalada terapéutica^(4,9). Consiste en la reducción del espectro o número de antibióticos basándose en los resultados de los cultivos microbiológicos con lo que se consigue una disminución en el uso de antibióticos sin un incremento significativo en la tasa de recurrencias o mortalidad^(1,4).

La duración del tratamiento antibiótico en la NAV no difiere de lo descrito para la NN. También en esta situación se tiende a acortar la duración del tratamiento sobre la base de la resolución de los signos y síntomas de infección activa^(9,12,38): 7-10 días en las neumonías precoces y 14 días las NAV tardías, y en las debidas a bacterias multirresistentes, tanto BGN (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) como Gram positivas (*S. aureus* resistente a meticilina)⁽⁹⁾.

Medidas preventivas

Los mejores resultados en la prevención de NAV^(8,9) se han obtenido mediante la aplicación de una serie de medidas (*carebundle*)

en el cuidado de los pacientes encaminadas a: reducir la colonización de la vía aérea, prevenir la aspiración y limitar la duración de la VM^(4,6). Junto a ello es fundamental una educación de todo el personal sobre medidas generales de control de la infección, que incluye el lavado de manos, y una vigilancia activa para conocer la incidencia y la microbiología local de cada unidad^(4,28). En la tabla 7 se proponen una serie de medidas, basadas en las recomendaciones SEPAR de 2011⁽¹⁾. Son medidas con alto grado de evidencia y recomendadas de forma universal: a) evitar intubación, prefiriendo la ventilación no invasiva si es posible, evitar la reintubación y valorar diariamente la posibilidad de extubación; b) evitar cambios innecesarios de los circuitos del respirador; y c) manejo cuidadoso de la sedación evitándola en lo posible o realizando ventanas diarias de sedación. Con evidencia moderada pero también recomendadas son: d) movilización precoz del paciente; e) aspiración de secreciones subglóticas; y f) posición semiincorporada⁽⁸⁾. Medidas con buen nivel de evidencia sobre su eficacia pero con menores datos sobre su seguridad y, por lo tanto, no recomendadas de forma general, son la descontaminación oral y digestiva selectivas y la higiene oral con clorhexedina⁽⁸⁾. En general, no está recomendado como medida preventiva de NAV el uso de tubos orotraqueales cubiertos de plata o el decúbito prono, y no tienen impacto en la frecuencia de NAV la profilaxis de úlceras de estrés, la traqueotomía precoz o la nutrición parenteral precoz⁽⁸⁾.

CONCLUSIONES

La neumonía nosocomial es un problema importante de salud, requiere un alto nivel de alerta para su diagnóstico y tratamiento precoz, tratamiento que generalmente se inicia de forma empírica y que debe estar ajustado a las guías, para modificarlo luego en función de la evolución y resultados microbiológicos. Hay estrategias eficaces para prevenir la neumonía nosocomial, especialmente en los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

TABLA 7. Medidas preventivas en la neumonía nosocomial^(1,4)

	Calidad evidencia
1) Medidas generales recomendadas habitualmente	
– Desinfección de manos, con soluciones alcohólicas	Alto
– Monitorización y eliminación temprana de dispositivos invasivos:	Alta
- Extubación temprana	Alta
- Preferencia de ventilación mecánica no invasiva	Alta
- Evitar la intubación endotraqueal y la reintubación	Alta
– Aspiración de secreciones subglóticas	Moderada
– Posición del paciente semiacostado a 30°	Baja
– Evitar cambios o manipulación en los circuitos del respirador	Alta
– Evitar sedación y hacer “ventanas” diarias de sedación	Alta
– Movilización precoz	Moderada
2) Medidas adicionales que podrían ser útiles en distintos entornos y poblaciones	
– Tubos endotraqueales con puerto de aspiración subglótica	Moderada
– Descontaminación oral con clorhexidina	Alta
– Descontaminación selectiva del tracto digestivo	Alta
– Evitar traslados innecesarios intrahospitalarios	Baja
Intervenciones del paquete preventivo del ventilador (<i>ventilator bundle</i>)	
1. Profilaxis farmacológica de la úlcera de estrés	
2. Profilaxis de la trombosis venosa profunda	
3. Elevación de la cabecera de la cama	
4. Control estricto de la sedación	
5. Uso de higiene oral con clorhexidina	
6. Evaluación diaria de la posibilidad de extubación	

BIBLIOGRAFÍA

- Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallejo M, Rajas O, et al. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. Arch Bronconeumol. 2011; 47: 510-20.
- Otosen J, Evans H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. Surg Clin North Am. 2014; 94: 1305-17.
- Rello J, Díaz E, Rodríguez A. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. Clin Microbiol Infect. 2005; 11(Suppl 5): 30-8.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388-416.
- Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? Infect Dis Clin North Am. 2013; 27: 1-18.
- Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008; 19: 19-53.
- Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. Mayo Clin Proc. 2013; 88: 1241-9.

8. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35: 915-36.
9. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 34-48.
10. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist.* 2013; 7: 1-7.
11. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1312-7.
12. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J.* 2014; 7: 334-44.
13. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Samsa GP, Brown V, Niederman MS. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 825-31.
14. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006; 129: 1210-8.
15. Polverino E, Torres A, Menéndez R, Cilloniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax.* 2013; 68: 1007-14.
16. Attridge RT, Frei CR. Health care-associated pneumonia: an evidence-based review. *Am J Med.* 2011; 124: 689-97.
17. Viasus D, García-Vidal C, Cruzado JM, Adamuz J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2899-906.
18. Rothberg MB, Haessler S, Lagu T, Lindenauer PK, Pekow PS, Priya A, et al. Outcomes of patients with healthcare-associated pneumonia: worse disease or sicker patients? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35(Suppl 3): S107-15.
19. Carratala J, Mykietiuik A, Fernández-Sabe N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1393-9.
20. Valles J, Martín-Loeches I, Torres A, Díaz E, Seijas I, López MJ, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 572-81.
21. García-Vidal C, Viasus D, Roset A, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1659-65.
22. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA, Martínez Alarcón J, Muñoz P, López Álvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 786-94.
23. Rello J, Lujan M, Gallego M, Valles J, Belmonte Y, Fontanals D, et al. Why mortality is increased in health-care-associated pneumonia: lessons from pneumococcal bacteremic pneumonia. *Chest.* 2010; 137: 1138-44.
24. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 330-9.
25. Rothberg MB, Zilberberg MD, Pekow PS, Priya A, Haessler S, Belforti R, et al. Association of guideline-based antimicrobial therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2015. DOI: 10.1093/jac/dku533
26. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, Dean N. Predicting risk of drug-resistant organisms in pneumonia: Moving beyond the HCAP model. *Respir Med.* 2015; 109: 1-10.
27. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 985-95.
28. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 5-34.

29. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2619-30.
30. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD006482.
31. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD003344.
32. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutiérrez C, Aymard G, Rouby JJ. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 106-15.
33. Fica CA, Cifuentes DM, Herve EB. Update of the consensus document on ventilator-associated pneumonia: part I. Diagnostic aspects. *Rev Chilena Infectol.* 2011; 28: 130-51.
34. Kollef MH. Review of recent clinical trials of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a perspective from academia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(Suppl 1): S29-35.
35. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* 2002; 96: 74-9.
36. Timsit JF. Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1690-3.
37. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008; 12: R56.
38. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(Suppl 1): S48-53.

BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUÍSTICA

Farah Ezzine De Blas, Tamara Alonso Pérez, Rosa M^a Girón Moreno, Juan José Cabanillas Martín

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias (BQ) son una alteración anatómica que se acompaña de cambios histológicos y se caracterizan por ser dilataciones anómalas y permanentes de los bronquios cartilaginosos de tamaño mediano⁽¹⁾. Se ha visto que, tras episodios infecciosos-inflamatorios, se encuentran dilataciones bronquiales que pueden persistir de 3 a 4 meses, por lo que se debe esperar hasta 6 meses para llegar al diagnóstico de las mismas⁽²⁾.

Se han empleado varias formas de clasificación: por los mecanismos etiopatogénicos que las producen; por los hallazgos radiológicos y por las características anatómicas. La más usada es la que combina y unifica los dos últimos criterios⁽³⁾. Según esta clasificación, se dividen en tres tipos: *cilíndricas*, *varicosas-saculares* y *quísticas* (Fig. 1).

FISIOPATOLOGÍA

Las BQ no son una enfermedad en sí mismas, sino que son el resultado final de diferentes agresiones o enfermedades.

La hipótesis más aceptada en relación con la fisiopatología es la hipótesis del *círculo vicioso* propuesta por Cole (Fig. 2). Esta expone que, sea cual sea el evento inicial, se produce una alteración en la composición del moco, que altera a su vez el componente mucociliar, lo que compromete la correcta eliminación del moco y favorece el contacto de las bacterias con el epitelio bronquial⁽⁴⁾. Esto da lugar a una respuesta inflamatoria, local y sistémica que si no se elimina y corrige el evento o la infección, se amplifica y cronifica, produciendo liberación de proteasas. Esto, a su vez, produce una inflamación que perpetúa el daño en la barrera

mucociliar. La respuesta defensiva del huésped pasa a ser dañina, impidiendo la recuperación de la pared bronquial y produciendo una lesión permanente pulmonar^(5,6).

A nivel local, las secreciones respiratorias tienen mayor número de neutrófilos (lo que da el color purulento al esputo), junto con elastasa, mieloperoxidasa (que también favorece el color verde), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleukinas (IL) 6, 8, 18, 1 α y factor estimulador de las colonias de los granulocitos⁽⁷⁾.

A nivel sistémico, en fase estable, encontramos elevación de marcadores de la inflamación, como son la velocidad de sedimentación (VS), proteína C reactiva (PCR), inmunoglobulinas (Ig) A y G, TNF- α ^(8,9). Algunos de estos marcadores parece que se correlacionan con la extensión y gravedad de las BQ, la función pulmonar y la calidad de vida. Sin embargo, algunos autores no observan que estos marcadores de la inflamación se modifiquen con el tratamiento antibiótico empleado⁽¹⁰⁾.

ETIOLOGÍA

La etiología de las BQ es muy amplia y varía según la población analizada y depende en parte de las consideraciones socioeconómicas y del grado de investigación realizada.

Las causas son múltiples, incluyendo factores hereditarios, congénitos o mecánicos, que destruyen la pared bronquial y, a su vez, favorecen las infecciones. Las posibles causas de BQ se muestran en la tabla 1. A continuación se comentan solo algunas de ellas.

Las *infecciones respiratorias* pueden dar lugar a bronquiectasias, bien por la acción de patógenos necrotizantes o porque ellas mismas se perpetúan al no emplearse un tratamiento

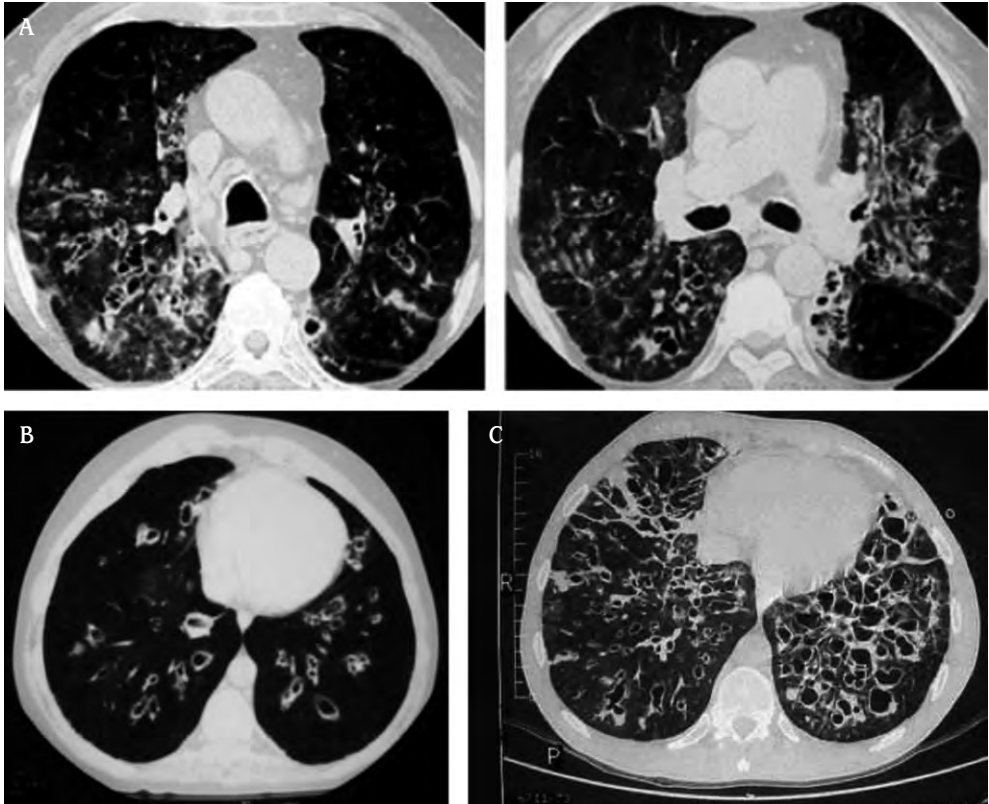


FIGURA 1. A) Cilíndricas. B) Saculares-varicosas. C) Quísticas.

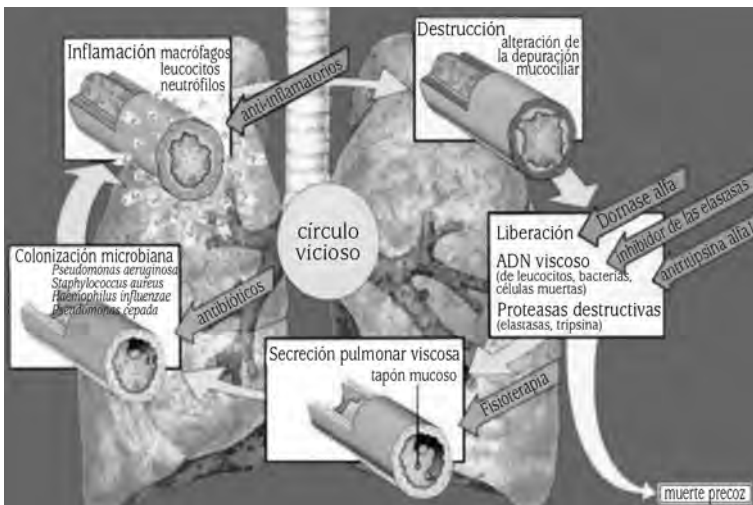


FIGURA 2. Fisiopatología: círculo vicioso de Cole.

correcto⁽¹¹⁾. La tuberculosis puede también producir bronquiectasias, por obstrucción secundaria bronquial debido a adenopatías o esteno-

sis. Las micobacterias no tuberculosas son capaces tanto de producir bronquiectasias como de favorecer la progresión de las mismas⁽¹²⁾.

TABLA 1. Etiología de las bronquiectasias

Postinfección

- Bacterias: neumonía necrosante
- Micobacterias: tuberculosis, micobacterias no tuberculosas
- Virus (adenovirus, sarampión)
- Hongos

Obstrucción bronquial

- Intrínseca: estenosis cicatricial, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumor
- Extrínseca: adenopatías, tumor, aneurisma

Inmunodeficiencias

- Primarias: déficit de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas, otras (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E)
- Secundarias: quimioterapia, trasplante, neoplasias hematológicas, VIH

Alteración de la escalera mucociliar

- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria
- Síndrome de Young

Neumonitis inflamatoria

- Aspiración, reflujo gastroesofágico
- Inhalación de tóxicos

Anormalidad del árbol traqueobronquial

- Traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn)
- Defectos del cartílago (síndrome de Williams-Campbell)
- Secuestro pulmonar
- Traqueobroncomalacia
- Bronquio traqueal

Asociada a otras enfermedades

- Enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, síndrome de Marfan, policondritis recidivante, espondilitis anquilosante, sarcoidosis), enfermedad inflamatoria intestinal, otras enfermedades respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), déficit de alfa-1-antitripsina, síndrome de las uñas amarillas

Aspergilosis o micosis broncopulmonar alérgica**Panbronquiolitis difusa****Etiología no conocida**

Adaptado de Arch Bronconeumol. 2008; 44 (11): 629-40.

A lo largo del tiempo, las bronquiectasias de origen infeccioso han ido disminuyendo, y han aumentado las producidas por enfermedades que predisponen a la inflamación bronquial, aun así, las BQ de causa postinfecciosa siguen siendo las más frecuentes.

Las *obstrucciones bronquiales* localizadas, incluidas las inhalaciones de cuerpos extraños o de tóxicos, favorecen la retención de secrecio-

nes y las infecciones secundarias. También pueden ser desencadenadas por hiperproducción de moco, por destrucción directa de las paredes bronquiales o por inflamación, siendo el resultado final la formación de bronquiectasias⁽¹³⁾.

Las bronquiectasias en las formas *hereditarias y congénitas*, como en los *déficit de inmunoglobulinas*, se deben a una mayor incidencia de infecciones bacterianas recurrentes⁽¹⁴⁾.

Los trastornos de la movilidad ciliar, tanto los de origen congénito (la discinesia ciliar primaria) como adquirido, son responsables del 5-10% de los casos de bronquiectasias, al existir una dificultad importante para aclarar la mucosidad bronquial⁽¹⁵⁾. Las anomalías anatómicas ciliares pueden ser múltiples, pero la más conocida es la que se caracteriza por la ausencia de brazos de dineína. Se asocia a otras manifestaciones como sinusitis, otitis, esterilidad masculina e, incluso, *situs inverso* o dextrocardia (síndrome de Kartagener). La fibrosis quística (FQ) es una entidad hereditaria que se merece un epígrafe aparte. Formas más raras de presentación de bronquiectasias pueden ser el *déficit de $\alpha 1$ -antitripsina*, cuya manifestación más típica es el enfisema panacinar. En él acontece un problema para anular las enzimas proteolíticas que destruyen la pared bronquial; *el síndrome de Young*, que cursa con bronquiectasias, sinusitis y azoospermia obstructiva. Este último está entre una variante leve de la fibrosis quística o una forma de inmovilidad primaria del cilio, aunque no queda todavía muy aclarada su etiopatogenia. El *síndrome de Mounier-Kühn* o *traqueobroncomalacia*, en el que aparece una dilatación de todas las estructuras del aparato respiratorio de gran diámetro (tráquea y bronquios). El *síndrome de las uñas amarillas* se caracteriza por una hipoplasia de los conductos linfáticos asociado a bronquiectasias (en el 40% de los casos), uñas amarillas y distróficas, linfedema primario y derrame pleural.

Sin embargo, a pesar de realizar un estudio etiológico exhaustivo, todavía existe un porcentaje considerable de pacientes en los que la causa no se conoce y oscila entre el 25-50%. Siempre hay que descartar ante BQ de etiología no conocida las siguientes etiologías: las inmunodeficiencias con déficit de producción de anticuerpos, el reflujo gastroesofágico, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la infección por micobacterias, la discinesia ciliar primaria, la fibrosis quística y el déficit de alfa 1 antitripsina, por las implicaciones en su manejo y tratamiento.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las bronquiectasias, las alteraciones destructivas e inflamatorias de las paredes bronquiales suelen afectar los bronquios cartilaginosos segmentarios y subsegmentarios.

Macroscópicamente, se visualizan bronquios dilatados con secreciones mucopurulentas en su interior y tapones de moco. Microscópicamente la pared bronquial se haya infiltrada por células inflamatorias, con destrucción de los elementos que la componen (mucosa, submucosa, cartilago, músculo y tejido elástico), que están sustituidos por tejido fibroso con áreas de ulceración en la superficie y zonas de metaplasia epidermoide e hiperplasia de las glándulas mucosas. Es muy típico observar que las arterias bronquiales están dilatadas y tortuosas, con facilidad para crear anastomosis con las arterias sistémicas⁽¹⁶⁾.

CLÍNICA

Existe poca información sobre la presentación inicial de esta enfermedad, pero puede causar una morbilidad significativa. En general, tanto la clínica como la evolución pueden ser heterogéneas⁽¹⁷⁾. La mayoría de los enfermos (98%) relatan tos crónica y productiva de años de evolución, cuando son diagnosticados por primera vez^(1,18). Asimismo, es frecuente que los pacientes refieran cuadros de infecciones recurrentes o prolongadas desde la infancia (70%) acompañados en ocasiones de hemoptisis (11%)⁽¹⁹⁾. Suele existir, además, rinosinusitis crónica, disnea y astenia (Tabla 2).

En la exploración física, la auscultación pulmonar puede ser normal u objetivar crepitantes, roncus, sibilancias así como un roce pleural. También puede objetivarse la presencia de acropaquias. Las exacerbaciones son un evento muy frecuente que conducen a una gran morbimortalidad, siendo los síntomas más frecuentes los que se reflejan en la tabla 3.

La evolución de la enfermedad suele ser progresiva, con deterioro lento de la función pulmonar, con caída del FEV₁ de aproximadamente 50 ml por año que puede llegar a ser de 120 ml, instaurándose progresivamente

TABLA 2. Signos y síntomas

Síntomas	Observación
Tos	Intensidad, características
Expectoración	Cantidad, viscosidad, coloración
Hemoptisis	Cantidad, frecuencia
Disnea	Graduación con escalas validadas
Dolor torácico	Tipo, localización, irradiación
Exacerbaciones respiratorias	Número, gravedad
Otros síntomas	Reflujo, diarrea, estatorrea, rinorrea, anosmia, obstrucción nasal...
Síntomas generales	Astenia, anorexia, pérdida de peso

TABLA 3. Exacerbación de bronquiectasias

Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas

- Aumento de la tos
- Aumento del volumen de esputo
- Aumento de la purulencia del esputo
- Aumento de la disnea
- Aumento/presencia de sibilancias
- Malestar general

Presencia de al menos de uno de los siguientes signos

- Fiebre
- Leucocitosis
- Aumento de la proteína C reactiva

o micobacterias no tuberculosas en muestras respiratorias. También hay que sospecharlo en los enfermos diagnosticados de “asma de difícil control” a pesar de un tratamiento correcto, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), especialmente si son no fumadores, y enfermos con antecedentes de hemoptisis. A pesar de que la expectoración crónica es un síntoma frecuente en estos pacientes, hay que tener en cuenta que algunos no son expectoradores habituales y solo presentan secreciones durante las exacerbaciones^(5,16).

El diagnóstico etiológico es fundamental, especialmente en las BQ que se asocian a causas subsidiarias de un tratamiento específico, ya que tiene importantes implicaciones clínicas en el manejo y en el pronóstico de las mismas⁽¹⁶⁾. Para establecer la causa es importante la realización de una historia clínica detallada en la que se registre el comienzo de los síntomas, antecedentes de infecciones en la infancia, exposiciones a inhalantes tóxicos o posibles aspiraciones, presencia de síntomas en otros órganos (reflujo gastroesofágico, diarreas, artritis, goteo postnasal...), fertilidad e historia familiar que puede ser muy útil para el diagnóstico de trastornos genéticos como la discinesia ciliar primaria (DCP). En función de estos datos, se realizarán pruebas dirigidas a establecer el diagnóstico que incluyan una

te una insuficiencia respiratoria crónica. Este deterioro se ve favorecido por las infecciones de repetición, la colonización por diferentes gérmenes [sobre todo con *P. aeruginosa* (24-33%)], micobacterias atípicas o *Aspergillus*, y por episodios de hemoptisis (> 20%)⁽²⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

Las BQ han de sospecharse en todo paciente con tos crónica y expectoración, infecciones respiratorias frecuentes o de duración prolongada con aislamiento de *P. aeruginosa*

analítica completa con marcadores de inflamación, inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE) y alfa-1-antitripsina, prueba de Mantoux, cultivo de esputo para bacterias, hongos y micobacterias y un estudio funcional respiratorio con prueba broncodilatadora^(16,2,5). En la figura 3 se muestra el algoritmo diagnóstico recomendado según la sospecha clínica y las pruebas diagnósticas.

El estudio de la función pulmonar constituye un aspecto esencial en la valoración de estos pacientes, resultando imprescindible para el diagnóstico diferencial con otras entidades tan frecuentes como EPOC o el asma bronquial, a veces asociadas a BQ. Con la evolución de la enfermedad puede aparecer una alteración ventilatoria obstructiva que puede progresar en algunos casos a una alteración mixta obstructiva-restrictiva por destrucción pulmonar⁽¹³⁾. Cuando las BQ son localizadas, la función pulmonar suele permanecer normal o poco alterada.

La realización de una broncoscopia con lavado broncoalveolar se reserva para pacientes en los que se sospecha infección bacteriana y no consiguen expectorar, en aquellos que evolucionan desfavorablemente a pesar del tratamiento y en los que presentan imágenes radiológicas sugestivas de infección por MNT con cultivo de esputo negativo. La broncoscopia también estaría indicada en las BQ localizadas para descartar una obstrucción endobronquial (cuerpo extraño o tumores).

La prueba diagnóstica de elección es la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) sin contraste, con cortes de 1 mm a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima⁽²¹⁾. La TCAR permite valorar la extensión y morfología de las BQ y en ocasiones también orienta a la etiología como en el caso del síndrome de Mounier-Kuhn (dilatación marcada de tráquea y bronquios principales), síndrome de Williams-Campbell (cartilago defectuoso a partir de la tercera generación), situs inversus, atresia bronquial, secuestro pulmonar o si existe obstrucción bronquial por compresión extrínseca o intrínseca. Los criterios diagnós-

tics de BQ por TCAR se basan en unos signos directos e indirectos.

Hablamos de signos directos cuando objetivamos dilatación bronquial, que se evalúa midiendo la relación entre el diámetro interno del bronquio y la arteria bronquial contigua (índice broncoarterial), que en el caso de las BQ es mayor de 1-1,5. Cuando el bronquio y el vaso transcurren perpendiculares al plano de sección se visualiza el “signo de anillo de sello”. Cuando el bronquio transcurre horizontal al plano de corte se puede identificar el “signo de raíl de tranvía” y la “falta de aflamamiento progresivo bronquial”. Un hallazgo característico de BQ es la visualización de bronquios a menos de 1 cm de la pleura costal o en contacto con la pleura mediastínica. En condiciones normales no se visualizan más allá de los 2 cm (Fig. 4).

Como signo indirecto, el engrosamiento de la pared bronquial, mayor del 50 % del diámetro de la arteria contigua, no es un signo característico ya que aparece también en otras patologías. Pueden existir impactaciones mucoides que se visualizan como bronquios dilatados y llenos de mucosidad, originando el “signo del dedo de guante” (en forma de Y o V) o con morfología redondeada. Como consecuencia de las secreciones y estenosis bronquial por la inflamación se pueden producir áreas de consolidación y atelectasia (Fig. 5) Son frecuentes también los signos relacionados con la afectación de los bronquiolos como son “nódulos en árbol en brote”, “nódulos centrolobulillares” o “bronquiolectasias”. Con los cortes en espiración puede observarse el patrón en mosaico característico del atrapamiento aéreo.

Las bronquioectasias de morfología cilíndrica son las más frecuentes. En ellas el bronquio se encuentra mínimamente dilatado y de forma uniforme. Las bronquioectasias varicosas o arrosariadas presentan dilataciones irregulares combinando zonas de dilatación y obstrucción. En aquellas de morfología quística o sacular, el bronquio se dilata mucho y puede contener en su interior niveles hidroaéreos por acúmulo de mucosidad. Según su extensión pueden ser

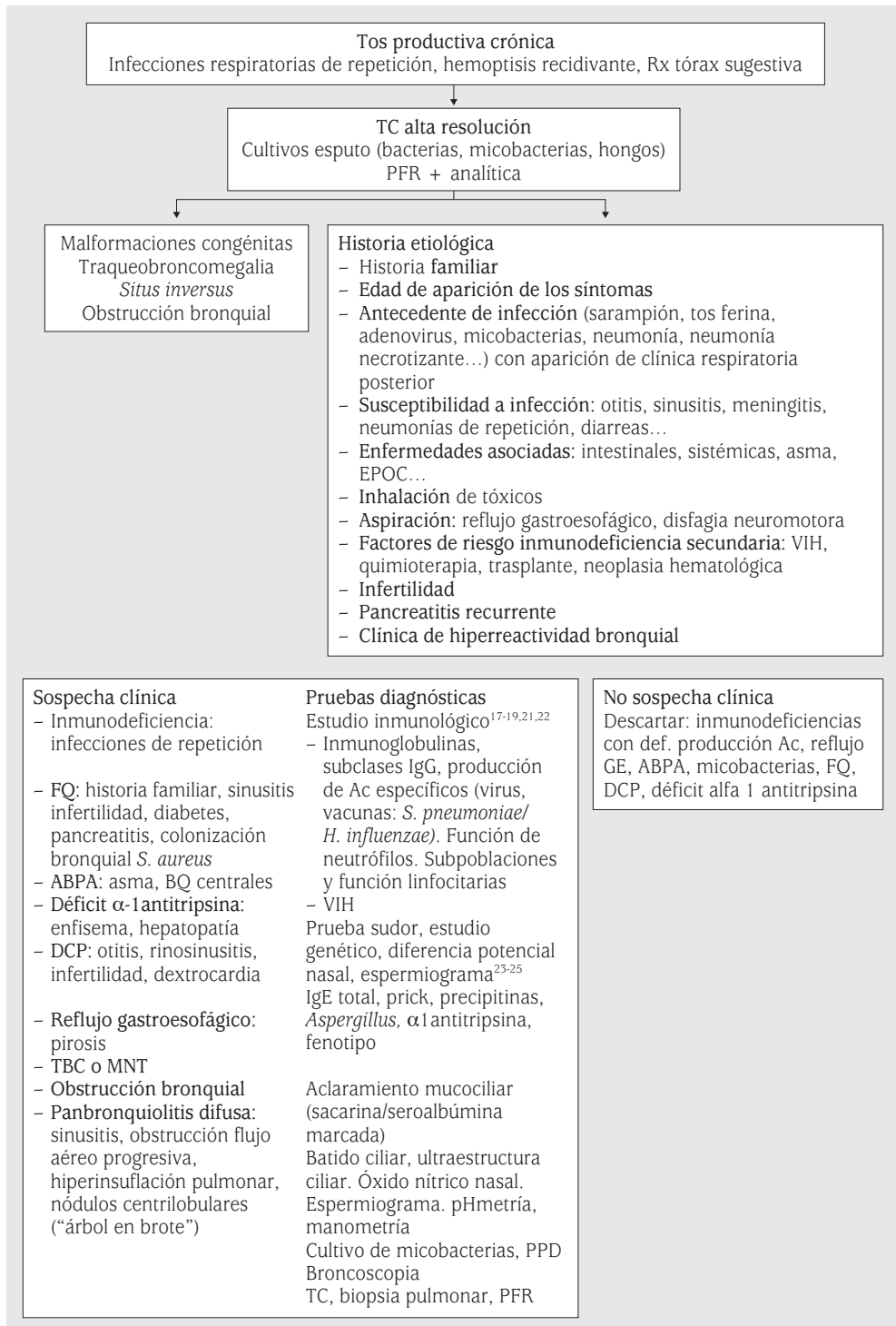


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de bronquiectasias. Adaptado de Arch Bronconeumol. 2008; 44 (11): 629-40.

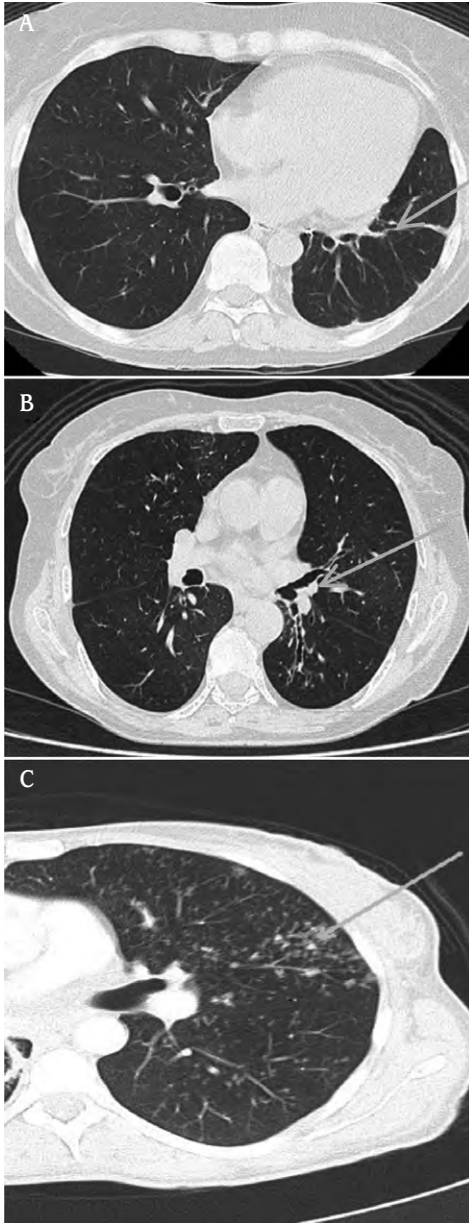


FIGURA 4. Cortes axiales de TACAR de tórax. A) Signo de rail de tranvía. B) Engrosamiento de la pared bronquial. C) Nódulos en árbol en brote.

localizadas, si afectan a un segmento o uno o dos lóbulos contiguos, o difusas cuando se afecta más de un lóbulo. Las localizadas suelen ser secundarias a neumonía, tuberculosis u obstrucción bronquial (intrínseca o extrínseca)



FIGURA 5. Atelectasia completa del lóbulo inferior izquierdo con bronquiectasias en su interior.

mientras que las difusas pueden ser secundarias a inmunodeficiencias, asma, déficit de alfa-1-antitripsina, conectivopatías o fibrosis quística (FQ).

Existen varios sistemas de puntuación creados para evaluar los TCAR de pacientes con BQ. Entre ellos, la escala de Bhalla ha sido la más aplicada en aquellos con BQ no FQ y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar según los distintos trabajos publicados, con una buena concordancia interobservador. En esta escala se evalúa la gravedad de las bronquiectasias de forma general, el engrosamiento peribronquial, número de bronquios afectados, tapones de moco, presencia de saculaciones o abscesos, divisiones bronquiales afectadas, existencia de bullas, enfisema y condensación o colapso⁽²²⁾.

La TCAR constituye, por tanto, un instrumento muy sensible para detectar la lesión pulmonar precoz, así como un sistema para el control de la progresión de la enfermedad con la valoración del engrosamiento peribronquial y los tapones mucosos.

Las BQ son un nicho ecológico ideal para la infección por diferentes microorganismos debido a la alteración del sistema mucociliar que dificulta la eliminación de las secreciones facilitando el sobrecrecimiento bacteriano⁽⁷⁾. Se define infección bronquial crónica a la presencia de una misma bacteria en muestras

de esputo separadas por al menos 1 mes o el aislamiento de esta en más de un 50% de las muestras del año previo. Esta puede inducir o no una respuesta inflamatoria en el huésped. Es necesaria la determinación periódica de *cultivos microbiológicos de las secreciones respiratorias*. Los microorganismos colonizadores más frecuentes son *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*⁽⁹⁾. La detección precoz de *P. aeruginosa* es fundamental para intentar lograr su erradicación ya que su presencia se asocia con formas más graves de enfermedad, empeoramiento de la función pulmonar, mayor número de exacerbaciones y peor calidad de vida. También es recomendable la investigación sistemática de MNT siempre que exista un deterioro clínico no justificado. La colonización fúngica puede aparecer en fases avanzadas de la enfermedad sin un efecto patogénico claro, salvo en el caso de *Aspergillus fumigatus* y su asociación con la ABPA y el Aspergiloma (bola fúngica que coloniza una cavidad pulmonar). Las agudizaciones pueden asociarse a cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o a la adquisición de un nuevo microorganismo por lo que se recomienda realizar siempre un cultivo de esputo con antibiograma.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas y las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y prevenir la progresión de la enfermedad (Tabla 4).

Se realizará un *tratamiento específico*, etiológicamente dirigido, en casos de déficit de inmunoglobulinas, ABPA, reflujo gastroesofágico, obstrucción bronquial, infección por micobacterias, déficit de alfa-1-antitripsina, FQ o enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria intestinal, autoinmunitarias o pan-bronquiolitis), junto a un tratamiento general aplicado según la magnitud de los síntomas clínicos^(2,16).

La *fisioterapia respiratoria* es fundamental para la eliminación de secreciones y debe

individualizarse según las características de cada paciente, recomendándose en general las técnicas autoadministradas para facilitar el cumplimiento a largo plazo. La inclusión en *programas de rehabilitación respiratoria* con el objetivo de facilitar el manejo de secreciones, mejorar la tolerancia física y la calidad de vida relacionada con la salud, puede beneficiar a los pacientes con disnea grave. Se recomienda a todos ellos la realización de ejercicio físico aeróbico en intensidad moderada durante 30 minutos al día y al menos unas 3-4 veces por semana, combinado con las técnicas de fisioterapia respiratoria⁽²³⁾.

Las técnicas de fisioterapia pueden complementarse con la utilización de *sustancias hipertónicas como el suero salino hipertónico 7% o el manitol inhalado* (no comercializado en España), que han demostrado favorecer la expectoración y reducir las exacerbaciones y en una pequeña medida mejorar la función pulmonar⁽²⁴⁾. La *desoxirribonucleasa (DNAsa)* es un agente mucolítico ampliamente utilizado en pacientes con FQ ya que mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones. Estos resultados favorables, sin embargo, no son extrapolables a aquellos con BQ no FQ por lo que no se recomienda como parte del tratamiento en estos casos⁽⁵⁾.

Los *broncodilatadores* de acción rápida mejoran el aclaramiento mucociliar y la eliminación de secreciones por lo que se recomienda su administración antes de la inhalación de suero salino hipertónico y de la aerosolterapia antibiótica.

En cuanto a la *terapia antiinflamatoria*, la utilización de *corticoides inhalados* a dosis altas (1.000 µg de fluticasona) ha demostrado reducir el volumen de esputo y los marcadores inflamatorios en los pacientes con BQ, sin resultados concluyentes en cuanto a la mejoría de la función pulmonar o a la reducción de las exacerbaciones⁽²⁵⁾. El tratamiento prolongado con *corticoides sistémicos* no se recomienda ya que los efectos adversos asociados superan a los potencialmente beneficiosos. Los *macrólidos* son fármacos con efecto modulador de

TABLA 4. Tratamiento general de las bronquiectasias

Técnicas de drenaje bronquial	En pacientes con hipersecreción bronquial Técnicas autoadministradas e individualizar por paciente Pueden usarse diferentes dispositivos Realizar 1 a 2 veces al día e incrementar en las exacerbaciones
Rehabilitación respiratoria Ejercicio físico	Inclusión en programas de <i>rehabilitación respiratoria con entrenamiento de miembros superiores, inferiores y músculos respiratorios</i> <i>Ejercicio físico aeróbico</i> en intensidad moderada 30 minutos al día y al menos 3-4 veces/semana
Sustancias hipertónicas	<i>Suero salino hipertónico 7% 5 ml 2 veces al día (realizar prueba de tolerancia)</i> <i>Manitol</i> (no comercializado en España)
Broncodilatadores	Pacientes con obstrucción bronquial Previo al suero salino hipertónico y de la aerosolterapia antibiótica
Tratamiento antiinflamatorio	<i>Corticoides inhalados</i> a dosis altas: pacientes con hiperreactividad bronquial y/o hipersecreción importante <i>Macrólidos</i> (azitromicina: 250-500 mg, 3 días/semana, pacientes con exacerbaciones frecuentes, a pesar de tratamiento habitual (descartar Micobacterias, tener en cuenta precauciones cardiológicas, digestivas y auditivas)
Tratamiento nutricional	<i>Fórmulas hipercalóricas e hiperproteicas</i> en situaciones de alto estrés metabólico (albúmina < 3 g/dl)

Antibio-terapia	Agudización	Comentario	Tratamiento de elección
Cubrir microorganismos previamente aislados o tratamiento empírico (10-21 días)	Agudización leve	<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilina - clavulánico 875/125 mg/8 horas v.o.
		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cloxacilina 500-1000 mg/6 horas v.o. Ciprofloxacino 750 mg/12 horas v.o.
	Agudización grave	<i>H. influenzae</i> :	Amoxicilina - clavulánico 1-2 g/8horas i.v.
		<i>P. aeruginosa</i> :	Ceftacídima 2 g/8 horas i.v. + tobramicina 5-10 mg/kg/24 horas i.v. o amikacina: 15-20 mg/kg/24 horas i.v.
Colonización inicial	<i>P. aeruginosa</i>		Ciprofloxacino 750 mg/12 horas v.o 21 días + tobramicina 300 mg/12 horas inhalada o Colistimetato de sodio 1-2 mU/12 horas inhalado 3-12 meses
		<i>S. aureus</i> resistente a metilicina	Cotrimoxazol 160/800 mg/12 h + Rifampicina: 600/24 h-14 días
Infección bronquial crónica	<i>P. aeruginosa</i>		Tobramicina 300 mg/12 horas en ciclos de 28 días o colestimetato de sodio 1-2 mU/12 horas inhalado 3-12 meses
		Otras bacterias	Valorar antibiograma preferible usar antibióticos específicos para inhalación

la respuesta inflamatoria que modifican las características reológicas del esputo, inhiben la producción de *biofilm* por *P. aeruginosa* y el reclutamiento de polimorfonucleares favoreciendo su apoptosis. Estudios recientes con azitromicina y con eritromicina corroboran este potencial de los macrólidos⁽²⁶⁻²⁸⁾. A pesar de estos efectos beneficiosos, hay que tener en cuenta su asociación con el aumento de resistencias en cepas de MNT u otras bacterias como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*. Por ello, se recomienda investigar la presencia de MNT en secreciones respiratorias antes de iniciar el tratamiento con macrólidos y cada 6 meses tras su comienzo. También es recomendable el control de la función hepática, vigilar la aparición de arritmias por su asociación con la prolongación del intervalo QT y el control de la audición. El soporte nutricional debe ofertarse de forma precoz e individualizada con el objetivo de mejorar la ingesta proteico-calórica en aquellos pacientes con enfermedad grave o mayor riesgo de desnutrición.

La *antibioterapia*, en sus distintas vías de administración, constituye el pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con BQ^(2,3,16). En la *infección bronquial inicial* no existe evidencia para indicar tratamiento antibiótico salvo en el caso del primer aislamiento de *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA)⁽²⁾. En los pacientes con un primer aislamiento de *P. aeruginosa* se recomienda la administración de ciprofloxacino oral junto a un antibiótico inhalado durante 3 semanas y continuar con el inhalado de 3 a 12 meses, o bien 2 antibióticos intravenosos durante 14-21 días y continuar también con el inhalado. En el caso de primer aislamiento de MRSA, está menos estandarizado, en guía británica se recomienda la combinación de cotrimoxazol y rifampicina durante un periodo no inferior a 2 semanas.

El tratamiento en la *infección bronquial crónica* se fundamenta en la administración prolongada de antibiótico y el drenaje de secreciones que rompan el círculo de infección-inflamación. La elección del antibiótico depende del microorganismo causante de

la infección y de su antibiograma, mientras que la pauta y el tiempo de administración del mismo va a variar en función del control de la infección. La vía de administración de elección será la oral, utilizándose la inhalada en aquellos casos en los que no se consiga respuesta clínica o aparezcan efectos secundarios y en las infecciones por *P. aeruginosa* u otros microorganismos resistentes. Cuando la erradicación no es posible, el uso de los antibióticos en aerosol constituye la vía más idónea. Estos consiguen altas concentraciones en el lugar de la infección con una absorción sistémica reducida y menos efectos secundarios, permitiendo su utilización durante periodos prolongados. La mayoría de los estudios con antibióticos nebulizados en BQ no FQ incluyen un número reducido de pacientes, muestran una peor tolerancia y resultados no tan positivos como en la FQ, probablemente por la heterogeneidad de la población incluida⁽²⁹⁾. Existen varios trabajos con tobramicina en solución (300 mg/12 horas en pauta de 28 días y 28 de descanso) que muestran mejoría clínica, erradicación o disminución de la carga de *P. aeruginosa* y, en algunos casos, reducción del número de hospitalizaciones⁽³⁰⁻³²⁾. Con colistina existe una amplia experiencia clínica en los pacientes con FQ, pero los trabajos publicados en BQ no FQ son menores^(33,34). El estudio más relevante se ha realizado con Promixin® en 73 pacientes a una dosis de 1 millón UI/12 horas continua con el dispositivo Ineb®, frente a 71 enfermos con placebo durante 26 semanas. Colistina mostró una reducción de la densidad de *P. aeruginosa*, mejoría en la calidad de vida y, en el grupo de enfermos que cumplieron al menos el 80% del tratamiento, un mayor tiempo hasta la siguiente exacerbación⁽³⁵⁾. Aztreonam ha sido el primer β -lactámico usado en aerosol, con resultados no concluyentes en BQ no FQ⁽³⁶⁾. Un trabajo con la formulación i.v. de gentamicina mostró una reducción de las exacerbaciones y tasa elevada de erradicación y un ensayo reciente ha mostrado la eficacia de ciprofloxacino en polvo seco dos veces al día durante un mes.

El tratamiento antibiótico en las *agudizaciones* se debe indicar en función de los hallazgos previos en esputo, de la existencia de colonización o infección bronquial crónica o, en su defecto, de forma empírica. La pauta utilizada debe adecuarse en función del microorganismo aislado en esputo durante la exacerbación y del antibiograma. Se recomienda utilizar antibióticos con alto grado de penetrancia en las secreciones respiratorias a dosis altas, durante un mínimo de 10 días que asciende a 14-21 días en los casos de infección por *P. aeruginosa*. Las agudizaciones leves pueden tratarse ambulatoriamente por vía oral. En los casos más graves, si existe infección bronquial crónica previa por microorganismos resistentes a antibióticos orales o falta de respuesta a tratamiento oral, se indicará tratamiento intravenoso. En las exacerbaciones moderadas-graves por *P. aeruginosa* se recomienda biterapia intravenosa (generalmente un betalactámico y un aminoglucósido)⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2006; 100: 2183-9.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis Non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65: i1-i58.
- McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 647-56.
- Cole P. Bronchiectasis. En: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ, eds. *Respiratory medicine.* 2ª ed. Vol 2. London: WB Saunders Co; 1995. p. 1286-316.
- Pasteur AC, Helliwell SM, Houghton SJ, Web SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84.
- Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002; 246: 1383-93.
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6-15.
- King P, Holdsworth S, Freezer N, Holmes P. Bronchiectasis. *Intern Med J.* 2006; 36: 729-37.
- Angrill J, Agustí C, De Celis R, Filella X, Rano A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1628-32.
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 400-7.
- Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax.* 2008; 63: 269-76.
- Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A, Wilson R. Nontuberculous mycobacterial disease and Aspergillus-related lung disease in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2006; 28: 352-7.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiña-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007; 132: 1565-72.
- Boyton RJ. Bronchiectasis. *Medicine.* 2008; 36: 315-20.
- Hekimoglu K, Gundogdu S. Early adolescent primary ciliary dyskinesia associated with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43: 714-6.
- Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y Tratamiento de las bronquiectasias. *SEPAR. Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 629-40.
- Prys-Picard CO, Niven R. Urinary incontinence in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2006; 27: 866-7.
- Polley L, Yaman N, Heaney L, Cardwell E, Murtagh E, Ramsey J, et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires. *Chest.* 2008; 134: 295-302.
- Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129: 122S-31S.
- Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, Lloris-Bayo A, González-Molina A. Dissociation of lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. *Respir Med.* 2007; 101: 2248-53.
- Kang EY, Miller RR, Müller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin section CT and

- pathologic findings in resected specimens. *Radiology*. 1995; 195: 649-54.
22. Oliveira C, Doña E, de la Cruz JL. Diagnóstico por la imagen en las bronquiectasias. En: Martínez García M, ed. *Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística*. Zaragoza: Neumología y Salud; 2008. p. 47-71.
 23. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1 Suppl): 250S-9S.
 24. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012; 106: 661-7.
 25. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med*. 2006; 100: 1623-32.
 26. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 660-7.
 27. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309: 1251-9.
 28. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of long-term, lowdose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309: 1260-7.
 29. Martínez García MÁ, Soler Cataluña JJ, Serra PC. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (Suppl 6): 19-23.
 30. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. A Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999; 93: 476-80.
 31. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 481-5.
 32. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest*. 2005; 127: 1420-6.
 33. Drobic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 39-44.
 34. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J*. 2007; 37: 495-8.
 35. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 975-82.
 36. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 738-49.

MICROBIOMA, METAGENÓMICA E INFECCIÓN RESPIRATORIA CRÓNICA

Rosa del Campo, Juan de Dios Caballero, Rafael Cantón

INTRODUCCIÓN

La trascendencia clínica de la infección broncopulmonar crónica continúa siendo un tema complejo en el que aún no se ha definido completamente la implicación patogénica de los microorganismos que se detectan en los cultivos microbiológicos de las secreciones respiratorias. Los pacientes pueden sufrir colonizaciones crónicas por los denominados microorganismos potencialmente patógenos (colonización patogénica) sin desarrollar ningún síntoma infeccioso o, puntualmente manifestar síntomas de infección aguda, también denominadas exacerbaciones. El papel estos microorganismos en las reagudizaciones se encuentra más definido, aunque se desconocen con exactitud las causas que provocan el paso de un estado crónico al de infección aguda. Tanto el proceso de colonización patogénica como el de infección aguda marcan la evolución de las enfermedades crónicas, a través de la inflamación, la destrucción tisular y finalmente el fracaso de la función pulmonar.

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares de secuenciación masiva que han permitido conocer el microbioma pulmonar, desconocido en su mayor parte por el difícil o nulo cultivo de los microorganismos que lo integran. En este capítulo se resumen los últimos datos publicados en relación a la enfermedad broncopulmonar crónica con especial atención a la fibrosis quística (FQ), las bronquiectasias, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. En la tabla 1 se resumen los términos habitualmente utilizados en los estudios de metagenómica y su significado.

MICROBIOMA HUMANO Y MICROBIOMA EN LA VÍA RESPIRATORIA. DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS

El término “microbioma” define el conjunto de microorganismos que convive e interactúa metabólicamente con el ser humano. En el adulto, la densidad de microorganismos que integran el microbioma es 10 veces superior a la de las células eucariotas, representando entre 1,5-2 kg de nuestro peso total. Mayor es la información genética que alberga y que puede suponer hasta 50 veces más que la que está codificada en nuestros cromosomas.

Desde el nacimiento existe una relación simbiótica estable entre el microbioma y nuestras células que evoluciona en el tiempo y se adapta a los cambios ambientales. Por su enorme capacidad metabólica, se ha considerado el microbioma como un “órgano” del cuerpo humano con influencia en la salud y la enfermedad⁽¹⁻³⁾. Alberga un ecosistema diferente que a su vez tiene una microbiota asociada con una composición y unas funciones fisiológicas concretas⁽⁴⁾. Cuando se habla del microbioma en general se suele referir al del compartimiento intestinal. Es el mejor estudiado y el que mayor número de microorganismos alberga (10^{14} UFC/ml).

Los trabajos que han abordado el estudio del microbioma y su papel en la salud se han centrado en las bacterias. Son las más abundantes y las que parecen tener mayor relevancia, aunque también se deberían tener en cuenta a los virus, arqueas, hongos y parásitos. Uno de los mayores retos es poder definir el microbioma sano, ya que varía según la raza, edad, localización geográfica, alimentación y otros factores ambientales. Existen dos consor-

TABLA 1. Términos habitualmente utilizados en estudios de metagenómica

Microbioma	Totalidad de microorganismos que conviven en el cuerpo humano interactuando metabólicamente con él
Microbiota	Comunidad de microorganismos asociados a una determinada región de nuestro cuerpo
Metagenoma	Información genética de todo el microbioma. Es la suma individual de todos los microorganismos
Viroma	Todos los virus de un microbioma
16S ADNr	Gen exclusivamente bacteriano que codifica una subunidad de los ribosomas y cuya secuencia es específica de cada especie. La secuenciación masiva de este gen se emplea en los estudios de metagenómica
Metatranscriptoma	Totalidad del ARN mensajero del microbioma, que le confiere su funcionalidad metabólica
Unidad de taxonomía operativa (OTU)	Secuencia de nucleótidos que presenta una similitud > 97% con genes de referencia. Se utiliza para medir la divergencia entre genes
Taxón	Se utiliza para referirse a un grupo de microorganismos filogenéticamente relacionados y que pertenecen a una misma categoría taxonómica (<i>phylum</i> , familia, género o especie)
Amplión	Fragmento de ADN que ha sido amplificado mediante PCR
Riqueza	Número total de taxones de una muestra
Diversidad	Número de taxones diferentes de una muestra
Resiliencia	Capacidad del microbioma de asimilar los cambios y reorganizarse para mantener su estructura y realizar las mismas funciones metabólicas
Disbiosis	Alteración de la estructura del microbioma, generalmente debido a factores externos, que conlleva una disfunción del mismo

cios que tratan de caracterizar el microbioma intestinal mediante la secuenciación masiva: metaHIT en Europa (www.metahit.eu) y “Human Microbiome Project” (<http://hmpdacc.org>) en Norteamérica^(5,5). También hay un proyecto americano que estudia el microbioma pulmonar en individuos VIH y no VIH y sus variaciones temporales y geográficas (“Lung HIV Microbiome Project” (<https://lhmp.bsc.gwu.edu/>)).

Las funciones del microbioma dependen de su localización, pero en todos los casos comparte funciones generales como la interacción con el sistema inmunitario, un efecto de barrera frente a la colonización por microorganismos patógenos y un importante poder me-

tabólico⁽⁶⁾. A los dos años de edad se establece el microbioma definitivo, suficientemente maduro como para realizar todas sus funciones.

MICROBIOMA PULMONAR

Tradicionalmente se ha considerado el pulmón como un órgano estéril, pero hoy en día sabemos que también posee una microbiota funcional y estable^(7,8). La alteración de su estado fisiológico por modificaciones en su composición o función se conoce como “disbiosis” y provoca fallos en la regulación de la respuesta inmunitaria además de un círculo vicioso de inflamación. Se ha sugerido que la disbiosis podría marcar el curso de la enfermedad res-

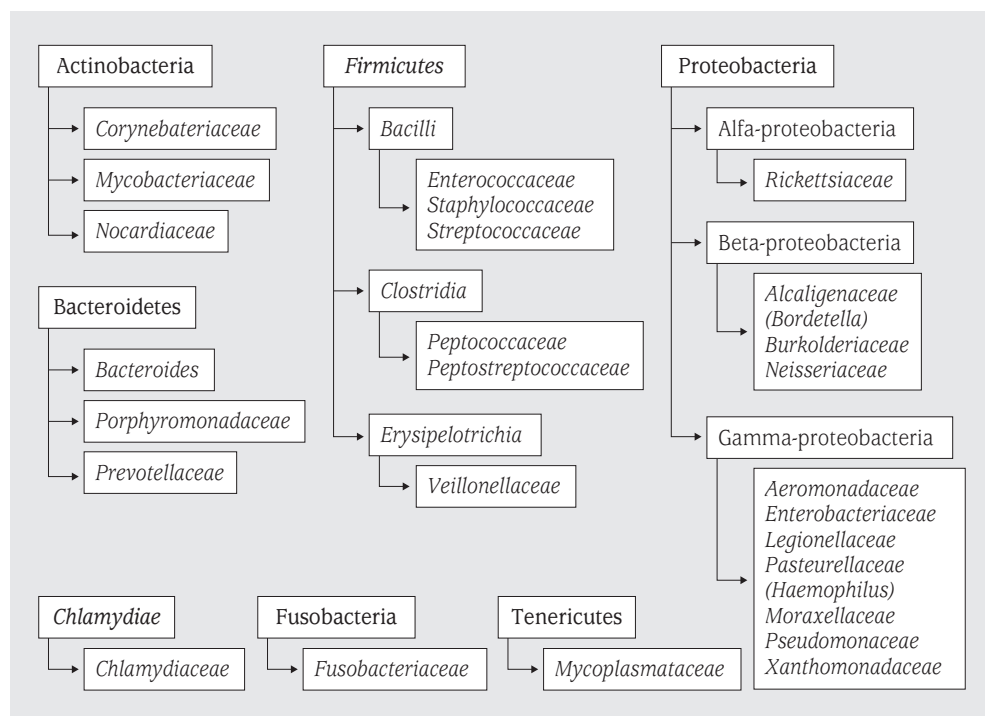


FIGURA 1. Microorganismos integrantes de la microbiota asociada al tracto respiratorio inferior, tanto en condiciones de salud como en reagudizaciones.

piratoria crónica y ser la responsable directa de las exacerbaciones⁽⁹⁾.

Una excesiva higiene en la infancia puede disminuir la exposición del sistema inmunitario a los antígenos bacterianos, lo que estaría relacionado con el asma y las alergias^(8,10). También se sugiere que existe una conexión entre la microbiota del tracto respiratorio y la del digestivo, y que ambas deben interactuar correctamente con el sistema inmunitario⁽¹¹⁾. Esta hipótesis explica la relación entre el asma y otras enfermedades alérgicas con el uso de antimicrobianos y la alteración del microbioma intestinal⁽¹²⁾.

La microbiota respiratoria inferior aún no ha sido suficientemente estudiada, debido en parte a la difícil obtención de muestras adecuadas, especialmente en sujetos sanos. Tampoco hay suficientes estudios que analicen su variación en el tiempo en relación a factores externos ambientales y del propio huésped.

La mayoría de los trabajos utilizan muestras de lavado broncoalveolar (BAL), donde se ha descrito una microbiota similar en composición a la de la vía respiratoria superior, pero con una menor densidad y diversidad^(13,14). Los *phyla* bacterianos descritos en el pulmón sano y que parecen formar parte de una microbiota estable son Bacteroidetes (*Prevotella* y *Bacteroides*); Firmicutes (*Veillonella*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*), y Proteobacteria (*Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* y *Acinetobacter*)^(13,14) (Fig. 1). La elección de muestras y técnicas adecuadas para el estudio del microbioma es importante si se quieren obtener resultados representativos, ya que puede producirse fácilmente contaminación por microbiota del tracto respiratorio superior.

TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL MICROBIOMA

El estudio del microbioma con las técnicas microbiológicas “tradicionales” está limitado

por la imposibilidad de cultivar muchos de los taxones bacterianos que lo constituyen. Las primeras técnicas moleculares, independientes del cultivo, fueron las de hibridación y huella genética, e incluían electroforesis en geles de gradiente temporal de temperatura (*Temporal Temperature Gradient gel Electrophoresis*, TTGE) y desnaturalizante (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*, DGGE), así como PCR de heterogeneidad de largo del fragmento (*Length Heterogeneity PCR*, LH-PCR) y polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción terminales (*Terminal Restriction Fragment Length Polymorphisms*, T-RFLPs). Estas técnicas son laboriosas, requieren formación especializada y solo identifican un número limitado de especies.

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva con plataformas de próxima generación permiten conocer la verdadera composición del microbioma. Esta metodología se basa en la identificación de microorganismos mediante la extracción, secuenciación y análisis de la secuencia de ADN microbiano obtenido directamente de las muestras. La secuenciación masiva aporta una información precisa sobre la estructura, composición y diversidad del microbioma. También permite identificar sus funciones, mediante la extracción y secuenciación del ARN mensajero bacteriano. Todas las técnicas tienen una base molecular común pero existen diferentes estrategias en función de la información que queramos obtener. Podemos extraer las proteínas completas de la muestra (proteómica) o, lo que es más frecuente, sus ácidos nucleicos, ya sea ADN (genómica) o ARN (transcriptómica). En el caso del ADN podemos secuenciar de manera uniforme todo el ADN extraído (metagenómica) o estudiar de manera concreta un único gen que puede estar presente en todas las bacterias o en un número determinado de ellas. Un ejemplo sería el gen del ADNr 16S, presente en todas las bacterias, y que permite identificarlas a nivel de especie o, al menos, de género.

Se han desarrollado diferentes plataformas, cada una con esquemas diferentes de trabajo

(Fig. 2). Entre las más utilizadas se encuentran las plataformas 454 de Roche, MiSeq de Illumina e Ion Torrent de Applied Biosystem. Esta metodología se suele subcontratar a Unidades de Secuenciación que disponen del aparataje necesario y del personal cualificado para el análisis bioinformático de las secuencias. En general, la mayor limitación de estas técnicas suele ser este análisis, que resulta tedioso por la gran cantidad de información que se genera. Las plataformas secuencian trozos pequeños de ADN (200-600 pb), denominados *contigs*, que luego se ensamblan para lograr una secuencia consenso. Además, es necesario una interpretación biológica de los resultados. Otra aproximación diagnóstica se basa en la tecnología del microchip (Phylochip). Permite identificar hasta 8.500 taxones bacterianos distintos en una única muestra, superando a la secuenciación masiva⁽¹⁵⁾. Sin embargo, su elevada sensibilidad puede sobredimensionar el número de especies, especialmente cuando existe riesgo de contaminación de la muestra durante su obtención con la microbiota orofaríngea⁽¹⁶⁾.

LIMITACIONES DE LAS TÉCNICAS MOLECULARES EN EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA

Las principales limitaciones se relacionan con la posible presencia de bacterias contaminantes, especialmente de la orofaringe, y con la detección de ADN de bacterias muertas. La contaminación por microorganismos orofaríngeos sobredimensiona la riqueza en especies y puede llegar a falsificar el papel de algunos microorganismos. Goddard y cols.⁽¹⁷⁾ analizaron la microbiota en pulmones procedentes de pacientes con FQ sometidos a trasplante, encontrando comunidades de patógenos “típicos” de la FQ que presentaban buena correlación con los resultados del cultivo tradicional de esputo. Por otro lado, el análisis de muestras no invasivas (esputo y torundas faríngeas) proporcionaron comunidades más complejas y con alta variabilidad (inter e intrapaciente), a expensas de los taxones típicos de la orofaringe⁽¹⁷⁾. Los resultados de este estudio plantean la necesi-

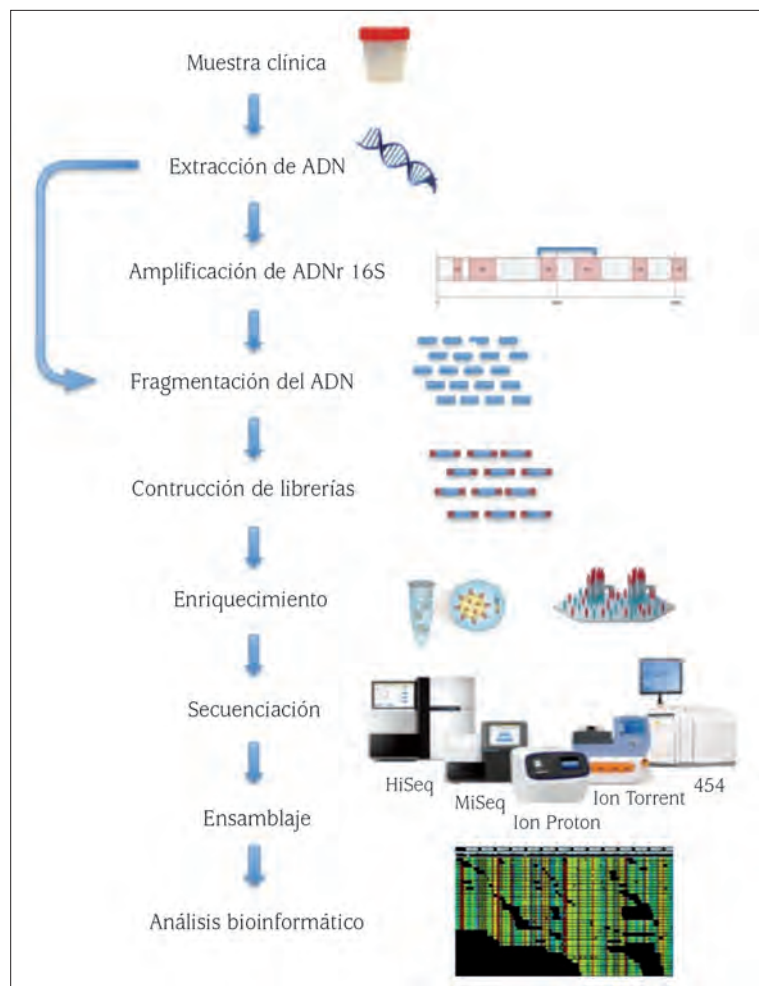


FIGURA 2. Esquema de trabajo necesario para determinar el metagenoma de una muestra clínica. Podemos aplicar una estrategia reducida en la que solo estudiamos la diversidad del gen ADNr 16S, o bien una estrategia más general en la que se secuencia todo el ADN de la muestra.

dad de desarrollar métodos de obtención y de procesamiento de muestras respiratorias que minimicen esta contaminación⁽¹⁷⁾.

La detección de ADN de bacterias muertas podría explicar por qué la carga bacteriana no se modifica tras el tratamiento antimicrobiano, como se ha observado en varios trabajos⁽¹⁶⁾. Algunos autores proponen el pre-tratamiento de la muestra con monoazida de propidio para solucionar este problema⁽¹⁸⁾. De todas maneras, la detección de bacterias muertas no es del todo negativa, ya que brinda información útil del conjunto de antígenos bacterianos en el pulmón que podrían ejercer un efecto inmunomodulador.

Uno de los problemas que necesita urgente atención es consensuar la definición del microbioma en condiciones de salud y de enfermedad, así como la evaluación de los cambios en el tiempo y variabilidad geográfica y racial. Existen factores ambientales que influyen de forma puntual en su composición, y si coincide con la toma de la muestra, puede perderse información valiosa. Además, siempre es necesario establecer correlaciones entre los datos moleculares y la evolución clínica, por lo que una muestra no es útil para atribuir la causalidad y/o relevancia en la evolución de la enfermedad.

MICROBIOMA E INFLAMACIÓN EN LA VÍA RESPIRATORIA

Generalmente, las exacerbaciones se relacionan con el aumento de la densidad de un microorganismo concreto. La diversidad poblacional, al contrario de lo que ocurre con los periodos de estabilidad, decrece considerablemente a la vez que se produce un aumento importante de la inflamación. En la FQ, existe una inflamación pulmonar basal mantenida, que provoca a la larga una importante destrucción tisular y una disminución de la función pulmonar. La inflamación pulmonar se cuantifica habitualmente en niveles de elastasa, neutrófilos e interleucinas en el esputo inducido. Clásicamente, esta inflamación pulmonar se asocia con la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* a la vez que se ha descrito una susceptibilidad individual del paciente⁽¹⁹⁾. Un trabajo reciente no observó relación entre la carga bacteriana total, la función pulmonar y la inflamación⁽²⁰⁾, pero sí una asociación significativa entre la presencia de *P. aeruginosa* y el aumento de elastasa; y de *S. aureus* y el incremento de los niveles de interleucinas.

La colonización patógena crónica en el pulmón con FQ supone un insulto continuo al sistema inmune. Para contrarrestarlo, se desarrolla un estado de tolerancia por parte de los monocitos circulantes que anula la respuesta inflamatoria general⁽²¹⁾. Este mecanismo también podría ocurrir en la EPOC y otras patologías con colonización crónica. En las bronquiectasias, se ha descrito una competición de exclusión de nicho entre *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, que marca el curso clínico y la inflamación⁽²²⁾ (Fig. 3).

ESTUDIOS EN LA INFECCIÓN BRONCOPULMONAR CRÓNICA

Varios trabajos han caracterizado el microbioma en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y lo han comparado con el de individuos sanos. Los resultados apuntan a comunidades microbianas más complejas que las obtenidas por cultivo tradicional, siendo distin-

tas además las presentes en el pulmón sano. Sin embargo, su significado clínico es incierto, ya que existen pocos estudios longitudinales que evalúen los cambios en su composición con la evolución del paciente y la respuesta al tratamiento antimicrobiano.

El microbioma en pacientes con fibrosis quística

Es el más estudiado, las técnicas empleadas son variadas y las muestras más comunes han sido esputos espontáneos y torundas faríngeas, siendo el BAL o el tejido pulmonar mucho menos utilizados⁽¹²⁾. En general, se describen comunidades complejas además de los patógenos típicos de la FQ, dominadas por los *phyla* Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes y, en ocasiones, Actinobacteria. La estructura de estas comunidades no es estable en el tiempo, se detecta un descenso de la diversidad bacteriana en pacientes de mayor edad, en colonizados por *P. aeruginosa*, en homocigotos para $\Delta F508$, en aquellos con peor función pulmonar y en los tratados con antibióticos⁽²³⁻²⁵⁾. Se han realizado además estudios secuenciales de la microbiota en las exacerbaciones^(26,27) y tras el tratamiento antibiótico de las mismas⁽²⁸⁾, aunque todavía hay pocos estudios que relacionen esta información con la probabilidad de respuesta al tratamiento⁽²⁹⁾. En algunos pacientes se han encontrado además cantidades importantes de microorganismos anaerobios⁽²⁵⁾, relacionándolos con los periodos de exacerbación^(26,30), lo que ha reabierto el debate sobre su implicación en los pacientes con FQ.

Por último, se ha estudiado la administración de probióticos a pacientes con FQ para disminuir la frecuencia de las exacerbaciones⁽³¹⁾. El mecanismo de acción concreto se desconoce, aunque se ha demostrado un nexo entre el estado nutricional y una buena función pulmonar⁽¹²⁾. Otra hipótesis es la influencia de los probióticos en la inflamación intestinal y, por tanto, en la inflamación general, aunque por el momento se necesitan aún estudios con un mayor tamaño muestral que validen estas hipótesis.

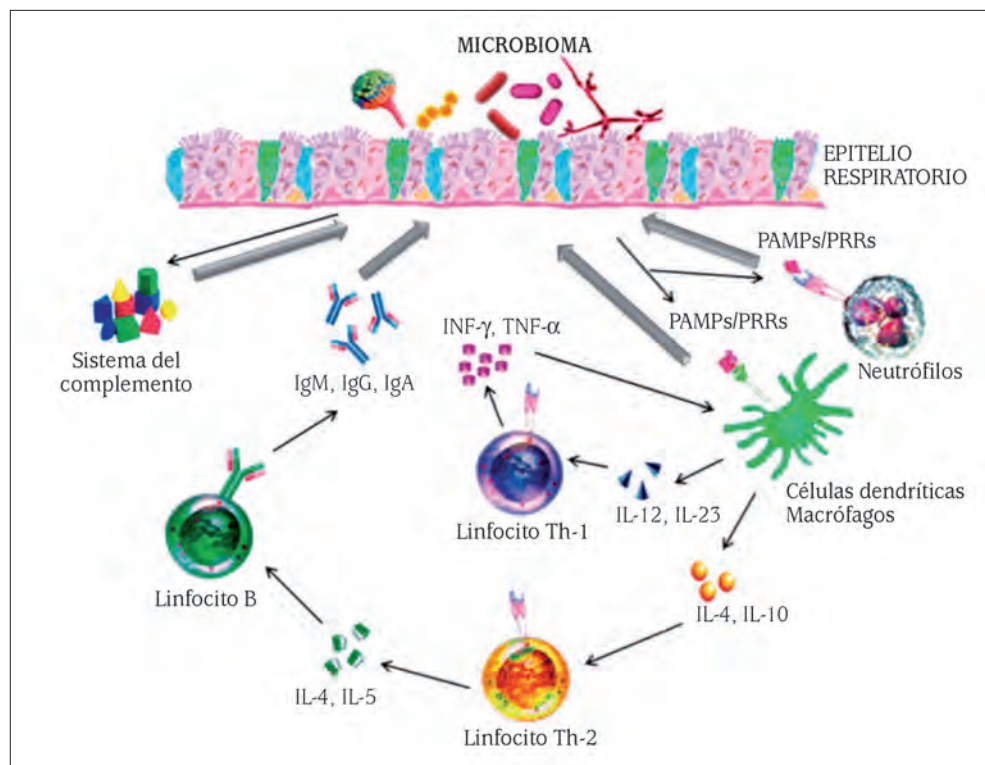


FIGURA 3. Interacción entre el microbioma y el sistema inmunitario. El microbioma modula la respuesta inmunitaria mediante la interacción entre patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs), la activación del sistema del complemento y la maduración de células inmunitarias (Adaptado de la referencia 25). INF: interferón; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

El microbioma en pacientes con EPOC

Hoy en día se acepta que las infecciones agudas por virus o bacterias provocan la mayoría de las exacerbaciones en la EPOC. Sin embargo, su papel patogénico no está claro en el curso crónico de la enfermedad. Estudios recientes apuntan hacia una posible contribución del microbioma en la progresión de la enfermedad⁽⁵²⁾. Las muestras utilizadas con mayor frecuencia en el estudio del microbioma en EPOC han sido BAL, tejido pulmonar o cepillados bronquiales y, las menos frecuentes, los esputos espontáneos⁽¹²⁾; siendo la secuenciación masiva del ADNr 16S la técnica más empleada. Hilty y cols.⁽⁵³⁾ fueron los primeros en demostrar un microbioma alterado en los pacientes EPOC, observando un incremento

relativo en la abundancia del *phylum* Proteobacteria (a expensas del género *Haemophilus*) y un descenso de Bacteroidetes. Estos autores y otros demostraron que se obtenían diferentes comunidades microbianas cuando se utilizaban muestras nobles (BAL, cepillados bronquiales) o cuando se usaban muestras potencialmente contaminadas por la microbiota orofaríngea (esputo)^(17,33,34).

La carga total bacteriana en el pulmón de pacientes con EPOC no parece diferir de la de los individuos sanos, ya sean fumadores o no^(35,36). Sin embargo, se han encontrado diferencias en cuanto a su composición en enfermos graves, donde existe una mayor diversidad microbiana y un aumento relativo de representantes del *phylum* Firmicutes⁽³⁵⁾,

que se han asociado con peor progresión de la enfermedad. Pragman y cols.⁽³⁷⁾ no encontraron diferencias en la microbiota de pacientes con EPOC cuando los estratificaron en función de su gravedad, aunque continuaba siendo distinta que la de individuos sanos. Todo ello hace pensar que las alteraciones en la microbiota se producen pronto durante el curso de la enfermedad y se mantienen relativamente estables durante su progresión. Un estudio reciente acerca del microbioma en los pacientes con EPOC ha identificado a la bacteria *Novosphingobium* spp en formas graves de la enfermedad y postula su posible significación clínica⁽³⁸⁾.

Microbioma en bronquiectasias no asociadas a la fibrosis quística

Las bronquiectasias son una enfermedad crónica que cursa de manera parecida a la FQ y en la que, al igual que en ésta, los pacientes sufren periodos de exacerbación pulmonar. Los microorganismos más frecuentemente aislados mediante el cultivo de esputo son *H. influenzae* (14-47%), *P. aeruginosa* (5-31%) y *Streptococcus pneumoniae* (2-14%); aunque también se aíslan otras bacterias como *Stenotrophomonas maltophilia*, micobacterias no tuberculosas, hongos filamentosos y anaerobios. Muchos pacientes pueden tener cultivos negativos pese a no recibir tratamiento antibiótico⁽³⁹⁾.

En comparación con otras enfermedades respiratorias crónicas, el microbioma asociado a las bronquiectasias está menos estudiado. Los pocos trabajos llevados a cabo con secuenciación masiva revelan, como en el resto de las patologías, una comunidad bacteriana más compleja que la obtenida mediante técnicas de cultivo tradicionales. La composición de este microbioma es ligeramente distinta entre los pacientes, pero presenta unos taxones dominantes; principalmente los *phyla* Proteobacteria (a expensas de *P. aeruginosa* y *H. influenzae*) y Firmicutes (a expensas de *Streptococcus*). De nuevo, las técnicas moleculares ponen de manifiesto la presencia, en ocasiones abundante, de bacterias anaerobias en muestras de pa-

cientes con bronquiectasias; aunque su papel en la patogénesis de la enfermedad es aún incierto⁽³⁹⁻⁴¹⁾. No se han observado cambios en la diversidad de la microbiota pulmonar de los pacientes en función de su edad, sexo, función pulmonar o uso de antibióticos. Sin embargo, en individuos colonizados por *P. aeruginosa* o *H. influenzae* la biodiversidad decrece. Un hecho a destacar que también se ha descrito en FQ es la exclusión de nicho por parte de *P. aeruginosa* y *H. influenzae*⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Globalmente, la significación clínica de los hallazgos moleculares en estudios metagenómicos sigue siendo incierto. Tunney y cols.⁽³⁹⁾ realizaron un estudio longitudinal comparando la microbiota de pacientes con bronquiectasias en periodos estables, en las exacerbaciones y tras el tratamiento antibiótico de las mismas. No encontraron diferencias en la carga bacteriana en el esputo (espontáneo o inducido) ni en la diversidad de las comunidades microbianas. Purcell y cols.⁽⁴¹⁾ distinguieron taxones bacterianos comunes presentes en pacientes con alta frecuencia de exacerbaciones y taxones distintos presentes en enfermedad estable. Por su parte, Rogers y cols.⁽⁴⁰⁾ detectaron cambios importantes en la microbiota pulmonar asociados al tratamiento a largo plazo con eritromicina, siendo el más preocupante la posibilidad de desplazar a *H. influenzae* y permitir la colonización broncopulmonar por *P. aeruginosa*, que está asociada con un peor curso de la enfermedad.

El microbioma en pacientes con asma

Como ya se ha mencionado, la incidencia de asma y de otras enfermedades alérgicas está aumentando en los países industrializados. Existen factores ambientales que pueden influenciar la composición y estabilidad de la microbiota, particularmente en el compartimento intestinal y en el respiratorio. La higiene excesiva se ha señalado como uno de los principales factores relacionados con los pacientes asmáticos, especialmente en edades tempranas donde la microbiota debe interactuar con el sistema inmune.

Por el contrario, la exposición bacteriana en edades tempranas parece prevenir el asma^(12,42). También se ha descrito un menor riesgo a padecer asma en personas que viven en contacto con animales o que consumen leche sin pasteurizar⁽⁴²⁾. Se ha observado además que el aumento de la diversidad bacteriana en el polvo de zonas habitadas, así como de los niveles de endotoxina bacteriana (LPS), están relacionados negativamente con el riesgo de padecer asma. No se conoce por completo el mecanismo por el cual la exposición temprana con la microbiota ambiental puede reducir el riesgo a padecer asma, pero un reciente estudio postula que la metilación de bases del ADN podría ser responsable de la modificación de la expresión génica y/o inmunitaria⁽⁴³⁾.

Otra posibilidad sería la existencia de una disrupción del microbioma intestinal y/o respiratorio^(12,42). El microbioma intestinal modula la respuesta inflamatoria en mucosas y se han encontrado diferencias en su composición entre niños atópicos y no atópicos, relacionándose el consumo pre y perinatal de antibióticos con un mayor riesgo de asma. Además se han encontrado diferencias en el microbioma pulmonar de pacientes asmáticos frente al de pacientes sanos, consistentes en una mayor diversidad microbiana y proporción de especies del *phylum* Proteobacteria^(37,44,45). El consumo de antibióticos^(37,44) y corticoides inhalados⁽⁴⁵⁾ en pacientes asmáticos no parece influir en este desequilibrio. Huang y cols.⁽⁴⁴⁾ relacionaron la composición del microbioma con la respuesta a los antimicrobianos, observando una mayor respuesta a claritromicina en los pacientes que presentaban una mayor diversidad de especies bacterianas en el pulmón. Este trabajo identificó unos 100 taxones bacterianos relacionados con la hiperreactividad bronquial. Existen evidencias que permiten afirmar que el microbioma pulmonar de pacientes con asma difiere del de las personas sanas. El estudio de estas diferencias aportará nuevas aproximaciones terapéuticas, como el uso de probióticos en edades tempranas para inducir tolerancia inmunológica, o la administración de antibióticos

o vacunas dirigidas en algunos subconjuntos de enfermos asmáticos⁽⁴²⁾.

MICROBIOMA Y SU RELACIÓN CON LAS EXACERBACIONES

Hasta en un 75% de las exacerbaciones se identifica un agente causal infeccioso bacteriano (con rutas de inflamación de neutrófilos) o viral (con rutas de inflamación de eosinófilos). La infección puede deberse bien a la adquisición puntual de un patógeno que no estaba presente en la microbiota (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, o *P. aeruginosa*), o bien a una disbiosis en la composición o a una disrupción funcional de la microbiota habitual de estos pacientes⁽⁴⁶⁾. Aunque aún existen muy pocos estudios basados en técnicas metagenómicas, parece que los resultados en los cultivos microbiológicos son una simplificación de los verdaderos cambios que ocurren en las exacerbaciones. Muchos de estos estudios tratan de buscar factores pronósticos en relación al microbioma pulmonar y a la clínica del paciente que nos permitan prevenirlas y mejorar la eficacia del tratamiento⁽⁴⁷⁾.

MODELOS DE ESTUDIO EN ANIMALES

A pesar de los trabajos referidos, la investigación traslacional acerca del papel del microbioma en la patogénesis de la enfermedad respiratoria crónica es aún muy escasa y es necesario dilucidar si su composición puede servir como biomarcador de la evolución de la enfermedad o como factor pronóstico de respuestas favorables al tratamiento, o simplemente si los microorganismos potencialmente patógenos pueden servir como biomarcadores de la alteración del microbioma. El estudio del microbioma podría además contribuir al desarrollo de tratamientos dirigidos contra componentes específicos de la microbiota. La solución ideal sería realizar ensayos clínicos aleatorizados con pacientes. Sin embargo, esta vía se ve limitada por consideraciones éticas y técnicas (p. ej., la imposibilidad de obtener tejido pulmonar), además de por el escaso número de muestras.

Los modelos animales, por el contrario, aportan una serie de ventajas. Se puede obtener el pulmón completo del animal (y no solo algunas zonas) y analizarlo sin contaminación orofaríngea. También se consigue un mayor tamaño muestral y estudiar parámetros bioquímicos, inmunológicos y farmacológicos. Las hipótesis formuladas hasta la fecha pueden comprobarse en estos modelos, siendo un paso previo a su aplicación en el hombre^(8,48). El principal problema supone reproducir estas patologías en los animales de manera que los resultados sean extrapolables al paciente con enfermedad crónica. El ratón es el modelo más utilizado, resulta sencillo y económico de criar, es fácil modificar su expresión genética y, en el caso de investigar con sustancias activas, se requieren escasas cantidades de las mismas⁽⁴⁸⁾. De hecho, se han realizado estudios acerca de la composición del microbioma pulmonar de ratones BALB/c (albinos) obteniendo resultados interesantes, como una elevada heterogeneidad espacial de la microbiota y ciertas similitudes entre el microbioma pulmonar y el vaginal. El ratón, sin embargo, no es un modelo ideal para reproducir enfermedades pulmonares crónicas, ya que la biología de su aparato respiratorio difiere de la del ser humano⁽⁴⁹⁾. En la tabla 2 se muestran las ventajas y desventajas de los diferentes modelos animales para el estudio de las enfermedades respiratorias crónicas.

Modelos animales en fibrosis quística

Los modelos murinos de FQ con ratones con el gen *cftr* alterado han facilitado el estudio de esta enfermedad. Se ha comprobado que su microbioma intestinal difiere del de ratones con el gen *cftr* funcional, relacionando dicha diferencia con las manifestaciones intestinales de la FQ y con la pérdida de la homeostasis inmunitaria de las mucosas (incluida la pulmonar). Sin embargo, la principal limitación es que el animal no desarrolla los síntomas digestivos ni pulmonares típicos de la FQ⁽⁴⁹⁾. Recientemente se han utilizado humanos, cerdos y ratas, en los que sí se desarrollan los síntomas pulmonares y digestivos de

la enfermedad. Entre ellos, el cerdo es el más útil, ya que su anatomía, fisiología, genética y ciclo vital son más parecidos al hombre. Por desgracia, no existen estudios descriptivos ni intervencionistas acerca del microbioma pulmonar en estos modelos.

Modelos animales en EPOC

Los modelos animales de EPOC utilizan principalmente roedores en los que se induce daño pulmonar por inhalación de sustancias (tabaco, ozono, SO₂), enzimas (elastasa, papaína), lipopolisacárido o por modificación genética. Estas agresiones producen lesiones pulmonares que simulan las del paciente con EPOC, pero existen importantes limitaciones como la incapacidad de imitar todos los síntomas de la enfermedad o de inducir verdaderas exacerbaciones⁽⁴⁸⁾. Con todo, se han utilizado con éxito modelos animales para comprobar el papel del microbioma en las exacerbaciones⁽⁵⁸⁾.

Modelos animales en bronquiectasias

Aún no se han desarrollado modelos animales de bronquiectasias. La única aproximación realizada ha sido un modelo murino que combina inflamación crónica de la vía aérea con una colonización bacteriana persistente por *H. influenzae*⁽⁵⁰⁾.

Modelos animales en asma

Los roedores (ratones, ratas y cobayas) han sido los principales modelos animales utilizados en el estudio del asma. Estos modelos se basan en la sensibilización previa a un antígeno (principalmente ovoalbúmina o ácaros del polvo) seguida de una exposición posterior al mismo, lo que produce en el animal una serie de cambios patológicos similares a los que se producen en un paciente con asma⁽⁴⁸⁾. Algunos de estos modelos han fallado, sin embargo, a la hora de trasladar los resultados obtenidos en algunos estudios a pacientes humanos, principalmente por modelizar una patología aguda frente al curso crónico de la enfermedad. Otra limitación radica en el uso de sustancias simples como alérgenos (en el

TABLA 2. Diferencias en los modelos humanos y en animales de enfermedad pulmonar crónica (Adaptado de la referencia 48).

Especie	Características y ventajas	Desventajas
Hombre	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor interés - ↑ Prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas - Análisis de variables antropométricas y geográficas 	<ul style="list-style-type: none"> - Expresión heterogénea de las enfermedades (p. ej., múltiples tipos de asma con distinta patología y respuesta al tratamiento) - Limitaciones éticas, legales, económicas. - No disponibilidad de muestras adecuadas
Ratón	<ul style="list-style-type: none"> - Crianza fácil y rápida - Disponibilidad de individuos transgénicos y “knock out” - Abundancia de datos gracias a estudios previos 	<ul style="list-style-type: none"> - Diferencias significativas en su anatomía pulmonar y en su biología/farmacología - Difícil de extrapolar la dosis de fármacos inhalados - Son incapaces de toser
Rata	<ul style="list-style-type: none"> - Mejor que el ratón para el estudio de fármacos inhalados 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa disponibilidad de animales transgénicos o “knock out” - La sensibilización y respuesta a alérgenos de su vía aérea puede variar en función del tiempo, la procedencia del animal y del laboratorio
Cobaya	<ul style="list-style-type: none"> - Su respuesta pulmonar a alérgenos es comparable a los cambios del FEV₁ en humanos - Farmacología y anatomía pulmonar más parecidas al ser humano que las del ratón - Capaces de toser y estornudar 	<ul style="list-style-type: none"> - No hay disponibilidad de individuos transgénicos ni “knock out” - La sensibilización y respuesta a alérgenos de su vía aérea es variable en función del tiempo, de la procedencia del animal y del laboratorio
Oveja, perro	<ul style="list-style-type: none"> - Posibles candidatos para estudio detallado del aparato respiratorio y cardiovascular - Exogamia (variabilidad genética), a diferencia de modelos roedores obtenidos por endogamia 	<ul style="list-style-type: none"> - Limitaciones y consideraciones éticas - Escasez de datos validados para el ser humano en comparación con otras especies
Primates	<ul style="list-style-type: none"> - Similares genéticamente al ser humano - Alto grado de reactividad cruzada frente a receptores/anticuerpos humanos; aptos para el estudio de fármacos biológicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Limitaciones y consideraciones éticas - Escasez de datos validados para el ser humano en comparación con otras especies

caso de la ovoalbúmina), ya que las sustancias asociadas al asma alérgica (pólenes, epitelios animales, etc.) a menudo presentan una composición compleja cuyos componentes podrían también interactuar en diferentes puntos de la fisiopatología de la enfermedad. Por último, ratas, ratones y cerdos presentan diferentes receptores adrenérgicos en la musculatura

lisa respiratoria con respecto al cobaya o al ser humano (β_1 frente a β_2) y además no se han desarrollado modelos de exacerbación del asma⁽⁴⁸⁾. A pesar de las limitaciones, un estudio reciente en ratones demuestra que el establecimiento de una microbiota pulmonar estable a edades tempranas se asocia a una disminución de la sensibilización frente a alérgenos, que

se mantiene en el tiempo. Estudios similares han relacionado la microbiota intestinal con el desarrollo del asma.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVA FUTURA

El desarrollo de técnicas moleculares modernas de secuenciación masiva ha permitido profundizar en el conocimiento del microbioma pulmonar y constatar un papel mucho más complejo del inicialmente sospechado a través de la microbiología tradicional. El microbioma tiene un elevado poder catabólico e interactúa con las células humanas, aunque la mayor parte de su funcionalidad es por el momento desconocida. Los estudios realizados hasta la fecha demuestran que existen diferencias en cuanto a composición y densidad de la microbiota pulmonar de individuos sanos frente a la de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Las modernas técnicas moleculares han aportado además indicios de una posible implicación de la microbiota en la fisiopatología de estas enfermedades y podrían conducir al descubrimiento de nuevas estrategias de tratamiento y/o manejo de los pacientes. Por el momento se necesita ampliar la información disponible y centrar los futuros estudios en los siguientes puntos:

- Desarrollo de nuevas técnicas de toma y/o procesamiento de muestras respiratorias para evitar la contaminación orofaríngea o ambiental, dada la elevada sensibilidad que presentan las nuevas técnicas de microbiología molecular.
- Realizar ensayos controlados y de intervención que aporten datos que demuestren la implicación de la microbiota en la enfermedad pulmonar crónica.
- Ampliar el conocimiento a las comunidades víricas y fúngicas en el pulmón y estudiar su interacción con el resto de los microorganismos y con el huésped.
- Desarrollar nuevos biomarcadores no invasivos que sean útiles en el estudio de la microbiota pulmonar y/o de la enfermedad.
- Utilizar técnicas de imagen no invasivas que permitan estudiar la distribución es-

pacial del microbioma pulmonar y desarrollar técnicas bioquímicas que permitan caracterizar el estado metabólico de los microorganismos existentes.

- Emplear técnicas de transcriptómica, metabolómica y proteómica en el estudio del microbioma pulmonar, para así conocer sus propiedades funcionales y definir las consecuencias de la perturbación del mismo.
- Conocer mejor el funcionamiento del eje intestino-pulmón y el papel potencial de la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades respiratorias.

Finalmente, planteamos un uso eficaz de los modelos animales disponibles para comprobar las hipótesis formuladas en los estudios descriptivos realizados en humanos y como paso previo al diseño de estudios de intervención. El avance en el conocimiento del microbioma respiratorio permitirá establecer medidas de manejo y tratamiento que beneficiarán a los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas y también medidas de prevención que benefician a individuos sanos.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos de investigación de Rosa del Campo y Rafael Cantón en el área de la fibrosis quística están cofinanciados por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad) (ref. PI12/00734, PI12/00103 y PI13/00205) y el *European Development Regional Fund* «A Way to Achieve Europe», ERDF a través de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015). Juan de Dios Caballero está financiado por el programa de formación Río Hortega (ref. CM14/00059) del Ministerio de Economía y Competitividad. Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 (Suppl 4): 2-4.
2. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012; 13: 260-70.

3. Shreiner AB, et al. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31: 69-75.
4. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014; 509: 357-60.
5. Le Chatelier E, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541-6.
6. Lozupone CA, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489: 220-30.
7. Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 827-35.
8. Huang YJ, et al. The role of the lung microbiome in health and disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 1382-7.
9. Dickson RP, et al. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014; 384: 691-702.
10. Legatzki A, et al. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14: 466.
11. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 25-30.
12. Dickson RP, et al. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7: 245-57.
13. Charlson ES, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 957-63.
14. Charlson ES, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One*. 2012; 7: e42786.
15. DeSantis TZ, et al. High-density universal 16S rRNA microarray analysis reveals broader diversity than typical clone library when sampling the environment. *Microb Ecol*. 2007; 53: 371-83.
16. Zemanick ET, et al. The airway microbiome in cystic fibrosis and implications for treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23: 319-24.
17. Goddard AF, et al. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 13769-74.
18. Rogers GB, et al. Assessing the diagnostic importance of nonviable bacterial cells in respiratory infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 62: 133-41.
19. De Simone M, et al. Host genetic background influences the response to the opportunistic *Pseudomonas aeruginosa* infection altering cell-mediated immunity and bacterial replication. *PLoS One*. 2014; 9: e106873.
20. Zemanick ET, et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12: 221-9.
21. del Campo R, et al. Translocated LPS might cause endotoxin tolerance in circulating monocytes of cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2011; 6: e29577.
22. Rogers GB, et al. Predominant pathogen competition and core microbiota divergence in chronic airway infection. *ISME J*. 2015; 9: 217-25.
23. Cui L, et al. The microbiome and the lung. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: S227-32.
24. Klepac-Ceraj V, et al. Relationship between cystic fibrosis respiratory tract bacterial communities and age, genotype, antibiotics and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol*. 2010; 12: 1293-303.
25. Cox MJ, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2010; 5: e11044.
26. Carmody LA, et al. Changes in cystic fibrosis airway microbiota at pulmonary exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10: 179-87.
27. Stokell JR, et al. Analysis of changes in diversity and abundance of the microbial community in a cystic fibrosis patient over a multiyear period. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 237-47.
28. Smith DJ, et al. Pyrosequencing reveals transient cystic fibrosis lung microbiome changes with intravenous antibiotics. *Eur Respir J*. 2014; 44: 922-30.
29. Lim YW, et al. Clinical insights from metagenomic analysis of sputum samples from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 425-37.
30. Sibley CD, et al. A polymicrobial perspective of pulmonary infections exposes an enigmatic pathogen in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 15070-5.
31. Weiss B, et al. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 536-40.

32. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2355-65.
33. Hilty M, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010; 5: e8578.
34. Cabrera-Rubio R, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3562-8.
35. Sze MA, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 1073-80.
36. Erb-Downward JR, et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011; 6: e16384.
37. Pragman AA, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7: e47305.
38. Rutebemberwa A, et al. *Novosphingobium* and its potential role in chronic obstructive pulmonary diseases: insights from microbiome studies. *PLoS One.* 2014; 9: e111150.
39. Tunney MM, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 1118-26.
40. Rogers GB, et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax.* 2013; 68: 731-7.
41. Purcell P, et al. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 130.
42. Huang YJ. Asthma microbiome studies and the potential for new therapeutic strategies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 453-61.
43. Michel S, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy.* 2013; 68: 355-64.
44. Huang YJ, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 372-81.e1-3.
45. Marri PR, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 346-52.e1-3.
46. Huang YJ, et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 2813-23.
47. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10 (Suppl): S214-9.
48. Mercer PF, et al. Translational models of lung disease. *Clin Sci (Lond).* 2015; 128: 235-56.
49. Starkey MR, et al. Murine models of infectious exacerbations of airway inflammation. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 337-44.
50. Gollwitzer ES, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med.* 2014; 20: 642-7.

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO

Olga Rajas Naranjo, Piedad Usetti Gil, Concepción Prados Sánchez

INTRODUCCIÓN

Las infecciones pulmonares cursan con especial gravedad en los pacientes inmunodeprimidos, bien como primera manifestación de su inmunodeficiencia o como consecuencia de ella. Estas complicaciones son especialmente relevantes entre los receptores de trasplantes, tanto de órgano sólido (TOS) como hematopoyético de células madre (THCM), en los que supone una de las principales causas de morbimortalidad.

La mayoría de las complicaciones pulmonares son de etiología infecciosa y los motivos de esta especial vulnerabilidad son varios: déficit en las defensas del huésped, multitud de potenciales patógenos y la atenuación de la respuesta clínica a la infección por la alteración en la respuesta inflamatoria. El cuadro clínico que presentan es muy similar en todas las etiologías y se conoce como síndrome de neumonitis febril, que consiste fundamentalmente en fiebre, tos, disnea, hipoxemia y alteraciones radiológicas. Los pacientes inmunosuprimidos se definen más por la susceptibilidad a ciertas infecciones que por la alteración en algunos test concretos de laboratorio⁽¹⁾, y serían los afectados por las siguientes situaciones: 1) linfoma o leucemia; 2) neoplasias sometidas a tratamientos inmunosupresores; 3) trasplantes de órganos y su correspondiente terapia inmunosupresora; 4) neutropenia (menos de 500 neutrófilos/mm³); 5) tratamiento inmunosupresor, incluido los corticoides a altas dosis; 6) pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); y 7) defectos congénitos en la defensa inmunitaria. En este capítulo no abordaremos, dadas sus especiales características, ni los defectos inmunitarios congénitos ni la infección por VIH.

PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS) Y HEMATOPOYÉTICO DE CÉLULAS MADRE (THCM). GENERALIDADES

Los pacientes inmunodeprimidos, y en particular los receptores de un trasplante, presentan un equilibrio a veces precario, entre la necesaria inhibición de la respuesta inmune que evita el rechazo del órgano trasplantado y el riesgo potencial de infección. La magnitud del problema de las infecciones pulmonares en este último grupo de pacientes es inmenso, dada su gran frecuencia y su alta morbimortalidad; según datos de la Organización Nacional de Trasplantes⁽²⁾, en España se realizaron 4.167 THCM en 2003 y 3.629 TOS en 2004 (1.040 trasplantes hepáticos, 2.186 renales, 294 cardíacos, 7 cardio-pulmonares y 102 bipulmonares). En ellos, la aparición de una complicación pulmonar supone un obstáculo imprevisto que puede alterar negativamente la funcionalidad del órgano trasplantado y poner en peligro tanto la viabilidad de éste como la propia vida del paciente.

Los TOS y THCM emergieron en los años 60 como una nueva aproximación terapéutica a la enfermedad humana y representan uno de los hitos médicos del siglo XX. Impulsados por los avances en la inmunobiología básica y en los cuidados clínicos, el TOS surge como el estándar de cuidado para pacientes seleccionados con disfunción orgánica severa vital, y el THCM se ha convertido en una importante opción de tratamiento para pacientes con un amplio espectro de trastornos hematológicos (neoplásicos o no), genéticos, autoinmunes y tumores sólidos. Aunque ofrecen ampliar la

supervivencia a muchos pacientes con condiciones que de otro modo serían letales, dichas técnicas no están exentas de riesgos. Si bien los avances en las técnicas quirúrgicas, el manejo de la inmunosupresión, la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades infecciosas han convertido la supervivencia a largo plazo en un objetivo posible, los receptores de trasplantes siguen teniendo un riesgo elevado de complicaciones graves, infecciosas o no. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones pulmonares incluyen el estado de inmunosupresión del receptor, las técnicas quirúrgicas empleadas en la extracción de órganos, los regímenes de acondicionamiento con quimio-radioterapia que preceden a los THCM y los mecanismos inmunes que median las respuestas injerto-contra-huésped y huésped-contra-injerto.

El manejo de estas complicaciones, en especial las infecciosas, en los receptores de trasplante, constituyen un reto diagnóstico y terapéutico, que requiere una colaboración multidisciplinaria entre clínicos, radiólogos y patólogos, así como métodos complementarios moleculares. Su pronóstico mejora con una adecuada valoración clínica, el empleo escalonado de las técnicas diagnósticas disponibles y un tratamiento empírico eficaz.

TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS)

La incidencia de complicaciones infecciosas tras el trasplante ha disminuido con la introducción de estrategias profilácticas y el perfeccionamiento en el tratamiento inmunosupresor^(1,3). Los pulmones son órganos especialmente vulnerables y permanecen como lugar destacado de infecciones tanto en receptores de trasplantes pulmonares como cardíacos, siendo el segundo lugar más frecuente en receptores de trasplantes hepáticos^(4,5). El trasplante renal tiene la incidencia más baja de infecciones pulmonares.

Complicaciones pulmonares infecciosas

La variedad de microorganismos responsables es similar entre los receptores de di-

ferentes órganos sólidos y la secuencia en la que aparecen en el curso postrasplante es bastante característico y con un patrón predecible^(1,3,4,6). De forma esquemática, el primer mes postrasplante está influido por el riesgo de infección consecuencia del trauma quirúrgico y la estancia en UCI y, en menor grado, por el inicio de los agentes inmunosupresores. Es por ello que predominan las infecciones bacterianas nosocomiales, de forma similar a la población quirúrgica general⁽³⁾. Los receptores están expuestos a dichos patógenos durante su recuperación postquirúrgica, aunque en el caso de receptores de trasplante pulmonar es la única vía de infección a través de la transmisión del donante^(4,5). La segunda etapa se extiende desde los meses 1 a 6, un periodo de máxima y sostenida inmunosupresión con el objetivo de minimizar el rechazo agudo⁽⁴⁾, caracterizada por la aparición de patógenos oportunistas (*Citomegalovirus*, *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii*). Tras los seis primeros meses, se alcanza un tercer estadio, en el que la función del injerto en la mayoría de los pacientes es lo suficientemente estable como para permitir la reducción del nivel de inmunosupresión y, en consecuencia, las infecciones son debidas principalmente a patógenos comunes adquiridos en la comunidad. Las infecciones oportunistas ocurren de forma menos frecuente en esta etapa tardía, pero permanecen especialmente prevalentes en el subgrupo de pacientes que requieren aumento de la inmunosupresión para el tratamiento del rechazo crónico o de episodios recurrentes de rechazo agudo^(3,4).

Neumonía bacteriana

Puede ser nosocomial (NN) o adquirida en la comunidad (NAC). El tiempo de inicio, patógeno responsable y evolución, son distintas para ambas. La NN es casi exclusivamente una complicación perioperatoria, en la que predominan los gérmenes gram negativos, aunque también se encuentran *S. aureus* y especies de *Legionella*; existe un incremento preocupante en la prevalencia de *S. aureus* meticilín-resistente, que deberá tenerse en cuenta al

iniciar el tratamiento⁽³⁾. El principal factor de riesgo para padecer una NN es la necesidad de ventilación mecánica prolongada postrasplante. La disminución del reflejo tusígeno, que a menudo acompaña a la manipulación quirúrgica del tórax o del abdomen superior, también contribuye a dicho riesgo. Entre los receptores de trasplante pulmonar, existen factores adicionales que pueden potenciar el compromiso de las defensas pulmonares locales, como la estrechez de las anastomosis bronquiales, la disminución del reflejo tusígeno por la denervación pulmonar, la disrupción de los linfáticos pulmonares y la debilidad del sistema mucociliar, resultantes del daño isquémico a la mucosa bronquial. La transferencia pasiva de una neumonía oculta inicialmente adquirida por el donante es otra circunstancia única al trasplante pulmonar^(3,7). Aunque la incidencia de NN ha disminuido a menos del 10% en trasplantes hepáticos y cardíacos⁽⁸⁻¹⁰⁾, y alrededor de un 15% en pulmonares⁽⁷⁾, la mortalidad permanece elevada.

La NAC ocurre más tarde en el periodo postrasplante y *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y especies de *Legionella* se encuentran entre los patógenos identificados con más frecuencia. La respuesta al tratamiento es generalmente excelente, con cifras de mortalidad entre 0-33%^(3,8,9).

Las infecciones por *Nocardia* han disminuido recientemente en su incidencia (0,2-2,1%), lo que se ha atribuido a la introducción de los regímenes inmunosupresores basados en la ciclosporina, que han permitido el uso de dosis reducidas de corticoides y, más recientemente, al amplio uso de sulfonamidas para la profilaxis de la neumonía por *P. jirovecii*^(3,8,11). No obstante, los clínicos deben permanecer particularmente vigilantes a esta infección en aquellos pacientes a los que el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol no haya sido administrado por alergia o se ha suspendido tras el primer año. La infección debida a este microorganismo es más común más allá del primer mes tras el trasplante y puede cursar de forma asintomática o subaguda con fiebre, tos

no productiva, dolor torácico pleurítico, disnea, hemoptisis y pérdida de peso. La diseminación al cerebro, piel y tejidos blandos ocurre en más de un tercio de los pacientes infectados. La radiografía de tórax y la tomografía demuestran, típicamente, uno o varios nódulos que pueden ser cavitados. La mortalidad oscila entre el 0-30% entre las diversas poblaciones receptoras de TOS^(3,11).

Tuberculosis

Esta infección se ha documentado en el 0,5-2% de los receptores de TOS en EE.UU. y Europa^(3,5,12), pero es superior al 15% en receptores en áreas endémicas^(3,5). Aunque en los países desarrollados es relativamente infrecuente postrasplante, el porcentaje anual de infección es unas 30-100 veces superior a la población general^(3,5,12). Se cree que el mecanismo predominante para desarrollar tuberculosis activa tras un TOS es por la reactivación de una infección latente, y de forma menos frecuente, a través de brotes nosocomiales e incluso transmisión del donante⁽³⁾. El inicio de la infección ocurre generalmente dentro del primer año tras el trasplante y cerca del 50% de los pacientes tienen tuberculosis restringida a los pulmones^(5,12). Aunque la fiebre es el síntoma más común de presentación en pacientes con enfermedad diseminada, solo se encuentra en dos tercios de los pacientes con tuberculosis pulmonar. Las anomalías radiológicas son muy variables, con infiltrados focales, nódulos miliares, derrame pleural, infiltrados intersticiales difusos y menos frecuentes, infiltrados cavitados^(5,5). La mortalidad permanece elevada (25-40%), aunque en pacientes que completan el tratamiento, la respuesta es altamente favorable y la mortalidad disminuye^(3,12).

Infecciones por micobacterias no tuberculosis (MNT)

Entre los trasplantados pulmonares, las MNT pueden ser más frecuentes que *M. tuberculosis* como causa de infección pulmonar^(3,5,12) y la mayoría son producidas por *Mycobacterium avium complex*. Estos cuadros tienden a

ocurrir tarde en el periodo postrasplante, y se asocian al rechazo crónico en más del 50 % de los casos. El tratamiento resulta en mejoría clínica en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados y este tipo de infección no suele ser una causa primaria de muerte. La infección por MNT es menos frecuente en otro tipo de TOS^(3,5).

Citomegalovirus (CMV)

Es el patógeno viral más común encontrado en los TOS. La infección puede ocurrir por transmisión del virus con el injerto o por reactivación del virus latente en el receptor. El mayor riesgo lo tienen los pacientes seronegativos (CMV-) que reciben órganos de donantes seropositivos (CMV+), y estas infecciones primarias son las más severas. El uso de anticuerpos antilinfocitos como terapia de inducción e inmunosupresión también aumenta la probabilidad y severidad de la infección en receptores susceptibles^(3,5). La infección por CMV típicamente ocurre de 1-3 meses tras el trasplante, aunque el comienzo de la clínica a menudo se retrasa en pacientes que reciben profilaxis; es a menudo subclínica, manifestándose como una viremia asintomática, o bien puede presentarse como una enfermedad clínica tipo mononucleosis, “síndrome CMV”, con fiebre, malestar general y leucopenia; otras veces existe participación órgano específica de los pulmones, hígado, miocardio, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, con opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones del espacio aéreo y nódulos. Además, la infección por CMV provoca una profunda alteración del sistema inmune y facilita, consecuentemente, el desarrollo de infecciones secundarias, particularmente fúngicas^(3,5). Participa además en la génesis y desarrollo del rechazo agudo y crónico y favorece el desarrollo de síndromes linfoproliferativos postrasplante⁽³⁾. Las estrategias profilácticas antivirales están bien desarrolladas y la incidencia de neumonitis por CMV oscila entre 0-9,2 % entre receptores de

trasplante hepático, 0,8-6,6 % en trasplantados cardíacos y menos de 1 % en trasplantados renales^(3,8,9). Tras el trasplante pulmonar, la incidencia oscila entre 15-55 % y esta alta frecuencia es consistente con el concepto de que el pulmón es el sitio principal de latencia del CMV y, de ese modo, grandes cantidades del virus pueden ser transmitidas en el órgano donado^(3,5,14). El diagnóstico de neumonía por citomegalovirus se establece de forma segura mediante la demostración de las inclusiones virales en tejido pulmonar.

Otros virus respiratorios comunitarios

Las infecciones debidas a estos virus (influenza, parainfluenza, adenovirus y virus respiratorio sincitial-VRS), son frecuentes en la población general y, si bien no está claro si los receptores de TOS están en mayor riesgo, sí existe mayor propensión de estos patógenos de afectar a su tracto respiratorio inferior y de ese modo causar enfermedad más severa. Los porcentajes más elevados de infección viral entre receptores de TOS figuran entre los trasplantes pulmonares, con afectación de más de un 21 % de los pacientes^(3,4,15); sin embargo, puede influir en esos datos el hecho de que la monitorización clínica y funcional es más estrecha en ellos. Las infecciones por el VRS e influenza ocurren estacionalmente, mientras que las provocadas por adenovirus y parainfluenza se ven durante todo el año. Los pacientes con afectación del tracto respiratorio inferior, en forma de bronquiolitis o neumonitis, presentan típicamente fiebre, disnea, tos y sibilancias. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar solo sutiles cambios intersticiales, mientras que la TAC es más sensible y a menudo muestra consolidaciones en vidrio deslustrado o nódulos. El diagnóstico definitivo depende de la demostración del virus en las secreciones respiratorias⁽⁵⁾. La mortalidad de estas infecciones varía entre 0-20 % en los diversos TOS, pero el mayor riesgo de secuelas a largo plazo (rechazo crónico) está obviamente limitado a los TOS pulmonares^(3,5).



FIGURA 1. Neumonía por *P. jirovecii*: infiltrados intersticiales bilaterales. TC torácica: infiltrados bilaterales en vidrio deslustrado.

***Pneumocystis jirovecii* (PJ)**

La neumonía por PJ es una infección menos frecuente desde la introducción generalizada de la quimioprofilaxis^(3,16). El mayor riesgo desciende más allá del segundo al sexto mes postrasplante, y el riesgo disminuye significativamente más allá del primer año para todos los grupos trasplantados excepto para los pulmonares; en estos últimos, cuando existe rechazo crónico del injerto, puede ser necesario mantener la profilaxis de forma indefinida. La neumonía por PJ típicamente se presenta de forma subaguda con disnea, fiebre y tos, y entre las anomalías radiológicas hay típicamente opacidades bilaterales intersticiales, alveolares o en vidrio deslustrado⁽¹⁶⁾ (Fig. 1). El diagnóstico se puede establecer mediante

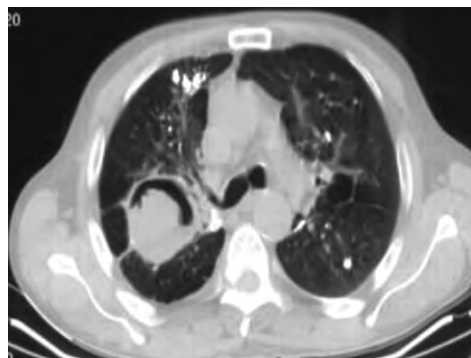


FIGURA 2. TC torácica: signo del halo producido por *Aspergillus*.

lavado broncoalveolar solo, en aproximadamente el 90 % de los casos, pero la realización de biopsias transbronquiales puede mejorar el rendimiento diagnóstico. A pesar del tratamiento efectivo, la mortalidad supera el 90 % para las infecciones que ocurren en los 6 primeros meses y el 40 % para infecciones más tardías⁽⁵⁾.

Aspergillus

Aunque muchos hongos endémicos y oportunistas se han identificado como causa de infecciones pulmonares en pacientes trasplantados, las especies de *Aspergillus* son con mucho las más frecuentes y letales. La incidencia de aspergilosis invasiva se aproxima al 5 % entre los TOS de hígado, corazón y pulmón, aunque ocurren con considerable menor frecuencia en el renal^(3,8,9). La enfermedad invasiva se diagnostica con mayor frecuencia dentro de los 6 primeros meses y casi siempre afecta al pulmón. La diseminación a sitios distantes ocurre en una minoría de pacientes. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fiebre, tos, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. Radiológicamente, la aspergilosis pulmonar puede aparecer como opacidades únicas o múltiples, cavidades o consolidación alveolar. El signo del halo (Fig. 2), considerado un hallazgo altamente característico de aspergilosis invasiva en el THCM, es infrecuente y se considera menos específico en poblaciones con TOS. El diagnóstico

puede ser problemático, pues *Aspergillus* se cultiva del esputo en solo 8-34% y del lavado broncoalveolar en 45-62% de los pacientes con enfermedad invasiva⁽³⁾.

La población trasplantada de pulmón es única en su predisposición para la infección por *Aspergillus*, así como en sus manifestaciones clínicas^(5,17). Además del daño isquémico de las vías aéreas, está la necesidad adicional de inmunosupresión en esta población (comparado con otros TOS), para controlar el rechazo del injerto, lo que incrementa susceptibilidad a la infección fúngica. Esto puede oscilar desde la colonización hasta la enfermedad invasiva. La traqueobronquitis aislada y la infección de la anastomosis bronquial debida a *Aspergillus* son entidades completamente distintas a la neumonía por *Aspergillus*. La aspergilosis endobronquial únicamente se encuentra en la población trasplantada de pulmón, con una frecuencia observada del 5%^(3,5,18).

Otras infecciones fúngicas

Además de *Aspergillus*, otros hongos que pueden causar enfermedad pulmonar incluyen *Cryptococcus neoformans*, *Candida*, *Mucor* y algunos restringidos a áreas geográficas endémicas (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*). Las especies de *Cándida* son responsables de serias infecciones postrasplante, pero la afectación pulmonar es llamativamente rara. La única y notable excepción es la infección de la anastomosis bronquial tras el trasplante pulmonar. Un patógeno pulmonar emergente es *Scedosporium apiospermum* (antes conocido como *Pseudallescheria boydii*), que causa infección en la mayoría de las poblaciones con TOS. La enfermedad pulmonar invasiva es una característica en aproximadamente el 50% de los casos.

Complicaciones no infecciosas

Entre las complicaciones no infecciosas asociadas a los pacientes receptores de un TOS figuran, por una parte, las relacionadas con el periodo perioperatorio, con características diferentes según el tipo de órgano trasplantado,

y, por otra, ciertas entidades que pueden ser comunes a todos ellos (Tabla 1).

TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE CÉLULAS MADRE (THCM)

El término THCM ha sustituido al empleado previamente “trasplante de médula ósea” por reflejar una gama más amplia de tipos de donantes de células madre que actualmente están disponibles: médula ósea, sangre de cordón fetal o factor de crecimiento estimulante de sangre periférica, entre otros. Cuando el trasplante procede del propio paciente se denomina autólogo, si es de un gemelo idéntico se llama singénico y si es de un individuo no relacionado o un hermano no idéntico es alogénico. Antes de la infusión de células madre se administran, típicamente, altas dosis de quimioterapia con o sin radiación corporal total para eliminar la médula ósea, maximizar la eliminación de células tumorales y en el caso de THCM alogénicos, inducir una inmunosupresión para prevenir el rechazo⁽³⁾. Las complicaciones pulmonares postrasplante, infecciosas o no, probablemente consecuencia de este régimen de acondicionamiento, ocurren en más de un 60% de los THCM⁽¹⁹⁾. Todas ellas tienden a presentarse dentro de periodos de tiempo bien definidos (Fig. 3). El tiempo e intensidad de las terapias citorreductoras, el patrón de reconstitución inmunológica que le sigue y el uso de estrategias profilácticas frente agentes infecciosos, influyen en la duración de dichos intervalos. Si bien las complicaciones infecciosas son más frecuentes en pacientes con THCM alogénico por el requerimiento de mayor inmunosupresión, los síndromes de daño pulmonar agudo de causa no infecciosa ocurren en trasplantes alogénicos y autólogos con frecuencia similares⁽³⁾.

Complicaciones pulmonares infecciosas

A pesar de las estrategias profilácticas y los avances en el diagnóstico y tratamiento, la neumonía sigue siendo la causa más importante de muerte tras el THCM. Los factores que aumentan la vulnerabilidad del receptor a la neumonía incluyen la neutropenia pro-

TABLA 1. Complicaciones no infecciosas del trasplante de órgano sólido (TOS)

1) Complicaciones perioperatorias

Trasplante hepático	<ul style="list-style-type: none"> - Soporte ventilatorio prolongado - Síndrome de distrés respiratorio agudo - Derrame pleural (trasudado-derecho o bilateral) - Disfunción diafragmática derecha - Calcificaciones pulmonares metastásicas - Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar
Trasplante pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> - Edema pulmonar transitorio de reperfusión - Síndrome de distrés respiratorio agudo: "Fracaso primario del injerto" - Dehiscencia de la anastomosis bronquial-neumotórax - Estenosis de la anastomosis bronquial - Hiperinsuflación aguda del pulmón nativo - Disfunción diafragmática por daño del nervio frénico - Rechazo agudo del injerto
Trasplante cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> - Atelectasias - Edema pulmonar - Derrame pleural - Mediastinitis - Disfunción diafragmática por daño del nervio frénico
Trasplante renal	<ul style="list-style-type: none"> - Calcificaciones pulmonares metastásicas - Edema pulmonar - Eventos tromboembólicos

2) Trastornos neoplásicos

- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (virus Epstein-Barr)
- Carcinoma broncogénico
- Carcinoma hepatocelular

3) Enfermedad pulmonar inducida por agentes inmunosupresores

- Neumonitis intersticial secundaria a rapamicina (Sirolimus)

Modificado de (3).

longada antes del trasplante, la afectación de la inmunidad humoral y celular asociada con la terapia inmunosupresora y la enfermedad injerto-contra-huésped⁽³⁾.

Neumonía bacteriana

Puede ocurrir en cualquier momento tras el THCM pero es particularmente prevalente

durante el periodo preinjerto, de profunda neutropenia. Los patógenos gram-negativos, especialmente *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, predominan en los 100 primeros días postrasplante, mientras que los gram-positivos como *S. pneumoniae* causan la mayoría de las infecciones tardías⁽²⁰⁾. Comúnmente se anuncia por fiebre, aunque los síntomas y signos respira-

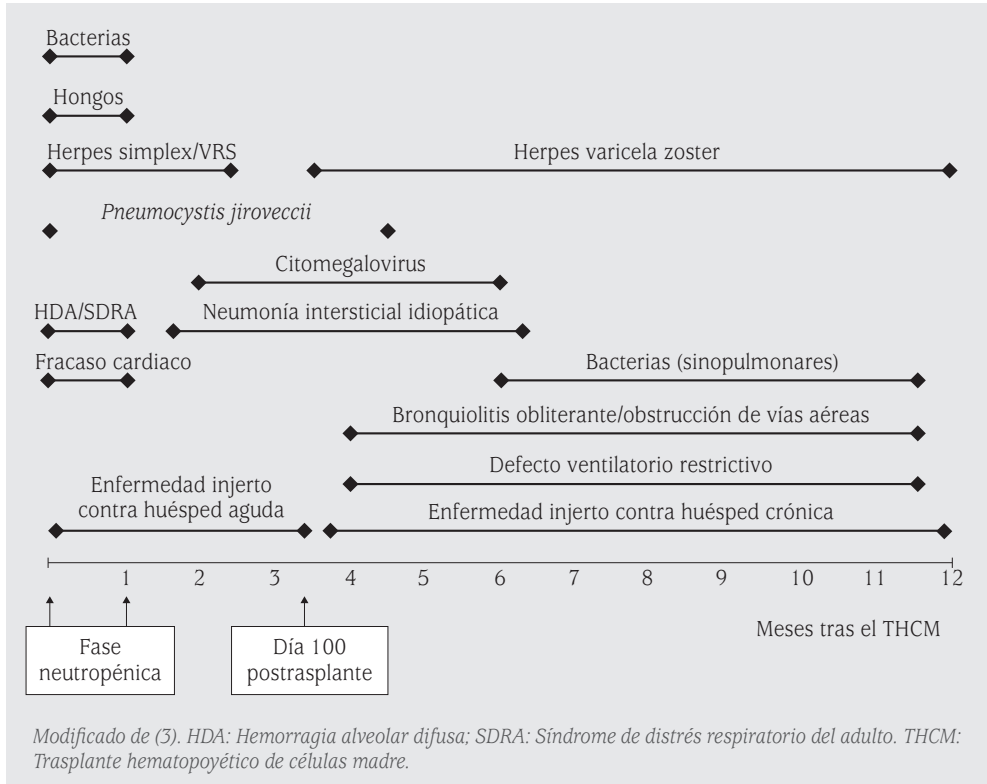


FIGURA 3. Cronología de las complicaciones pulmonares que ocurren tras el trasplante hematopoyético de células madre (THCM).

torios pueden estar ausentes en el paciente neutropénico. Las anomalías radiológicas también pueden ser sutiles o estar ausentes.

Tuberculosis

En áreas no endémicas, la tuberculosis es infrecuente tras el THCM. Los factores de riesgo para desarrollar esta infección incluyen el THCM alogénico, la radiación corporal total y la enfermedad crónica injerto-contra-huésped. El tiempo de inicio de la infección es variable y la mayoría de los pacientes presentan afectación pulmonar caracterizada por fiebre, tos e infiltrados radiológicos⁽³⁾. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas son infrecuentes.

Citomegalovirus (CMV)

En este contexto, la infección por CMV difiere de la producida en los TOS. Concretamen-

te, los receptores de THCM alogénicos tienen un elevado riesgo de desarrollarla debido a la reconstitución retrasada de la sensibilidad de las células T citotóxicas y la necesidad de tratamiento inmunosupresor para prevenir la enfermedad de injerto-contra-huésped. Sin profilaxis antiviral, la incidencia en estos casos es de un 20-35%, comparado con el 1-6% tras el THCM autólogo^(3,5,21). La mayoría de los episodios de enfermedad por CMV se deben a la reactivación del virus latente en receptores CMV+. Los pacientes CMV- que reciben THCM de un donante CMV+ tienen menor riesgo de enfermedad que los receptores CMV+, lo que contrasta con los TOS^(3,5). En la era preprofilaxis, el inicio de la neumonía por CMV ocurría casi invariablemente entre el trasplante y el día 100. El uso de profilaxis ha reducido la incidencia de esta complicación, pero también

ha modificado el inicio de la enfermedad a un periodo más tardío. La presentación clínica de la neumonía por CMV no es distintiva; son típicos la tos no productiva, fiebre e hipoxemia, con rápida progresión a un fracaso respiratorio en algunos casos. Los hallazgos radiológicos son similares a los descritos en los TOS.

Otros virus respiratorios

El VRS, influenza A y B y parainfluenza, suponen la mayoría de las infecciones respiratorias virales que no son por CMV y, de forma colectiva, se aíslan de aproximadamente un tercio de los THCM ingresados con enfermedad respiratoria aguda. El VRS es el más frecuente. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente un cuadro de afectación de vías aéreas superiores y la progresión a neumonía ocurre de forma más frecuente en asociación con VRS y parainfluenza. La neumonía por herpes simple típicamente surge tras la aspiración o diseminación contigua desde la orofaringe infectada, mientras que la neumonía por herpes zoster ocurre en el contexto de la diseminación de la infección y la viremia⁽³⁾.

Infecciones fúngicas invasivas

La aspergilosis invasiva supone una de las complicaciones más devastadoras de los THCM, que afecta fundamentalmente aunque no de forma exclusiva, a los THCM alogénicos y representa la principal causa de muerte por infección en este grupo^(3,22). En contraste con las infecciones bacterianas, CMV y *P. jirovecii*, para los que las estrategias profilácticas han disminuido su incidencia, la de la aspergilosis invasiva parece estar aumentando entre receptores alogénicos y actualmente se aproxima al 10-15 %^(3,23). Tanto los receptores alogénicos como autólogos tienen mayor riesgo durante el periodo preinjerto, cuando la neutropenia es el factor de riesgo subyacente, sin embargo, los alogénicos experimentan un segundo periodo de vulnerabilidad coincidiendo con el desarrollo de enfermedad crónica de injerto-contrahuésped⁽²³⁾. En la mayoría de los casos, la infección está confinada a los pulmones,

aunque con cierta frecuencia existe afectación sinusal y del SNC. Los síntomas de presentación más comunes son la tos y la disnea; el dolor torácico pleurítico y la hemoptisis son importantes aunque no específicos y reflejan la tendencia del microorganismo a invadir vasos sanguíneos y causar infarto pulmonar. La fiebre puede estar ausente en dos tercios de los pacientes⁽³⁾. Los hallazgos radiológicos iniciales incluyen nódulos únicos o múltiples, cavidades y consolidaciones segmentarias o subsegmentarias. En los últimos estadios de la infección, un secuestro de tejido necrótico pulmonar puede separarse del parénquima circundante, resultando en el signo del halo, más frecuente en los pacientes neutropénicos⁽³⁾. Establecer un diagnóstico definitivo de aspergilosis pulmonar invasiva supone gran dificultad y más del 30 % de los casos no son reconocidos antemortem.

Otros hongos, incluyendo *Rhizopus*, *Acremonium*, *Mucor* y *Penicillium* son una causa infrecuente de infección fúngica invasiva tras el THCM^(5,22).

***Pneumocystis jirovecii* (PJ)**

La neumonía por PJ en el THCM tiene un inicio y una progresión más fulminante que en pacientes con TOS. En ausencia de profilaxis, complica el curso clínico de hasta el 16 % de los THCM alogénicos, pero entre los pacientes que reciben profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, el riesgo de infección se reduce hasta un nivel insignificante. Sin embargo, dicho fármaco es pobremente tolerado por estos pacientes, principalmente por la supresión medular asociada y las reacciones adversas, lo que requiere la interrupción del fármaco que se produce en más de un 60 % de los pacientes⁽⁵⁾. La media de inicio de la neumonía por PJ es de 60 días tras el trasplante. Los síntomas y signos clínicos no son diferentes de otras causas de neumonía difusa. Las anomalías radiológicas no difieren de los TOS. A pesar de un tratamiento efectivo, la mortalidad es superior al 90 % en las infecciones que ocurren en los 6 meses iniciales y del 40 % en infecciones más tardías⁽³⁾.

TABLA 2. Complicaciones no infecciosas del THCM

- Síndrome de neumonía idiopática
- Hemorragia alveolar difusa
- Síndrome de toxicidad pulmonar diferida
- Bronquiolitis obliterante-obstrucción crónica al flujo aéreo
- Enfermedad pulmonar venooclusiva
- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante
- Fracaso respiratorio

Modificado de (5).

Complicaciones no infecciosas

Si bien la incidencia de las complicaciones pulmonares infecciosas ha disminuido por la profilaxis, las no infecciosas han emergido como causa principal de morbimortalidad tras el THCM⁽³⁾ (Tabla 2).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración inicial del paciente inmunosuprimido con fiebre e infiltrados pulmonares debe incluir la evaluación de la gravedad de la enfermedad y su extensión mediante los datos de la historia clínica, exploración física, hemograma, bioquímica, gasometría arterial, sedimento y cultivo de orina, hemocultivos, y cultivo y tinción de Gram del esputo, así como pruebas de imagen. Hay que conocer la naturaleza del proceso que conlleva a la inmunosupresión y el momento en que se presenta la complicación. El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye causas infecciosas y no infecciosas. A veces la desaparición de la fiebre tras el antibiótico es la única evidencia que sugiere una infección. Además, hay que tener en cuenta que es posible la coexistencia de procesos tanto infecciosos como no infecciosos, así como infecciones polimicrobianas.

Dado que el diagnóstico precoz y el inicio rápido de tratamiento influyen en la supervivencia, es necesario ser agresivos para cono-

cer la etiología e iniciar lo antes posible una terapia específica⁽⁶⁾. Si bien los datos obtenidos de las exploraciones comentadas más arriba son útiles para una primera aproximación diagnóstica, en muchas ocasiones es necesario obtener una muestra histológica para llegar al diagnóstico definitivo. Para ello disponemos de diferentes técnicas.

Técnicas no invasivas

Esputo

La recogida de estas muestras debe ser rutinaria para realizar tinción de Gram y cultivo. El esputo inducido es más útil para el estudio citológico y el diagnóstico de Micobacterias y *P. jirovecii*.

Lavado nasofaríngeo

Es útil en el diagnóstico de infecciones por influenza, parainfluenza, adenovirus y VRS. Actualmente se emplean anticuerpos monoclonales que aumentan su rentabilidad diagnóstica.

Técnicas de imagen

La existencia de pequeñas alteraciones en la radiografía de tórax obliga a comparar con radiografías previas y a realizar exploraciones más sensibles, como la TAC torácica, que puede mostrar anomalías a pesar de que la radiografía sea normal y detecta de forma precoz infiltrados en los pacientes neutropénicos con fiebre. Además define la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y orienta en la toma de muestras cuando se realizan técnicas invasivas.

El tiempo de aparición del infiltrado, sus características y la evolución de la imagen radiológica también orientan al diagnóstico⁽²⁴⁾. Los tipos de infiltrados más frecuentemente encontrados son: a) infiltrado alveolar con broncograma aéreo por ocupación del espacio aéreo por material denso. Si el inicio es brusco, suele ser causado por una infección bacteriana, mientras que si la progresión es lenta, puede deberse a una infección fúngica o una tuberculosis; b) infiltrado intersticial o peribroncovascular, que es más típico de in-

TABLA 3. Diagnóstico diferencial radiológico (infección/no infección)

Patrón de TAC	Infección	No infección
Reticular	Raro	Agua, reacción a drogas
Nódulos		
– Centrolobulillares	Común	Hipersensibilidad, bronquiolitis
– <i>Tree-in-bud</i>	Común	Aspiración gástrica
– <i>Random</i> (al azar)	Infrecuente	Metástasis
Consolidación lobar		
– Vidrio deslustrado	Común	Agua, sangre, drogas
Consolidación		
– Segmentaria	Común	Atelectasias
– No segmentaria	Común	Infartos

fecciones por CMV y *P. jirovecii*. En los receptores de trasplante pulmonar podría indicar la existencia de rechazo del injerto; y c) lesiones nodulares con bordes bien definidos, cavitadas o no, cuya causa más frecuente son hongos y *Nocardia*. Cuando existe cavitación también hay que descartar *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Otras alteraciones frecuentes son derrame pleural, atelectasia y adenopatías (Tabla 3).

Determinaciones séricas

Las serologías pueden no ser muy útiles en la valoración inicial del paciente inmunosuprimido, pues en ocasiones no tienen anticuerpos específicos. Suele incluir detección de antígenos (pp65 para CMV y detección sérica de un antígeno polisacárido de la pared del *Aspergillus fumigatus*) y PCR. La detección de la carga viral de CMV es de gran utilidad para la terapia anticipada⁽³⁾. En el caso de infección por CMV o *Aspergillus* la detección de estos antígenos en el pulmón de pacientes inmunosuprimidos con cuadro clínico-radiológico compatible podría ser la base para iniciar terapia específica, aunque el diagnóstico de certeza sea histológico. La detección sérica del antígeno galactomanano es muy útil en el diagnóstico de las infecciones fúngicas, sobre todo en el caso de enfermedad diseminada y

también se emplea para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Técnicas invasivas

La selección del procedimiento más adecuado depende de la naturaleza y localización de la lesión pulmonar.

Broncoscopia

Debe realizarse de forma precoz y tiene una alta rentabilidad diagnóstica que facilita la instauración precoz de tratamiento específico. Permite la exploración del árbol bronquial y la recogida de muestras⁽²⁵⁾. Es la técnica de elección cuando la TAC torácica muestra infiltrados centrales difusos. Entre los procedimientos que nos permite llevar a cabo figuran:

1. **Lavado bronquioalveolar (LBA):** es de gran utilidad en el diagnóstico de *P. jirovecii*, CMV, infecciones fúngicas y micobacterias. Además es útil para el diagnóstico de complicaciones pulmonares no infecciosas⁽²⁶⁾.
2. **Punción transbronquial:** su rentabilidad es mayor si se realiza guiada por TAC en aquellos casos en los que se demuestre un infiltrado pulmonar localizado o nodular.
3. **Biopsia transbronquial:** permite distinguir entre colonización o infección en casos de infecciones virales o fúngicas, así como

descartar otros procesos subyacentes en el mismo paciente (daño pulmonar por drogas o rechazo del injerto) También está indicada si hay mala evolución clínica y ausencia de respuesta al tratamiento.

Biopsia pulmonar

Se realiza cuando con las exploraciones anteriores no se ha llegado a un diagnóstico o no pueden realizarse.

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

Ya hemos comentado previamente la necesidad, en muchas ocasiones, de iniciar tratamiento empírico sin disponer de un diagnóstico etiológico. La reducción del tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados es eficaz hasta que la infección aguda es controlada, aunque aumenta el riesgo de rechazo⁽⁶⁾. En aquellos pacientes en los que exista insuficiencia respiratoria progresiva, se debe valorar precozmente el inicio de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ya que disminuye de la necesidad de ventilación mecánica, que en estos pacientes se asocia con un peor pronóstico de la complicación pulmonar⁽²⁷⁾. Una vez se disponga del germen causal se debe iniciar lo antes posible el tratamiento específico:

- a) **Neumonía bacteriana:** se iniciará tratamiento antibiótico específico en base al antibiograma. La infección por neumococo o gérmenes atípicos tiene muy buena respuesta al tratamiento con las nuevas fluoroquinolonas. En caso de infección por gérmenes gram-positivos el tratamiento de elección podría ser con vancomicina o linezolid (éste con menor toxicidad renal). Si la infección está causada por *P. aeruginosa*, habrá que emplear β -lactámicos con acción anti-*Pseudomonas*.
- b) **Aspergilosis:** disponemos de tres clases de fármacos: polienos, azoles y equinocandina. La anfotericina B se consideraba el tratamiento de elección pero en la actualidad se utiliza la anfotericina liposomal por ser menos nefrotóxica. Los azoles tienen buena biodisponibilidad oral y

baja toxicidad, por lo que el voriconazol es un fármaco también muy empleado y actualmente de elección, aunque precisa control estrecho de los niveles de ciclosporina y tacrolimus⁽²⁸⁾. La caspofungina es también muy eficaz en aquellos pacientes con mala respuesta o tolerancia a los fármacos anteriores. La duración de la terapia depende de la localización de la infección, la enfermedad de base del paciente y la respuesta al tratamiento. En aquellos casos con fracaso del tratamiento puede iniciarse terapia combinada con varios antifúngicos. Además del tratamiento farmacológico, la cirugía puede ser una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con lesión pulmonar única, hemoptisis recurrente o si existe sobreinfección bacteriana⁽²⁹⁾.

- c) **Citomegalovirus:** se emplea ganciclovir durante 2-3 semanas ajustado a función renal. Se podría valorar el empleo adicional de gammaglobulina hiperinmune frente a CMV en casos de enfermedad grave⁽³⁾. Posteriormente se continúa con valganciclovir oral durante tres meses para disminuir el riesgo de recaída. Se debe realizar de forma periódica una antigenemia para valorar la respuesta al tratamiento. Si no existe buena respuesta hay que sospechar la existencia de resistencia al ganciclovir y valorar tratamiento con foscarnet.
- d) **Otros virus respiratorios:** la principal estrategia es la prevención mediante vacunación tanto a los pacientes como a los contactos estrechos. El empleo de amantadina o rimantadina durante las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas disminuye la duración y gravedad de los mismos⁽³⁾.
- e) ***Pneumocistis jirovecii*:** el tratamiento de elección es trimetopim-sulfametoxazol⁽³⁹⁾. También puede utilizarse pentamidina. El empleo de corticoides debe realizarse a dosis elevadas y descenso rápido en dos semanas.
- f) **Tuberculosis:** se recomiendan los mismos fármacos que en la población general.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

Entre las medidas generales se encuentran: promover el lavado de manos, no consumir alimentos crudos que no hayan sido correctamente lavados ni alimentos no pasteurizados, evitar el contacto con personas que presenten infección respiratoria y los ambientes cerrados o en obras⁽⁶⁾.

La profilaxis farmacológica incluye: vacunación, profilaxis antimicrobiana y terapia preventiva. En los pacientes en periodo pretrasplante hay que administrar la vacuna tétanos-difteria, la vacuna antigripal y la anti-neumocócica⁽⁶⁾. También se realizará la prueba de Mantoux; si es positiva y no hay datos de infección tuberculosa activa, se realizará quimioprofilaxis con isoniacida.

1. **Profilaxis antibacteriana:** se realiza en aquellos pacientes sometidos a trasplante en el periodo perioperatorio. La elección del antibiótico variará en función de las colonizaciones previas de cada paciente, de los cultivos de las muestras obtenidas durante la intervención y del tipo de trasplante realizado.
2. **Profilaxis antifúngica:** debe ser individualizada según cada paciente y tipo de trasplante⁽³¹⁾.
3. **Profilaxis antiCMV:** se realiza en aquellos pacientes con elevado riesgo de infección por CMV⁽³²⁾. Para ello se administra ganciclovir i.v. durante tres semanas y posteriormente se continúa la profilaxis con valganciclovir v.o. En los receptores de trasplante pulmonar D + /R-, la administración conjunta de globulina hiperinmune antiCMV puede disminuir el desarrollo de enfermedad⁽³³⁾.
4. **Profilaxis anti-*Pneumocystis*:** se realiza con TMP-SMX (80/160 cada 12 horas, tres veces a la semana) y puede prolongarse hasta el primer año⁽³⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajas Naranjo O, Aspa Marco J, Usetti Gil P, García-Gallo C. Infecciones respiratorias en el paciente inmunosuprimido. En: de Miguel Díez

J, Álvarez-Sala Walter R, eds. Manual de Neumología Clínica. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2009. p. 213-31.

2. Organización Nacional de Trasplantes. En: <http://www.ont.es>.
3. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 22-48.
4. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998; 338: 1741-51.
5. Stewart S. Pulmonary infections in transplantation pathology. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 1219-31.
6. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007; 357: 2601-14.
7. Weill D, Dey GC, Hicks RA, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 555-8.
8. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. Clin Infect Dis. 1998; 27: 324-31.
9. Lenner R, Padilla ML, Teirstein AS, Gass A, Schieler GJ. Pulmonary complications in cardiac transplant recipients. Chest. 2001; 120: 508-13.
10. Torres A, Ewig S, Insausti J, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. Chest. 2000; 117: 494-502.
11. Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. Nocardia infection in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 354-9.
12. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis. 1998; 27: 1266-77.
13. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. Kidney Int. 2001; 60: 1148-53.
14. Sánchez JL, Kruger RM, Paranjothi S, et al. Relationship of cytomegalovirus viral load in blood to pneumonitis in lung transplant recipients. Transplantation. 2001; 72: 733-5.
15. Palmer SM, Jr., Henshaw NG, Howell DN, Miller SE, Davis RD, Tapson VF. Community respi-

- ratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest*. 1998; 113: 944-50.
16. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 240-6.
 17. Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 258-66.
 18. Mehrad B, Paciocco G, Martínez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP, 3rd. Spectrum of Aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest*. 2001; 119: 169-75.
 19. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*. 1996; 109: 1066-77.
 20. Lossos IS, Breuer R, Or R, et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. A five-year prospective study. *Transplantation*. 1995; 60: 672-8.
 21. Konoplev S, Champlin RE, Giralt S, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27: 877-81.
 22. Shaukat A, Bakri F, Young P, et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Mycopathologia*. 2005; 159: 181-8.
 23. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002; 100: 4358-66.
 24. Donowitz GR, Harman C, Pope T, Stewart FM. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 701-4.
 25. Rano A, Agusti C, Jiménez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001; 56: 379-87.
 26. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax*. 2001; 56: 115-20.
 27. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001; 344: 481-7.
 28. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327-60.
 29. Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Letscher-Bru V, Canuet M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004; 25: 191-202.
 30. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1853-60.
 31. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 408-15.
 32. Zamora MR. Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 841-9.
 33. Valantine HA, Luikart H, Doyle R, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation*. 2001; 72: 1647-52.
 34. Castro M. Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1998; 13: 296-303.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

Javier de Miguel Díez, María Teresa Ramírez Prieto, Gema Sánchez Muñoz

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias constituyen la primera causa infecciosa de mortalidad en todo el mundo. Representan un problema de primera magnitud, tanto por su elevada incidencia como por el alto consumo de recursos y la gran morbilidad y mortalidad que provocan. A pesar de los avances en la antibioticoterapia y las medidas de soporte vital, la mortalidad asociada a las infecciones respiratorias no se ha modificado de una manera significativa en los últimos años⁽¹⁻⁴⁾.

Debido a todo lo anterior, es importante desarrollar estrategias para prevenir el desarrollo de este tipo de infecciones. Entre ellas se encuentran la administración de vacunas cuya eficacia ha sido probada, como la vacunación antigripal y la vacunación antineumocócica, particularmente en los grupos de riesgo.

VACUNACIÓN ANTIGRIPAL

La gripe es una infección respiratoria aguda causada por el virus Influenza, el cuál posee tres serotipos diferentes: A, B y C. Los serotipos B y C están asociados solo a enfermedades humanas, en cambio, el serotipo A produce enfermedad en humanos, equinos, porcinos, focas y aves tanto domésticas como silvestres. El virus Influenza está presente principalmente en los meses fríos. Tiene una elevada capacidad de transmisión de una persona a otra por contacto directo, por vía aérea (gotitas de *Pflügge*) o al tocar objetos contaminados por el virus. Se presenta generalmente en invierno y de forma epidémica, con predominio en los meses de noviembre a marzo. Supone un importante problema de salud debido a la morbilidad y mortalidad que puede provocar y a los costes económicos que genera. Se estima

que anualmente presentan un cuadro gripal el 20% de los niños y el 5% de los adultos del mundo. Las posibilidades terapéuticas sobre el virus de la gripe una vez establecida la infección son escasas, por ello, las medidas preventivas en esta infección resultan fundamentales y se basan en dos estrategias combinables: vacunación y administración profiláctica de fármacos antivirales.

Los virus gripales de tipo A se clasifican en subtipos en función de las diferentes combinaciones de dos proteínas de su superficie que permiten su definición antigénica: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). El tipo A está relacionado con epidemias y pandemias recientes. El tipo B se asocia a epidemias regionales y los casos de gripe C son mucho menos frecuentes que los de gripe A o B, por esta razón, en las vacunas solo se incluyen virus de los serotipos A y B.

El virus de la gripe presenta una elevada capacidad de sufrir mutaciones en sus antígenos de superficie. La facilidad para producir epidemias deriva de esta capacidad de sufrir variaciones en las proteínas H y N. Dependiendo de la magnitud de las mutaciones, los anticuerpos pueden no reconocer la hemaglutinina o neuraminidasa, siendo esta deriva antigénica lo que obliga a cambiar la vacuna todos los años. A pesar de ello, estas pequeñas modificaciones no llegan a ser suficientes para que cambie el tipo de antígeno de superficie (por ejemplo, no pasará de H2 a H3), sino que será algo diferente, dando lugar a brotes epidémicos cuya magnitud dependerá de la concordancia con la composición de la vacuna. Otras veces, se produce una mutación mayor en el material genético del virus, y aparece un

nuevo tipo de hemaglutinina o de neuraminidasa. Este cambio genético es el responsable de las pandemias. Las principales pandemias gripales generalmente reúnen tres condiciones:

- Aparición de un virus gripal tipo A “nuevo”, es decir, con un tipo de hemaglutinina o neuraminidasa diferente al presente en las cepas circulantes hasta ese momento.
- Gran capacidad de transmisión de la nueva cepa de una persona a otra y de producir enfermedad clínica.
- Ausencia de protección o inmunización para un alto porcentaje de la población a nivel mundial.

Los primeros intentos para elaborar vacunas frente a la gripe se remontan a los años posteriores a la gran epidemia de 1918, momento en el que aún se postulaba la idea de que la gripe era causada por una bacteria. Desde la década de los 70 se emplean vacunas trivalentes con cepas de tipo A y B. Actualmente existen vacunas antigripales con una alta efectividad y seguridad para controlar la gripe pero, debido a esta alta capacidad de los virus gripales de variar año tras año la vacuna, debe reformularse cada nueva temporada para inducir inmunidad frente a las cepas del virus previsiblemente circulantes durante ese periodo. La composición de estas vacunas para cada temporada la anuncia la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero y octubre para los hemisferios norte y sur, respectivamente^(5,6).

Los criterios exigidos en Europa, según el Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para la autorización de vacunas antigripales estacionales se muestran en la tabla 1⁽⁷⁾. La vacuna actualmente recomendada contiene antígenos tanto del virus de la gripe B como de la A. Se trata de una vacuna de virus inactivados que se administra por vía intramuscular, de forma anual y al comienzo de la temporada de infección gripal.

Desde hace décadas, la OMS instauró un programa internacional de vigilancia epidemiológica de la gripe. La finalidad es identificar los virus gripales circulantes y evaluar la impor-

TABLA 1. Criterios del Comité para Productos Medicinales para Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la autorización de vacunas antigripales

Edad	18-60 años	> 60 años
Tasa de seroprotección ^a (%)	> 70	> 60
Tasa de seroconversión ^b (%)	> 40	> 70
Factor de seroconversión ^c	> 2,5	> 2

^aPorcentaje de sujetos vacunados con título $\geq 1:40$ (IH: inhibición de la hemaglutinación). ^bPorcentaje de sujetos vacunados con título cuatro veces superior. ^cIncremento de las GMT.

tancia de las nuevas variaciones detectadas. En base a estos datos, cada año establece la composición de la vacuna para la siguiente temporada. En España la vigilancia de la gripe se realiza a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Durante muchos años la OMS ha actualizado dos veces al año sus recomendaciones sobre la composición de las vacunas para que cubran los tres tipos más representativos de virus en circulación (dos subtipos de virus de la gripe tipo A y uno de virus de la gripe tipo B). A partir de la estación gripal de 2013-14, en el hemisferio norte se recomienda una vacuna tetravalente a la que se añade un segundo virus gripal B. Con esta actuación se pretende proporcionar una protección más amplia frente a los virus de la gripe tipo B⁽⁸⁾.

Indicaciones

El objetivo actual de la vacunación frente a la gripe es proteger a las personas con mayor riesgo de presentar enfermedad grave. La vacunación se recomienda fundamentalmente a aquellos con alto riesgo de sufrir complicaciones derivadas de padecer la enfermedad y, como es lógico, a las personas en contacto con estos grupos de alto riesgo. Así, los conjuntos de población en los que se recomienda la vacunación antigripal (Tabla 2),

TABLA 2. Vacunación antigripal. Población diana

Grupos con riesgo elevado de presentar complicaciones

- Edad ≥ 65 años
- Niños > 6 meses y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excepto hipertensión arterial) o pulmonares, enfermedades metabólicas, obesidad mórbida, insuficiencia renal; hemoglobinopatías y anemias; asplenia; enfermedad hepática crónica; enfermedades neuromusculares graves, inmunosupresión, (incluida VIH); implante coclear o en espera del mismo; trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva
- Pacientes que presenten enfermedades crónicas y vivan en instituciones cerradas
- Niños de 6 meses a 18 años de edad que reciben tratamiento con ácido acetil-salicílico de forma prolongada, para evitar el síndrome de Reye
- Embarazadas

Personas que pueden transmitir la enfermedad a las de alto riesgo

- Trabajadores de los centros sanitarios
- Personas que trabajan en geriátricos o en centros de atención a enfermos crónicos
- Personas que den cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos
- Personas que conviven con otras que pertenecen a los grupos de alto riesgo

Otros grupos en los que se recomienda la vacunación

- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales
- Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves, con sospecha o confirmación de infección por virus de la gripe aviar altamente patógeno. Esta recomendación deberá actualizarse en función de las evidencias epidemiológicas sobre el patrón de presentación y difusión de la infección por virus de gripe aviar

según las recomendaciones aprobadas por la Comisión Nacional de Salud Pública, son las siguientes⁽⁹⁾:

- Grupos con riesgo elevado de presentar complicaciones derivadas de la gripe:
 - Personas de edad mayor o igual a 65 años. Especialmente aquellas que conviven en instituciones cerradas.
 - Niños mayores de 6 meses y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares (excluyendo la hipertensión arterial aislada) o pulmonares, incluyendo la displasia broncopulmonar, la fibrosis quística y el asma, entre otras.
 - Niños mayores de 6 meses y adultos con: enfermedades metabólicas (incluyendo la diabetes mellitus); obesidad mórbida (índice de masa corporal superior o igual a 40 en adultos, superior o igual a 35 en

- adolescentes o superior a tres desviaciones estándar en la infancia); insuficiencia renal; hemoglobinopatías y anemias; asplenia; enfermedad hepática crónica; enfermedades neuromusculares graves, inmunosupresión, (incluida la originada por la infección VIH o por fármacos en los receptores de tranplantes); implante coclear o en espera del mismo; trastornos y enfermedades que conllevan disfunción cognitiva, (síndrome de Down, demencias y otras).
- Pacientes mayores de 6 meses que presenten enfermedades crónicas y residan en instituciones cerradas.
- Niños de 6 meses a 18 años de edad que reciben tratamiento con ácido acetil-salicílico de forma prolongada, para evitar la aparición del síndrome de Reye.

- Embarazadas en cualquier época de la gestación. La recomendación de vacunar a las embarazadas se debe fundamentalmente al aumento del riesgo de complicaciones tras la infección, sobre todo si esta acontece en etapas avanzadas del embarazo⁽¹⁰⁾.
- Personas que pueden transmitir la enfermedad a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:
 - Trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria; pública y privada. El objetivo es evitar la transmisión del virus a los pacientes⁽¹¹⁾, evitar el absentismo laboral y ejercer un rol “ejemplificador” para el resto de la población.
 - Personas que trabajan en centros geriátricos o en centros de atención a enfermos crónicos.
 - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos.
 - Personas que conviven, incluidos niños, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo.
- Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:
 - Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, como las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, los bomberos, los servicios de protección civil, las personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias; los trabajadores de instituciones penitenciarias, etc.
 - Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves, con sospecha o confirmación de infección por virus de gripe aviar altamente patogénico.

Eficacia y seguridad

Las estrategias de vacunación en España y Europa han tenido como objetivo mitigar el impacto de la pandemia, enfocando la vacunación a las personas con riesgo elevado de enfermedad grave, protegiendo y asegurando la capacidad de respuesta a la pandemia y pro-

tegiendo las infraestructuras críticas para el funcionamiento del país⁽¹²⁾.

En los adultos sanos la vacunación antigripal supone una protección razonable. En ancianos probablemente resulte menos efectiva para prevenir la aparición de la enfermedad, pero en cualquier caso servirá para atenuar la gravedad de la misma y la incidencia de complicaciones. La vacunación resulta más efectiva cuando existe buena correlación entre los virus presentes en la vacuna y los virus circulantes durante ese año. Cuando la coincidencia entre los virus circulantes y los vacunales es alta, la vacuna previene entre el 70 y el 90 % de la gripe en personas sanas menores de 65 años. En mayores de 65 años y enfermos crónicos es efectiva sobre todo en la prevención de las complicaciones.

La vacuna antigripal es, generalmente, bien tolerada. Los efectos secundarios graves son extremadamente raros, siendo el acontecimiento adverso más frecuente tras la administración de la vacuna la aparición de escozor y dolor en el punto de inyección. Otros efectos secundarios que también pueden observarse, como fiebre, malestar o mialgias, son más frecuentes en niños y vacunados por primera vez, comienzan a las pocas horas después de la vacunación y desaparecen en uno o dos días. Las reacciones neurológicas o de hipersensibilidad son excepcionales. Los sistemas de vigilancia de acontecimientos adversos son diferentes en cada país y, con ellos, se tiende a infraestimar el número de casos, sin embargo, resultan de gran utilidad para detectar efectos secundarios potenciales y constituyen sistemas de alerta que dan pie a investigar posibles efectos adversos relevantes.

Precauciones y contraindicaciones

La vacuna no debería administrarse en los siguientes casos:

- Ante un proceso infeccioso agudo con fiebre elevada, en cuyo caso se recomienda esperar a que el cuadro remita.
- Niños menores de seis años de edad.
- Reacción grave a dosis previas de vacuna antigripal.

- Personas con hipersensibilidad conocida a la proteína del huevo, ya que la vacuna se prepara en huevos embrionados de pollo.

Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, en especial, con la antineumocócica por la similitud de indicación en muchos casos. No obstante, debe aplicarse en diferentes lugares y con jeringas diferentes. También puede administrarse a la vez que el resto de vacunas del calendario, teniendo la precaución de no hacerlo dentro de los tres días siguientes a la aplicación de las mismas, con el fin de evitar dudas sobre la causa de posibles reacciones adversas que se presenten.

Profilaxis con antivirales

Los antivirales disponibles en la actualidad se pueden dividir en dos grupos, adamantanos e inhibidores de la neurominidasa. Los primeros actúan sobre la proteína M2 de los virus tipo A en las etapas iniciales del virus, por lo que son eficaces si se dan en los primeros dos días. En este grupo se encuentran la amantadina y la rimantadina. Tienen importantes efectos secundarios tales como nerviosismo, trastornos gatrointestinales, o insomnio. Además pueden desarrollar rápidamente resistencias y, en general, son muy poco utilizados. Los inhibidores de la neuraminidasa actúan en las etapas últimas del virus. En este grupo se encuentran oseltamivir y zanamivir. Hay que tener en cuenta que zanamivir puede producir broncoespasmo, por lo que no se recomienda su administración en casos de asma o EPOC.

En nuestro medio no se recomienda el empleo de adamantanos por la alta tasa de resistencias. La profilaxis con oseltamivir puede estar indicada en casos seleccionados de alto riesgo, ya que reduce la incidencia de gripe y la mortalidad a los quince días de ingreso. La pauta de tratamiento con oseltamivir con fines profilácticos es de 75 mg al día durante diez días, por la vía oral. No obstante, es importante tener en cuenta que, en ningún caso, el uso de estos fármacos debe ser un sustituto a la vacunación.

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

El neumococo es un patógeno casi exclusivo para los humanos. Es responsable de numerosas infecciones y procesos invasivos que tienen como diana a los menores de 5 años, a los mayores de 65 años, a los enfermos inmunodeprimidos y a los pacientes afectos de algunas enfermedades crónicas⁽¹³⁾.

El potencial patógeno del neumococo viene determinado por su capacidad para estimular la inflamación y la lisis de los tejidos, así como la potencia de fagocitosis del huésped. Todo ello está condicionado por su cápsula con alta capacidad antigénica. De hecho se han reconocido hasta 90 serotipos diferentes, con una distribución muy heterogénea, que pueden experimentar variaciones temporales en una misma área geográfica.

La enfermedad neumocócica invasiva constituye la forma más grave de esta patología. Entre los factores que influyen en su desarrollo se encuentran el área geográfica, los serotipos prevalentes, la estacionalidad, la edad de los sujetos, sus comorbilidades y el historial de vacunaciones previas⁽¹³⁾.

Las primeras vacunas antineumocócicas se desarrollaron a principios del siglo XX, pasando a un segundo plano tras el descubrimiento de la penicilina. Ante la elevada mortalidad de la enfermedad invasiva, a pesar del tratamiento antibiótico, se recuperó el interés por las mismas. En 1977, se autorizó en Estados Unidos una vacuna antineumocócica polisacárida 14-valente. Poco después, en 1983, se inició la comercialización de la polisacárida 23-valente (PnPS23). La primera vacuna de polisacáridos conjugados, la heptavalente, fue aprobada por la *Food and Drug Administration* en el año 2000 y al año siguiente por la EMEA, aunque solo para uso pediátrico⁽¹⁴⁾. En 2011, la EMEA aprobó el uso de la vacuna conjugada 13-valente (PnC13) en adultos de 50 años y desde 2013 en adultos de cualquier edad.

En España, la PnPS23 se comercializó de forma tardía y se empleó de forma muy restringida hasta finales del siglo XX. A partir del año 2000, se fue ampliando la vacunación en

adultos en distintas comunidades autónomas. En la actualidad esta vacuna se recomienda en adultos de cualquier edad con determinados factores de riesgo o patologías de base y a partir de los 65 de forma generalizada. La vacuna conjugada PnC13 fue aprobada en junio de 2010, inicialmente para lactantes y menores de 5 años y, posteriormente, para adultos de 50 o más años con determinadas patologías o condiciones de riesgo.

Epidemiología, carga de la enfermedad, mecanismo de transmisión, reservorio y mortalidad

Las infecciones neumocócicas representan un importante problema de salud en todo el mundo, constituyendo una causa fundamental de morbi-mortalidad por enfermedad infecciosa, que es potencialmente prevenible por vacunación. La incidencia es mayor en edades extremas de la vida, afectando sobre todo a niños pequeños y a adultos a partir de los 65 años de edad⁽¹⁵⁾. Según la estimación realizada por la OMS en 2002, cada año se producen alrededor de 1,6 millones de casos de infecciones neumocócicas mortales en el mundo, la mayoría en niños menores de 1 año y en personas de edad avanzada, con especial virulencia en los pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad.

La mayoría de los serotipos de neumococo se transportan en la nasofaringe de los portadores asintomáticos, desarrollándose la enfermedad en una pequeña proporción de los infectados. Por el contrario, algunos serotipos asociados con formas invasivas de la enfermedad no suelen aislarse en la nasofaringe.

La difusión del microorganismo está condicionada por el grado de hacinamiento, la estación del año y la presencia de otras infecciones del tracto respiratorio, que son más frecuentes durante el invierno y al comienzo de la primavera. Las tasas de portadores varían con la edad, los factores medioambientales y la presencia de infecciones de las vías respiratorias, de modo que el porcentaje de adultos sanos en los que puede ser aislado oscila entre el 5 y el 70 %.

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) representa la forma más grave de la enfermedad neumocócica y se define como la presencia del *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo u otro fluido normalmente estéril. La definición de la ENI no incluye la neumonía, salvo que se asocie a bacteriemia. La mayor tasa de ENI se produce en grupos extremos de la vida con una incidencia anual media en nuestro país de 49,79 casos/105 habitantes para menores de 2 años y de 20,75 casos/105 habitantes para mayores de 65 años⁽¹⁶⁾.

A pesar de su importancia, la información en España es limitada al no tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria. No obstante, el neumococo es el patógeno que se identifica con más frecuencia en nuestro país asociado a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), siendo responsable de más del 60 % de los casos en algunas series⁽¹⁷⁾. La letalidad de la neumonía neumocócica es de alrededor del 1 % en los adultos jóvenes y está próxima al 30 % en los ancianos. Además, comporta una importante carga para el sistema sanitario, pues hasta el 75 % de los casos requiere un ingreso hospitalario. En España, de acuerdo con datos nacionales recogidos a partir del Conjunto Mínimo de Básico de Datos (CMBD), la tasa anual de incidencia de NAC es de 6,27/10⁵ habitantes de al menos 50 años y de 10,29/10⁵ habitantes de al menos 65 años.

Además de la edad, se ha puesto en evidencia que ciertas enfermedades aumentan el riesgo de ENI. Entre ellas se encuentran (Tabla 3): los estados de inmunosupresión de cualquier origen, las alteraciones en las defensas locales (enfermedades renales, hepáticas, respiratorias o cardiovasculares), la diabetes, las fístulas de líquido cefalorraquídeo o los implantes cocleares⁽¹⁸⁾.

Se ha descrito un mayor número de infecciones bacterianas, NAC y NEI, en individuos fumadores en relación con la disminución de la aclaración de las secreciones, el aumento de la adherencia bacteriana y los cambios de la respuesta inmune, que están presentes en este grupo de población. De hecho, se ha observa-

TABLA 3. Odds ratio (OR) de incidencias por 10⁵ habitantes (TI) de padecer ENI por edad según la patología de base en Inglaterra y Gales. Tomado de Picazo y cols.⁽¹⁸⁾

	TI	OR no ajustado	(IC95%)	OR ajustado	(IC95%)
Sano	8,8	1		1	
Tumor sólido	300,4	32,2	7,8-132,2	22,9	11,9-44,3
Tumor hematológico	503,1	52,2	7,9-345,6	38,3	15,9-92,2
Enfermedad cardíaca crónica	93,7	10,4	3,6-30,6	6,4	3,7-10,9
Enfermedad respiratoria crónica	62,9	6,9	1,7-28,1	5,6	3,2-9,9
Diabetes mellitus	51,4	5,8	1,6-21,0	3,4	1,8-6,4
Infección por VIH/Sida	422,9	48,8	7,9-302,3	48,4	24,8-94,6
Abuso de alcohol	100,4	11,5	2,2-60,8	11,4	5,9-21,9

TABLA 4. Odds ratio (OR) por edad según el tipo de patología respiratoria. Tomado de Picazo y cols.⁽¹⁸⁾

	18-59 años		60-79 años		≥80 años	
	OR	(IC95%)	OR	(IC95%)	OR	(IC95%)
EPOC	10,3	5,8-18	6,3	5,1-7,8	4,0	3,0-4,8
Asma	4,9	3,0-7,8	1,9	1,3-2,9	1,5	0,9-2,7
Fibrosis pulmonar	6,5	1,1-39,1	11,6	3,9-34,4	4,4	1,5-12,6

do que el tabaquismo actúa como un factor de riesgo independiente para sufrir una NAC con shock séptico por neumococo⁽¹⁹⁾. Además, determinadas enfermedades, como la EPOC, el asma y la fibrosis pulmonar, parecen actuar como factores de riesgo de NAC y NEI en relación con la necesidad de empleo de esteroides, ingresos hospitalarios y visitas a Urgencias (Tabla 4)⁽¹⁸⁾.

Algunos estudios recogen el antecedente de neumonía neumocócica previa entre los pacientes con infección neumocócica, e incluso la OMS llegó a incluirla entre sus indicaciones de vacunación con PnPS23 en el año 1999, aunque en la actualidad no se considera. En España, en algunas zonas, como en Murcia y País Vasco, se ha incluido la prescripción de la

PnC13 en los casos con ENI previa confirmada. No es improbable que la asociación entre una neumonía previa y un episodio de ENI posterior actúe como factor de confusión. En cualquier caso, en el momento actual no existe una evidencia científica de suficiente peso para establecer esta indicación⁽¹⁸⁾.

Existen diversas comorbilidades que pueden asociarse a la NAC. En un estudio realizado en España de enero a junio de 2010, en el que se analizaron 1.002 hospitalizaciones por NAC, se observó que las principales comorbilidades asociadas a la NAC fueron la EPOC (37,4%), la insuficiencia cardíaca (21,3%), la diabetes mellitus (25,2%), el ictus (17,9%) y la demencia (16,6%). La mortalidad intrahospitalaria estimada fue del 7,8%. Además, en este estudio

se evidenció que las cepas de neumococo productoras de exacerbaciones graves eran más resistentes a los antibióticos en los pacientes mayores de 65 años con EPOC⁽¹⁷⁾.

En los años siguientes a la introducción de la vacunación infantil sistemática con formas conjugadas heptavalentes, disminuyó la circulación de serotipos vacunales y se obtuvieron efectos indirectos, como la disminución de las resistencias a los antibióticos y la reducción de la incidencia de la enfermedad en el adulto⁽¹⁵⁾. Sin embargo se produjo un reemplazamiento de los neumococos causantes de enfermedad, que hizo necesario ampliar los serotipos contenidos en las vacunas.

Vacunas antineumocócicas disponibles

Polisacárida 23-valente

Esta vacuna contiene polisacáridos capsulares purificados de 23 tipos de neumococos. No tiene adyuvantes y se administra por vía intramuscular o subcutánea. Como sucede con otras vacunas de polisacáridos, no genera memoria inmunitaria y la revacunación no ocasiona efecto *booster*. No se recomienda realizar revacunaciones sucesivas, ya que puede generar tolerancia y el título de anticuerpos puede disminuir. Esta vacuna no está indicada en menores de 2 años por ser muy poco inmunógena. Por otra parte, no reduce la tasa de portadores nasofaríngeos, lo que disminuye su capacidad de control sobre la transmisión del neumococo o un efecto indirecto por inmunidad de grupo. La eficacia y la efectividad de esta vacuna continúan siendo objeto de controversia, a pesar de los numerosos estudios que se han realizado en los últimos 30 años⁽²⁰⁾.

La pauta de vacunación, la conveniencia de la revacunación y el intervalo para la misma son algunas de las dudas que se plantean en la práctica clínica sobre el empleo de esta vacuna. La pauta de vacunación consiste en la administración de una única dosis. La revacunación está indicada únicamente en las personas con alto riesgo de NIE y en los casos con disminución rápida del título de anticuerpos, como son los pacientes asplénicos o inmuno-

comprometidos. Se recomienda una única revacunación para estos casos. Las indicaciones de esta vacuna quedan resumidas en la tabla 5.

Conjugada 13-valente

La PnC13 contiene polisacáridos capsulares de 13 tipos de neumococos conjugados con la proteína transportadora CRM197 y absorbidos en fosfato de aluminio, lo que hace que solo se pueda administrar por vía intramuscular. Esta vacuna induce memoria inmunitaria de forma que, tras la primovacunación, la administración de una dosis de recuerdo produce una elevada respuesta de anticuerpos, tanto si se utiliza la PnC13 como la PnPS23. Es efectiva frente a la ENI, pero también sobre otras formas no invasivas de la infección. Además, reduce el número de portadores en la nasofaringe, lo cual contribuye a reducir la diseminación de la enfermedad, influyendo sobre la inmunidad del grupo.

Esta vacuna ha demostrado una gran efectividad frente a los serotipos vacunales en la población pediátrica. Aunque los datos sobre la efectividad en adultos aún son limitados, su uso en los pacientes de riesgo más elevado se justifica por la respuesta inmune que induce, en comparación con la PnPS23.

Las indicaciones para esta vacuna quedan reflejadas con más detalle en la tabla 6. Aparte de las recomendaciones oficiales, existen otras efectuadas por diferentes sociedades científicas, aunque en muchos casos son coincidentes. Pueden encontrarse algunas situaciones clínicas no incluidas en las oficiales, lo que supone no una ausencia de indicación, sino de financiación en nuestro sistema sanitario. Entre estas cabe destacar las expuestas en el documento de consenso de las 16 sociedades médicas sobre la vacunación antineumocócica en adultos con patología de base⁽¹⁸⁾.

El grupo de trabajo de Tabaquismo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publicó en 2012 sus recomendaciones para la vacunación antineumocócica en sujetos fumadores. Dichas recomendaciones fueron aprobadas por el grupo de trabajo de Tabaquismo, de Respiratorio y de Actividades

TABLA 5. Indicaciones de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente en adultos. Tomado de Ciancontti Oliver LR y cols.⁽²⁰⁾

Inmunocompetentes

- A partir de los 60-65 años*
- Enfermedad cardiovascular crónica
- Enfermedad pulmonar crónica
- Diabetes mellitus
- Portadores de fistula de LCR
- Portadores de implante coclear
- Alcoholismo
- Hepatopatía crónica o cirrosis hepática
- Fumadores

Asplenia anatómica o funcional

- Anemia de células falciformes
- Asplenia adquirida o congénita, disfunción esplénica o esplenectomía

Inmunodeprimidos

- Inmunodeficiencias humores o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis
- Infección por VIH
- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico
- Leucemia
- Linfoma
- Enfermedad de Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Otras neoplasias
- Trasplante de órgano sólido
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Tratamientos con fármacos inmunosupresores (incluidos corticoides sistémicos a dosis altas y larga duración, quimioterapia y radioterapia)

*Según Comunidad Autónoma. LCR: líquido cefalorraquídeo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Preventivas y de Salud Pública (SEMERGEN), así como por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene y por el consenso sobre vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base⁽¹⁸⁾. Estas recomendaciones preconizan la vacunación antineumocócica PCV13 en una sola dosis en los siguientes sujetos⁽²¹⁾:

- Fumadores de cualquier edad sin comorbilidad y que tiene una tasa de consumo de al menos 15 o más paquetes-año.
- Fumadores, con independencia de su edad e intensidad y/o tasa de consumo, que padecen enfermedades respiratorias (EPOC, bronquiectasias, asma, neumonía, patología intersticial, etc.).
- Exfumadores que tienen una tasa de al menos 10 paquetes-año y que llevan menos de diez años sin fumar.

La pauta de vacunación con la vacuna conjugada 13-valente consiste en una única dosis. Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos constituyen una excepción, ya que en ellos se recomienda iniciar la primovacuna entre 3 y 6 meses después del trasplante con 3 dosis de PnC13 y 1 dosis de refuerzo de PnPS23, separadas al menos 6 meses y transcurridos al menos 12 meses desde el trasplante.

Pauta de vacunación secuencial con ambas vacunas

Antes de efectuar la vacunación con PnC13, debería valorarse si el paciente ha sido vacunado previamente con PnPS23. A los sujetos no vacunados se recomienda administrarles en primer lugar la PnC13, seguida de la PnPS23. En los vacunados previamente con la PnPS23, se aconseja un año mínimo antes de revacunar con la PnC13 (Tabla 7).

En conclusión, la elevada incidencia y mortalidad relacionada con la enfermedad neumocócica, así como la aparición de nuevas vacunas contra la misma, justifican el fortalecimiento y el desarrollo de nuevas estrategias de concienciación y prevención. En base a las publicaciones recientes al respecto, y especial-

TABLA 6. Indicaciones de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en adultos. Se incluyen comunidades autónomas que han publicado sus recomendaciones hasta el 15 de marzo de 2014. Tomado de Ciancontti Oliver LR y cols.⁽²⁰⁾

	Canarias	Cataluña	Extremadura	Galicia	La Rioja	Madrid	Murcia	Navarra	País Vasco	Valencia	Otras CC.AA.*
Personas de 50 o más años con los factores de riesgo indicados	Sí		Sí	Sí		Sí			Sí		Sí
Sin límite de edad en los adultos con los factores de riesgo indicados		Sí			Sí		Sí	Sí		Sí	
Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis		Sí			Sí		Sí		Sí	Sí	
Leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Insuficiencia renal crónica avanzada ^a				Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Insuficiencia renal crónica	Sí	Sí	Sí			Sí					Sí
Síndrome nefrótico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Infección por VIH	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Trasplante de órgano sólido	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor ^{b,c,d}	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Asplenia ^e		Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Receptores de concentrados de factores de la coagulación						Sí					
Fístulas de líquido cefalorraquídeo		Sí		Sí	Sí	Sí	Sí		Sí	Sí	
Portadores de implante coclear		Sí		Sí	Sí	Sí	Sí		Sí	Sí	
Hepatopatía crónica o cirrosis hepática						Sí	Sí				
Alcoholismo						Sí					
Antecedentes de ENI confirmada (PRC o cultivo)							Sí		Sí		

^aMadrid, Murcia y País Vasco incluyen explícitamente hemodiálisis. ^bCataluña y Valencia incluyen explícitamente neoplasias. ^cCataluña, Murcia y Valencia incluyen explícitamente los corticoides sistémicos a dosis altas y larga duración de la radioterapia. ^dValencia incluye de forma explícita antifactor de necrosis tumoral, metotrexato y otros agentes biológicos. ^eIncluye asplenia congénita o adquirida, drepanocitosis y esplenectomía. Murcia incluye disfunción esplénica por enfermedad celíaca. *Resolución de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia de 12 de julio de 2012 (vigencia: septiembre de 2012). ENI: enfermedad neumocócica invasiva; PRC: reacción en cadena de la polimerasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 7. Pautas de vacunación secuencial con ambas vacunas (PnPS23 y PnC13). Tomado de Ciancontti Oliver LR y cols.⁽²⁰⁾

Vacuna	Intervalo	Vacuna	Intervalo	Vacuna
1. No vacunados previamente con PnPS23				
PnC13	8 semanas	PnPS23	5 años	PnPS23**
2. Vacunados previamente con 1 dosis de PnPS23				
PnPS23	> 1-3 años*	PnC13	8 semanas	PnPS23**
3. Vacunados previamente con 2 dosis de PnPS23				
PnPS23	5 años	PnPS23**	> 1-3 años*	PnC13

**El intervalo mínimo actualmente aceptado entre la PnPS23 y la PnC13 es de 1 año, no obstante, un intervalo mayor favorece una mejor respuesta, por lo que se debe valorar el beneficio de adelantar la vacunación respecto a la posible menor respuesta. Se recomienda vacunar al año, al menos en situaciones de asplenia, tumores hematológicos malignos e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. **Es necesario que entre la administración de las 2 dosis de PnPS23 haya un intervalo mínimo de 2 años.*

mente al consenso sobre vacunación de 16 sociedades médicas⁽¹⁸⁾, debe considerarse la vacunación frente al neumococo en los grupos de riesgo, quienes deberían recibir preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará en primer lugar.

OTRAS MEDIDAS

Además de la vacunación antigripal y antineumocócica en las poblaciones de riesgo, existen otras medidas que pueden ayudar a prevenir las infecciones respiratorias. Entre ellas se encuentran el abandono del hábito tabáquico y del consumo excesivo de alcohol, así como el control de las enfermedades crónicas subyacentes⁽²²⁾. Además, es importante evitar los cambios bruscos de temperatura y la contaminación (tanto atmosférica como en los lugares cerrados), y también evitar el contacto con personas infectadas.

CONCLUSIONES

Las infecciones respiratorias constituyen un problema de gran importancia en la práctica clínica por su elevada frecuencia y morbimortalidad. Debido a ello, es importante promover medidas de prevención para evitar su desarrollo. Entre las más estudiadas y eficaces

se encuentra la vacunación antigripal anual, que está indicada en personas mayores de 65 años de edad, en pacientes con enfermedades crónicas o con inmunodepresión y en individuos que conviven o cuidan a estos enfermos. También la vacunación antineumocócica ha demostrado su eficacia, sobre todo la vacuna conjugada 13-valente, más eficaz que la polisacárida de 23 serotipos. Está indicada en los mismos supuestos que la vacunación antigripal y también en enfermos con hipoesplenismo o con antecedentes de neumonía. Otras medidas, como la abstinencia tabáquica, pueden ayudar a prevenir la aparición de infecciones respiratorias⁽²³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Miguel Díez J, Alós Cortés JJ, Álvarez Martínez CJ, Gallardo Carrasco J, Jareño Esteban J, Orden Martínez B, et al. Neumonía adquirida en la comunidad del adulto: diagnóstico, valoración y tratamiento. Rev Patol Respir. 2010; 13(Supl. 2): 105-24.
2. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Normativa SEPAR. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010; 46: 543-58.

3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(Suppl. 2): S27-72.
4. Sibila A. Presente y futuro de las infecciones respiratorias. Más allá del microorganismo. En: Plaza V, ed. *La neumología que viene (II)*. Barcelona: Marge Médica Books; 2014. p. 13-24.
5. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season (consultado el 18/1/15). Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/.
6. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season (consultado el 18/1/15). Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_south/en/.
7. EMEA. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>.
8. OMS. Gripe estacional (consultado el 18/1/15). Disponible en <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs211/es/>
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Enfermedades transmisibles. La Gripe (consultado el 18/1/15). Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm>
10. Jamieson D, Honein M, Rasmussen S, Williams J, Swerdlow D, Biggerstaff M, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 451-8.
11. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 50-7.
12. Bayas Rodríguez JM, Bayas Rodríguez JM, García-Basteiro AL, Mena Pinilla G. Problemática de la vacunación contra la gripe A en España. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(Supl. 2): 32-8.
13. Pilishvili T, Noggle B, Moore ME. Chapter 11: Pneumococcal disease. En: Roush SW, McIntyre L, Baldy LM, eds. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*. 5ª ed. Atlanta: GA; 2012. p. 1-11.
14. Atkinson W, Hambosky J, Stanton A, Wolfe C. Chapter 16: Pneumococcal disease. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 12ª ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012. p. 233-48.
15. Centres for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Comité on Immunization Practices. Update recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59: 1102-6.
16. Gutiérrez Rodríguez M, Varela González A, Ordobás Gavín M, Marín Martínez F, García Marín F, Ramos Blázquez B, et al. Invasive pneumococcal disease: association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011; 29: 5740-6.
17. Giannella M, Pinilla B, Capdevilla JA, Martínez Alarcón J, Muñoz P, López Álvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 786-94.
18. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26: 232-52.
19. García-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Linares J, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: Host- and pathogen-related factor and outcomes. *Thorax*. 2010; 65: 77-81.
20. Giacotteri Oliver LR, Hueratas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-12). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 149-55.
21. Jiménez-Ruiz C, Solano Reina S. Vacuna antineumocócica en fumadores. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2014; 1: 132-5.
22. Rodríguez de Castro F, Zalacain Jorge R, editores. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clarà P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, eds. *Neumología clínica*. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 279-88.
23. Álvarez Martínez CJ. Neumonías adquiridas en la comunidad. En: Álvarez-Sala Walther JL, García Río F, González Aragoneses F, Pérez Rodríguez E, Varela de Ugarte A, eds. *Manual de aparato respiratorio y cirugía torácica*. Madrid: Ergon; 2014. p. 79-92.

NUEVAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Sarai Quirós, Juan Carlos Ramos, Beatriz Díaz-Pollán, Manuela de Pablos

La resistencia a antibióticos es un problema a nivel mundial, y el uso de los mismos es el factor más importante que de forma aislada conduce a dicha resistencia, lo que complica el tratamiento antimicrobiano. Los antibióticos están entre los medicamentos más prescritos para el tracto respiratorio. Los patrones de resistencia a los antibióticos cambian con el tiempo, existiendo diferencias geográficas y regionales importantes, por lo que el conocimiento de los patrones de resistencia locales son esenciales para guiar la elección inicial del tratamiento empírico⁽¹⁾.

PATÓGENOS DE INFECCIÓN RESPIRATORIA COMUNITARIA

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae es un patógeno de gran morbimortalidad, causante de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), agudizaciones de pacientes con EPOC, bacteriemia o meningitis. Siguen siendo muy sensibles a vancomicina, linezolid o tigeciclina.

Resistencia a β -lactámicos

Los β -lactámicos son los antibióticos más ampliamente utilizados. Se unen a las PBP (proteínas que se unen –del inglés *Bind*– a las penicilinas), enzimas implicadas en la síntesis de peptidoglicanos de la pared bacteriana, impidiendo la formación de los mismos y destruyendo la pared. El mecanismo fundamental de resistencia a β -lactámicos en *S. pneumoniae* es una alteración de las PBP que impide su unión con el antibiótico y, por lo tanto, la acción de éste (Tabla 1). Este mecanismo afecta a todos los β -lactámicos (incluyendo β -lactámico/in-

hibidor como amoxicilina/clavulánico –A/C–) aumentando sus CMI (concentración mínima inhibitoria), pero no afecta a todos por igual, siendo en general las cefalosporinas de 3^a generación (C3G) las menos afectadas. En el estudio nacional SAUCE-4 de sensibilidades de patógenos respiratorios la resistencia a penicilina parenteral fue 0,2 %, a amoxicilina 5,2 %, a cefotaxima 0,2 %⁽²⁾. En el estudio de Farrell y cols.⁽³⁾ sobre 799 cepas de *S. pneumoniae* europeas había un 7,8 % de no susceptible a amoxicilina (3,4 % intermedias y 4,4 % resistentes), 5,9 % a penicilina parenteral (5,8 % intermedias y 0,1 % resistentes). Estas cepas intermedias en muestras respiratorias pueden tratarse con altas dosis de β -lactámico. Todavía son poco frecuentes las cepas con CMI a penicilina ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ (resistentes).

Resistencias a macrólidos

Esta resistencia es muy prevalente en España (en el estudio SAUCE-4 hubo un 21 % de resistencias⁽²⁾, en nuestra institución en 2014 un 32,4 % en muestras respiratorias –datos no publicados–), por lo que no se recomienda tratamiento empírico con macrólidos en monoterapia para NAC. Hay 2 principales mecanismos de resistencia a macrólidos:

- Alteración de la diana donde actúa el macrólido por metilación ribosomal codificado en gen *ermB*. Este mecanismo produce un alto nivel de resistencia con CMI > 64 $\mu\text{g/ml}$. Produce un fenotipo de resistencia llamado MLS_B (porque afecta a todos los macrólidos, lincosamidas como la clindamicina y streptogramina B) (Tabla 1). En España, éste es el mecanismo más frecuente.

TABLA 1. Principales mecanismos de resistencia en microorganismos productores de infecciones respiratorias comunitarias

Microorganismo	Antibiótico	Mecanismo de resistencia
<i>S. pneumoniae</i>	β-lactámicos	Alteración de las PBP
	Macrólidos	Metilación o alteración ribosomal (gen <i>ermB</i>) Bomba de eflujo (gen <i>mefA</i>)
	Fluoroquinolonas	Mutaciones en QDRD del gen <i>parC</i> y/o <i>parE</i> y/o <i>gyrA</i>
<i>H. influenzae</i>	β-lactámicos	Producción de β-lactamasa (TEM-1, ROB-1) Alteración de las PBP (BLNAR)
<i>M. catarrhalis</i>	β-lactámicos	Producción de β-lactamasa (BRO-1, BRO-2)
<i>M. pneumoniae</i>	Macrólidos	Mutaciones en dominio V del gen de 23S rRNA

Adaptado de (1). PBP: proteínas que se unen a las penicilinas; QDRD: región determinante de la resistencia a quinolonas; BLNAR: β-lactamasa negativa ampicilina resistente; rRNA: ácido ribonucleico ribosómico.

- b. Bomba de eflujo codificado en el gen *mefA* o *mefE*. Produce bajo nivel de resistencia (CMI entre 1-32 µg/ml dando lugar al fenotipo M de resistencia, y afecta solo a los macrólidos de 14 y 15 átomos de C (eritromicina, claritromicina, azitromicina), siendo sensibles a los de 16 átomos de C (josamicina) y clindamicina.

Resistencias a fluoroquinolonas (FQ)

Todavía es una resistencia poco frecuente (< 5%)⁽⁴⁾. En el estudio SAUCE-4 hubo un 2,4% de resistencias a levofloxacino⁽²⁾, y en nuestra institución un 3,1% en 2014 –datos no publicados–. Se deben fundamentalmente a mutaciones en los genes que codifican las enzimas topoisomerasa IV –genes *parC* y *parE*– y la ADN girasa –genes *gyrA* y *gyrB*) y, que actúan en la replicación bacteriana (Tabla 1). Hay una disminución de la afinidad por las quinolonas y, aunque la resistencia es cruzada para todas las quinolonas, no afecta con la misma intensidad a todas ellas. Los más altos niveles de resistencias se encuentran en cepas aisladas de esputo de pacientes con EPOC que han sido tratados con múltiples regímenes antimicrobianos⁽⁴⁾. No debe usarse ciprofloxacino para tratamiento de infecciones

por *S. pneumoniae* porque la actividad *borderline* sobre el mismo favorece la aparición de resistencias⁽⁴⁾.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae es un agente importante de las reagudizaciones de los pacientes con EPOC así como de neumonía, causadas generalmente por cepas no tipables (NT).

Resistencia a β-lactámicos

En *H. influenzae* hay primariamente 2 mecanismos de resistencia a estos compuestos:

- Producción de enzimas β-lactamasas (en nuestro medio generalmente tipo TEM-1; a veces ROB-1) que alteran el anillo β-lactámico e inactivan fundamentalmente penicilinas (amoxicilina, ampicilina, piperacilina) pero manteniendo la sensibilidad a las penicilinas con inhibidores (A/C o piperacilina/tazobactam –P/T–), cefalosporinas de 2ª generación (C2G), C3G y carbapenems (Tabla 1). Las tasas de resistencia varían geográficamente. En el estudio SAUCE-4 el porcentaje de β-lactamasa fue de 15,7%⁽⁵⁾.
- Alteraciones en las PBP (sobre todo en PBP-3, por mutaciones del gen *ftsI*) que provocan una disminución de la afinidad

de éstas por los β -lactámicos. Este fenotipo de resistencia es conocido como BLNAR (β -Lactamasa Negativa Ampicilina Resistente). Estas cepas deben considerarse resistentes a ampicilina, amoxicilina, piperacilina, penicilinas con inhibidores (A/C, P/T), cefaclor y cefuroxima⁽⁵⁾. En el estudio SAUCE-4⁽²⁾ solo un 0,7 % de las cepas tenían el fenotipo BLNAR pero estudiando el genotipo hasta un 4,9 % más tenían mutaciones del gen *ftsI* aunque consideradas sensibles *in vitro*. Las cepas resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (0,1 % en el SAUCE-4) suelen tener 3 o más mutaciones⁽⁶⁾. Los carbapenémicos se afectan menos por este mecanismo de resistencia aunque también se han descrito algunas cepas resistentes.

- c. Ambos mecanismos de resistencia pueden ser detectados en una misma cepa de *H. influenzae*, y a este fenotipo se denomina BLNACR (β -Lactamasa Negativa A/C Resistente) que en el estudio SAUCE-4 supuso solo un 0,3 % de las cepas.

Resistencia a macrólidos

H. influenzae es intrínsecamente resistente a macrólidos, asociado a un mecanismo de bomba de eflujo y aunque las CMI pueden ser bajas la correlación con resultados clínicos no es buena⁽⁷⁾. Según los puntos de corte de EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) casi todas las cepas se clasificarían en el grupo de intermedias.

Resistencia a FQ

La resistencia en *H. influenzae* es debida a mutaciones en los genes que codifican la ADN girasa y/o la topoisomerasa IV (Tabla 1). La prevalencia de resistencias es baja: en SAUCE-4 hubo un 0,1 % y 0,2 % de resistencias a levofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente; en un estudio español realizado con 7.267 cepas solo el 0,39 % fueron resistentes a ciprofloxacino⁽⁸⁾. Aunque las FQ se usan mucho en infecciones respiratorias, todavía el nivel de resistencias es bajo.

Moraxella catarrhalis

Moraxella catarrhalis es un patógeno sobre todo de exacerbaciones en los pacientes con EPOC o bronquiectasias (hasta un 10 % de las reagudizaciones en los pacientes EPOC), otitis media en niños, conjuntivitis y sinusitis. Más del 90 % de las cepas son resistentes a penicilinas (amoxicilina, ampicilina) por la producción de β -lactamasas (tipo BRO-1 y con menos frecuencia el tipo BRO-2 y BRO-3), pero son enzimas que se inhiben con ácido clavulánico (o sulbactam, tazobactam) por lo que prácticamente el 100 % de las cepas son sensibles a A/C. Presentan una alta sensibilidad a otras familias de antibióticos que habitualmente se utilizan como tratamientos empíricos en infecciones respiratorias comunitarias (cefuroxima, C3G, FQ, macrólidos, tetraciclinas)⁽⁹⁾. En el estudio de Farrell y cols.⁽³⁾, en el que se aplican dos criterios de interpretación de las sensibilidades –el del EUCAST y el del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de USA– no hubo ninguna resistencia a A/C, levofloxacino, ni tetraciclinas, presentando un 2,9 % de resistencias a cotrimoxazol, pero se observa una discrepancia en cefuroxima, ceftriaxona y eritromicina (mientras que para CLSI hay un 0 % de resistencias en los tres antibióticos, para EUCAST hay 24,4 % de resistencias a cefuroxima, un 0,5 % a ceftriaxona y un 2,9 % a eritromicina).

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae es un importante patógeno causante de traqueobronquitis y NAC, sobre todo en niños y adultos jóvenes. Este microorganismo tiene una resistencia innata a antibióticos β -lactámicos y glicopéptidos ya que carecen de pared celular, que es el lugar donde actúan estos antibióticos para ejercer su acción bactericida. El tratamiento de primera línea para esta bacteria es un macrólido, seguido de tetraciclinas y FQ (estos dos últimos de limitado uso en niños). En la última década se han descrito resistencias a macrólidos producidas fundamentalmente por mutaciones en el dominio V de 23S rRNA, que confieren alto

nivel de resistencia a macrólidos⁽¹⁰⁾ por alterar la síntesis de las proteínas de la bacteria. La incidencia de resistencias a macrólidos es muy variable dependiendo del área geográfica: hay una alta incidencia en Asia (50-90% en Japón, 63-97% en China, 8,7-62,9% en Corea) y menos en Norteamérica y Europa (10% en USA, 8,3% en Francia, 3,6% en Alemania). Infecciones causadas por *M. pneumoniae* resistentes a macrólidos se asocian a un periodo de fiebre y tos más prolongado⁽¹¹⁾. No se han descrito resistencias a tetraciclinas ni FQ.

PATÓGENOS DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

Staphylococcus aureus

Es un patógeno que produce infecciones comunitarias (SA-AC) y nosocomiales (SA-AH). El tratamiento de elección de infecciones con gravedad moderada o alta ha sido cloxacilina i.v.

Resistencia a meticilina (SARM)

Definida como CMI a oxacilina $> 2 \mu\text{g/ml}$. El mecanismo de resistencia más frecuente es la alteración de la PBP-2a con afinidad reducida para β -lactámicos, que confiere resistencia a los mismos a excepción de nuevas cefalosporinas, como ceftarolina o ceftobiprole. Esta proteína PBP2a está codificada por el gen *mecA*, ubicado en un elemento genético móvil conocido como casete cromosómico estafilocócico (SCCmec). Algunos tipos de SCCmec contienen, además, otros genes que codifican resistencia a múltiples antibióticos como quinolonas, macrólidos, cotrimoxazol. En nuestra área, el 30,1% de todos los SA aislados de muestras respiratorias en 2014 fueron SARM, lo que coincide con la prevalencia media nacional del 29%, según el estudio VIRA de 2006⁽¹²⁾. El tratamiento de elección para neumonías por SAMR es linezolid o vancomicina.

Sensibilidad reducida a vancomicina (VISA)

Definida por CLSI como CMI entre 4-8 $\mu\text{g/ml}$ (considerados como resistentes por EU-CAST). Se denomina resistencia homogénea

cuando todas las bacterias de una población de microorganismos expresan resistencia y resistencia heterogénea cuando solo una de cada 10^5 - 10^6 microorganismos la expresan (en este último caso en los SA se llama heteroVISA o hVISA). La probabilidad de que una cepa de SA sensible a vancomicina sea en realidad hVISA varía según el valor de la CMI: es más probable encontrar cepas hVISA cuando la CMI de vancomicina es de 2 $\mu\text{g/ml}$, siendo el riesgo de fracaso clínico mayor en estos casos. También, la persistencia de aislamiento de SA tras más de siete días de tratamiento apropiado, sugeriría sensibilidad reducida para vancomicina, incluso aunque el CMI inicial fuera sensible, recomendándose modificar el tratamiento. La prevalencia de VISA es todavía baja ($< 0,3\%$ del total de muestras con SA) y se aíslan generalmente después de tratamientos prolongados con glucopéptidos. Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones en los genes *vraR*, *graRS* y *walRK* y, principalmente, en el gen ribosomal *rpoB*, el fenotipo más frecuente. Condicionan un engrosamiento atípico de la pared celular que impide que la vancomicina se fije a su diana. Paradójicamente estos genes mejoran la sensibilidad a otros agentes antiestafilocócicos. El tratamiento no está protocolizado, pero se recomienda emplear al menos uno de los agentes a los que presenta sensibilidad *in vitro*. Algunos estudios sugieren sinergia en terapia combinada de vancomicina con β -lactámicos, pero todavía está siendo reevaluado. No deben emplearse quinolonas por la alta tasa de desarrollo de resistencias. Las cepas VISA pueden presentar también sensibilidad disminuida o resistencia a teicoplanina, por lo que se utiliza también para definir las el término GISA (glicopéptido intermedio *S. aureus*). Cepas GISA no son tratables con dosis altas de vancomicina o teicoplanina⁽¹³⁾.

Resistencia a vancomicina (SARV)

Definida por CLSI como CMI $\geq 16 \mu\text{g/ml}$. La alteración de la composición peptídica de la membrana celular bacteriana por mutacio-

nes en el gen *vanA*, impide a las moléculas de vancomicina fijarse a ella. Este gen procede de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y su transferencia está mediada por plásmidos⁽¹⁴⁾. Se han descrito muy pocos casos en el mundo y la mayoría proceden de muestras de piel y tejidos blandos, principalmente úlceras en pacientes diabéticos, en los que también se ha aislado ERV y con exposición previa a vancomicina⁽¹⁵⁾. Suelen ser sensibles a otros agentes como daptomicina, linezolid, telavancín, ceftarolina, minociclina o quinupristina-dalfopristina. El tratamiento es complejo y no está establecido. La combinación de vancomicina con otro agente no se recomienda. Los posibles regímenes son combinaciones de daptomicina con gentamicina, rifampicina, linezolid o cotrimoxazol.

Resistencia a linezolid

Su incidencia permanece relativamente baja, con un 0,05 % de resistencias, según una reciente revisión y casi siempre con exposición previa a linezolid⁽¹⁶⁾ aunque también hay descritos casos sin exposición⁽¹⁷⁾. En España, el 99,8 % de los aislados de SARM son sensibles a linezolid. Se han descrito tres mecanismos de resistencia: mutaciones G2576T (el más frecuente), las proteínas ribosomales L3 y/o L4 y la adquisición del gen *cfz*⁽¹⁶⁾. Se han postulado dos mecanismos de transmisión de las resistencias: entre pacientes recibiendo antibióticos de amplio espectro y transmisión horizontal por diseminación interclonal. El primer brote nosocomial fue descrito en una UCI española en 2008, donde todos los casos presentaban el gen *cfz* y eran sensibles a vancomicina⁽¹⁸⁾.

Acinetobacter baumannii

Es un microorganismo muy bien adaptado al ambiente hospitalario, intrínsecamente resistente a muchos antibióticos, pero también adquiere con facilidad genes de resistencia de otros organismos. Puede desarrollar mutaciones que ocasionan resistencia o, bajo presión antimicrobiana selectiva, determinadas subpoblaciones con resistencia preexistente

emergen y se hacen dominantes; todos estos procesos no son excluyentes y probablemente coexistan⁽¹⁹⁾, lo que justifica su difícil control y tratamiento. En 2009 en el informe MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*), un estudio mundial de vigilancia de resistencias⁽²⁰⁾ encontraron un 47,2 % de resistencias a meropenem, un 60,6 % a ceftazidima, 60,6 % a P/T, 66,9 % a ciprofloxacino y 33,9 % a tobramicina. Estas tasas de resistencia junto el incremento del 20 al 50 % de cepas multirresistentes (MR) (definida como resistencia a mínimo tres clases de antibióticos) de otros estudios, sobre todo en UCI⁽²¹⁾, son preocupantes ya que dejan pocas opciones terapéuticas. Un antibiótico que permanece sensible *in vitro* es colistina, pero las resistencias están aumentando, con una prevalencia entre un 2,7 % en Europa y un 4,8 % en EE.UU.^(19,22). También tigeciclina puede ser una opción útil para tratamiento de cepas MR aunque algunos autores recomiendan dosis más altas de las recomendadas habitualmente para cepas con CMI de 1-2 µg/ml⁽²³⁾.

Pseudomonas aeruginosa

Es una de las principales causas de neumonía nosocomial, siendo el patógeno gram-negativo MR más común en estos pacientes. Además, es la primera causa de neumonía asociada a ventilación mecánica y el patógeno más frecuente, tanto en fibrosis quística como en agudizaciones en EPOC graves⁽²⁴⁾. Está asociado a deterioro en la clase funcional y con el número y la frecuencia de las exacerbaciones. Tiene resistencia intrínseca a muchos antibióticos y adquiere resistencias con mucha facilidad. En nuestro área, las tasas de resistencia a los agentes antipseudomónicos fueron: P/T 36 %, meropenem 20 %, ceftazidima 15 %, ciprofloxacino 32 %, amikacina 27 % y colistina 2 %. Estos resultados se superponen a los obtenidos a nivel mundial, como en el estudio americano TRUST de vigilancia poblacional, donde la tasa de cepas MR aumentó del 7,2 al 9,9 %⁽²⁵⁾. Los múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos pueden coexistir en una

misma cepa y se basan en mutaciones o adquisición de factores exógenos de resistencia, que incluyen diferentes mecanismos como degradación enzimática, reducción en la permeabilidad de la membrana celular o la creación de flujos activos⁽²⁶⁾. Como en *A. baumannii*, la MR es el resultado de la combinación de diferentes mecanismos de resistencia, lo que supone un reto para el tratamiento y control de estas infecciones. Actualmente colistina sigue siendo activa contra la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa*, a veces como única opción de tratamiento. Para las cepas panresistentes (resistentes a todos los antibióticos) o sensibles solo a un antibiótico estaría justificada la terapia combinada⁽²³⁾ con los antibióticos con menor CMI y a dosis altas. La infusión prolongada es otra estrategia en estos casos, al igual que el uso de antibióticos inhalados como adyuvantes al tratamiento parenteral.

Stenotrophomonas maltophilia

Presenta resistencia inherente a la mayoría de los antibióticos pero también adquiere resistencias. Los mecanismos de resistencia específicos a los antibióticos son comunes a otros patógenos MR. El tratamiento de elección es cotrimoxazol, aunque en los últimos años se empiezan a constatar resistencias relacionadas con la adquisición de genes *sul* (1 y 2) y *dhfrA*⁽²⁷⁾. La tasa de resistencia a cotrimoxazol en un estudio sobre neumonías intrahospitalarias en Europa y EE.UU. publicado en 2014 fue 3,7% en Europa y 5,8 en EE.UU.⁽²²⁾. En nuestro hospital esta tasa fue del 9% en cepas aisladas entre 2009-2014. Tratamientos alternativos son levofloxacino, moxifloxacino, minociclina y tigeciclina.

INFECCIONES RESPIRATORIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE (EP-BLEE) Y PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS (EPC)

La aparición en los últimos años de nuevas resistencias bacterianas ha supuesto un reto importante para autoridades y profesionales de la sanidad en general y, sobre todo, un cambio

en los hábitos diarios de los profesionales sanitarios. La expansión de nuevos mecanismos de resistencias (β -lactamasas, carbapenemasas -CPM-, etc.) fundamentalmente en el mundo hospitalario, y la escasa expectativa de nuevos antibióticos a corto-medio plazo supone una seria amenaza para la sociedad en los años venideros.

Las β -lactamasas son el mecanismo de resistencia antibiótica más importante de las bacterias gramnegativas frente a los β -lactámicos. Muchas de estas enzimas se encuentran codificadas en los cromosomas bacterianos, pero también formando parte de elementos móviles de las bacterias como pueden ser los plásmidos o los transposones, lo que les confiere gran capacidad de transmisión, no solo entre bacterias de la misma especie^(28,29). La expansión de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y CPM surgieron desde distintos epicentros, expandiéndose rápidamente a diversas partes del mundo a través de estos mecanismos^(30,31).

Pero, ¿a qué llamamos BLEE? Se trata de un tipo de resistencia que aparece en bacterias gramnegativas, a través de enzimas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico, lo que les confiere la capacidad para causar resistencia a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefexitina) ni a carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem), pudiendo ser inhibidas por el ácido clavulánico. Es el mecanismo de resistencia más común e importante de las enterobacterias⁽³²⁾. Surgieron a raíz de mutaciones puntuales en los genes que codificaban las β -lactamasas clásicas TEM y SHV, generando a partir de ahí una serie de enzimas con actividad de espectro extendido frente a los β -lactámicos; la gran actividad hidrolítica de las enzimas CTX-M contra la cefotaxima fue reconocida posteriormente⁽²⁹⁾.

¿Y qué son las CPM? Las CPM son un variado grupo de enzimas capaces de hidrolizar los antibióticos del grupo de los carbapenémicos, confiriendo en muchas ocasiones resistencia a estos antimicrobianos. Se trataría de un me-

TABLA 2. Clasificación de Ambler de CPM

Clase molecular	Enzimas	Inhibición <i>in vitro</i>	Expresión de resistencia	Aztreonam	Microorganismos
A (Ser)	KPC Otras	CLAV (TAZ, SUL), BOR	Heterogénea	R	Enterobacterias (<i>K. pneumoniae</i>) <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>
B (MBL)	VIM IMP NDM Otras	EDTA (DPA, 2MP)	Heterogénea	R	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacterias BGNNF
D (Ser)	OXA (OXA-48)	CLAV +/-	Baja (sensible cefalosporinas de 3ª y 4ª gen)	S	<i>A. baumannii</i> Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>

Ser: serina. KPC: Klebsiella productora de carbapenemasa; CLAV: ácido clavulánico; TAZ: tazobactam; SUL: sulbactam; BOR: ácido borónico; R: resistente; MBL: metalo-β-lactamasa; VIM: Verona integron-encoded metallo-β-lactamase; IMP: imipenem; NMD: New Delhi metallo-β-lactamase; EDTA: ácido etilidiaminotetraacético; DPA: ácido dipicolínico; BGNNF: bacilos gramnegativos no fermentadores; S: sensible; OXA: carbapenemasa tipo oxacilinas.

canismo de resistencia adquirido por bacilos gramnegativos, sobre todo enterobacterias, a través de enzimas que se expresan desde elementos genéticos transmisibles y móviles⁽³²⁾. Las CPM se han agrupado según su estructura molecular (clasificación de Ambler) en diferentes clases (Tabla 2): a) clase A, representadas por las enzimas del tipo KPC; b) clase B o metalo-β-lactamasas (MBL), principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM; y c) clase D, entre las que se encontrarían las OXA, de las cuales la conocida como OXA-48 ha dado lugar a un importante brote epidémico en algunos de los grandes hospitales de la Comunidad de Madrid^(33,34).

El amplio uso de carbapenémicos en los últimos años, tanto en tratamientos empíricos como dirigidos, unido a la importante cohorte de pacientes colonizados y asintomáticos que existe, y la gran capacidad de transmisión de estas carbapenemasas en los pacientes de riesgo, si no se realizan unas adecuadas medidas preventivas, han sido factores decisivos en la expansión de las carbapenemasas.

Debido al movimiento de pacientes entre diferentes centros del sistema sanitario, la exis-

tencia de EPC en un hospital se convierte en un problema para otros centros institucionales de la misma región, por su potencial transmisión a otros pacientes.

En la Comunidad de Madrid (CAM), la aparición de EPC antes del año 2010 era infrecuente, detectándose epidemias localizadas producidas primeramente por CPM de clase B (VIM) y con posterioridad de clase A (KPC). En los tres últimos años se ha producido un aumento de la frecuencia de EPC, especialmente en algunos centros sanitarios. En diciembre de 2010 comenzaron a identificarse en la CAM infecciones producidas por enterobacterias, mayoritariamente *K. pneumoniae* resistente a antibióticos carbapenémicos en las que se detectó la presencia de la CPM tipo OXA-48. Hasta junio de 2013, se habían identificado casos de EPC OXA-48 en 11 hospitales, que se controlaron con las medidas habituales con excepción de un centro con un elevado número de infecciones a pesar de las medidas implementadas⁽³⁵⁾.

Las infecciones causadas por EPC pueden presentarse con diferentes cuadros clínicos, aunque los más frecuentes suelen ser las

TABLA 3. Factores de riesgo para infección por microorganismos productores de BLEE, a considerar por encima de 2⁽⁴⁰⁾

	Score	Score (38)
Uso reciente de quinolonas o lactámicos	2	3
Ingreso hospitalario previo (< 3 meses)	3	2
Contacto con centros relacionados con el cuidado de la salud	3	4
Catéter urinario reciente	2	-
Charlson >3	2	5
Edad ≥70 años	2	-
Inmunosupresión	-	2

infecciones respiratorias, urinarias y las bacteriemias, tanto primarias como asociadas a catéteres.

En cuanto a las infecciones respiratorias, es muy importante la distinción entre colonización de las vías respiratorias e infección por dichos microorganismos. No es infrecuente la colonización por microorganismos multirresistentes, sobre todo en aquellos pacientes que provienen de unidades de cuidados intensivos y han estado intubados, o han sido sometidos a una importante carga antibiótica. El recuento de colonias bacterianas en la muestra y la localización o profundidad de la misma en el árbol respiratorio nos ayudarán en la toma de decisiones, aunque será la situación clínica del paciente y la inexistencia de otra alternativa diagnóstica, en las que nos basemos a la hora de considerar iniciar tratamiento dirigido en estos pacientes.

Tratamiento de las infecciones respiratorias por EP-BLEE

El tratamiento de las infecciones por EP-BLEE de forma general, no de la infección respiratoria en particular, ha sido fruto de múltiples revisiones en los últimos años^(36,37). Existen diferentes factores de riesgos individuales identificados en distintos trabajos de investigación^(38,39), los cuales quedan resumidos en la nueva guía de diagnóstico y tratamiento de las infecciones invasivas

causadas por enterobacterias multirresistentes (Tabla 3). Asimismo, existen consideraciones epidemiológicas locales que deben tenerse en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento empírico con carbapenémicos, asociándose o no un aminoglucósido en función de la severidad de la infección (shock séptico)⁽⁴⁰⁾.

En cuanto al tratamiento dirigido, los carbapenémicos son el tratamiento de elección para las infecciones invasivas. El ertapenem se sugiere para los pacientes sin shock séptico y CMI ≤0,25 µg/ml para evitar la presión selectiva sobre *P. aeruginosa* planteadas por el resto de carbapenémicos (rango de dosis entre 1 g/24 h hasta 1 g/12 h en función de la severidad). Para infecciones comunitarias o nosocomiales con shock séptico asociado se recomienda el uso de imipenem o meropenem. La dosis de meropenem sería 1-2 g/8 h para infecciones no invasivas y 2 g/8 h en perfusión prolongada si la infección es severa⁽⁴⁰⁾.

Existen estudios en los que se ha observado sensibilidad *in vitro* de estos microorganismos a los inhibidores de β-lactamasas, aunque no hemos documentando experiencia basada en ensayos clínicos para la recomendación de su uso de forma generalizada para las infecciones respiratorias, salvo que se trate de pacientes en muy buena situación clínica^(41,42). En caso de utilización, la dosis recomendada para los pacientes con función renal normal sería: 2-0,2

g/8 h en 30 minutos de A/C y 4-0,5 g/6 h en 30 minutos o 4-0,5 g/8 h en infusión prolongada para P/T⁽⁴³⁾. De la misma forma, hay datos similares para el uso de C3G y cefalosporinas de 4ª generación aunque no hay experiencia para la recomendación en infecciones invasivas⁽⁴⁰⁾.

No existe evidencia de que tratamientos como cotrimoxazol, quinolonas, colistina, fosfomicina y aminoglucósido, si en el aislado identificado es susceptible, no pueda ser utilizado teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia de cada grupo antibiótico en el foco pulmonar.

Tratamiento de las infecciones respiratorias producidas por EPC

La terapia para este tipo de infecciones debe tener en cuenta la gravedad, el foco y los resultados microbiológicos obtenidos. De forma general, podemos decir que la combinación antibiótica ofrece ventajas sobre la monoterapia en cuanto a mortalidad de pacientes con infecciones graves o con alto inóculo bacteriano, siendo por tanto la norma para este tipo de infecciones^(36,37,44,45).

Debemos usar la monoterapia de forma seleccionada para infecciones poco graves, rápidamente controladas, y en aquellos aislamientos sensibles en el antibiograma, premisas poco habituales dentro de las infecciones respiratorias⁽⁴⁰⁾.

Por este motivo, es la combinación de dos o más antibióticos la recomendación más habitual para este tipo de microorganismos. En estos casos, se recomienda la utilización de un carbapenem siempre que la CMI sea ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$, sobre todo por el efecto sinérgico con los otros antibióticos. Esta recomendación ha sido establecida en base a estudios sobre pacientes con infecciones graves causadas por *K. pneumoniae* productoras de KPC^(36,45). El segundo antibiótico a elegir estaría también en base al foco infeccioso y al antibiograma según susceptibilidades: colistina, tigeciclina, aminoglucósidos y fosfomicina⁽⁴⁰⁾.

El carbapenémico de elección (teniendo en cuenta la CMI) es probablemente el merope-

nem a doble dosis (salvo ajuste renal) 2 g/8 h, recomendándose la perfusión prolongada en 2-3 horas por efecto de las curvas PK/PD⁽⁴⁶⁾. Sugerimos como segundo antibiótico a elegir, para el foco pulmonar, la colistina cuya dosis variará en función de la gravedad del sujeto. En pacientes críticamente enfermos se recomienda una dosis de carga de 9 MU y, posteriormente, dosis de mantenimiento de 4,5 MU/12 h, siempre que el aclaramiento sea superior a 50 ml/min; la dosis de mantenimiento debería ajustarse según el aclaramiento de creatinina⁽⁴⁷⁾. Para pacientes menos graves podría no utilizarse la dosis de carga, recomendándose directamente la dosis de mantenimiento de 4,5 MU/12 h o 3 MU/8 h de forma alternativa, manteniéndose el ajuste en función del aclaramiento de creatinina. El gran problema con el uso de colistina es la falta de monitorización en cuanto a sus niveles, lo que implica mayor riesgo de toxicidad. Los aminoglucósidos han sido utilizados en diferentes estudios dentro de las terapias combinadas para el tratamiento de este tipo de infecciones, siendo la amikacina el más documentado^(34,36,48). Debemos recordar los efectos adversos, tanto ototóxicos como nefrotóxicos, de este grupo de antibióticos, así como la necesidad de realizar niveles del fármaco en su uso prolongado, como es frecuente en este tipo de infecciones. No se recomienda su utilización en monoterapia para las infecciones respiratorias. En cuanto a la tigeciclina, tampoco debe ser utilizada en monoterapia y, dentro de las combinaciones, se aconseja cuando la CMI sea ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ ⁽⁴⁹⁾. Se recomienda una dosis más alta de la habitual, sobre todo en pacientes graves (dosis de carga de 150 mg seguida de 75 mg/12 h, o 200 mg de dosis de carga seguida de 100 mg/12 h)⁽⁵⁰⁾. Los efectos adversos deben ser monitorizados cuidadosamente. En pacientes con opciones limitadas, el uso de fosfomicina 8 g/8 h puede ser considerado como parte de un régimen de combinación que incluye al menos un agente más activo⁽⁴⁰⁾.

Cuando el resultado del antibiograma muestra una CMI > 8 $\mu\text{g/ml}$ existen dudas so-

bre la eficacia de la inclusión de un carbapenem en el régimen terapéutico combinado a utilizar, siendo este hecho más evidente si la CMI es $> 16 \mu\text{g/ml}$. En la medida de lo posible se recomienda incluir al menos dos medicamentos totalmente activos en el régimen de combinación de acuerdo con las pruebas de sensibilidad (colistina, aminoglucósidos, fosfomicina y tigeciclina)^(40,44,45).

Finalmente, debemos recordar que, ante una carbapenemasa tipo MBLS u OXA-48 (siempre y cuando no tenga asociado un mecanismo de resistencia tipo BLEE), puede utilizarse el aztreonam. Dada la escasa experiencia, se recomienda su utilización en combinación con otros antibióticos⁽⁴⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman C, Anderson R. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33: 232-43.
2. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 2953-9.
3. Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN, Sader HS. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe (2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 75: 86-8.
4. de la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, Pérez-Trallero E, Marimón JM, Fenoll A, et al. Changes in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-valent conjugate vaccination, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 905-11.
5. Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: 141-60.
6. Skaare D, Anthonisen I, Kahlmeter G, Matuschek E, Natas O, Steinbakk M, et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. *Euro Surveill*. 2014; 19: pii: 20986.
7. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20: 368-89.
8. Puig C, Tirado-Vélez JM, Calatayud L, Tubau F, Garmendia J, Ardanuy C, et al. Molecular Characterization of Fluoroquinolone Resistance in Nontypeable *Haemophilus influenzae* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 461-6.
9. Murphy TF, Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 124-31.
10. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010; 16: 78-86.
11. Spuesens EB, Meyer Sauter PM, Vink C, van Rossum AM. *Mycoplasma pneumoniae* infections--does treatment help? *J Infect*. 2014; 69 (Suppl 1): S42-6.
12. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gómez M, López F, Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2006; 24: 617-28.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>.
14. Rossi F, Díaz L, Wollam A, Panesso D, Zhou Y, Rincón S, et al. Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1524-31.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51: 565-7.
16. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 4-11.
17. Quiles-Melero I, García-Perea A, de Pablos M, Gómez-Gil R, Mingorance J. Resistance to linezolid in a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* clinical isolate without previous exposure to oxazolidinones. *Int J Med Microbiol*. 2012; 302: 145-7.
18. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cf* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 821-5.

19. Torres HA, Vázquez EG, Yague G, Gómez JG. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: clinical update and new highlights. *Rev Esp Quimioter*. 2010; 23: 12-9.
20. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 65: 414-26.
21. Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruiz de Alegría C, et al. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 202-10.
22. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43: 328-34.
23. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC, Gales AC. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8: 71-93.
24. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control*. 2003; 31: 481-98.
25. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Evangelista AT, Yee YC, Sahn DF. Stable antimicrobial susceptibility rates for clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the 2001-2003 tracking resistance in the United States today surveillance studies. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (Suppl 2): S89-98.
26. Hocquet D, Bertrand X, Kohler T, Talon D, Ple-siat P. Genetic and phenotypic variations of a resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemic clone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1887-94.
27. Ozkaya E. Investigation of integrons, *sul1*-2 and *dfr* genes in trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul*. 2014; 48: 201-12.
28. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25: 682-707.
29. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 250-9.
30. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 413-31.
31. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 785-96.
32. Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos, nº 38 de Procedimientos en Microbiología clínica de la SEIMC; 2011.
33. Pano-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 89-96.
34. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E72-9.
35. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias productoras de Carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. D. d. S. Pública. Consejería de Salud, Comunidad de Madrid; 2013. p. 1-91.
36. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 2322-8.
37. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 943-50.
38. Slekovec C, Bertrand, Leroy J, Faller JP, Talon D, Hocquet D. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing

- Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2218-9; author reply 2220.
39. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34: 385-92.
 40. Rodríguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 (article in press). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.11.009>
 41. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 2793-803.
 42. Doi A, Shimada T, Harada S, Iwata K, Kamiya T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis.* 2013; 17: e159-63.
 43. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual A, Rodríguez-Bano J. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 3402-4.
 44. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2305-9.
 45. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 654-63.
 46. Bulik CC, Christensen H, Li P, Sutherland CA, Nicolau DP, Kuti JL. Comparison of the activity of a human simulated, high-dose, prolonged infusion of meropenem against *Klebsiella pneumoniae* producing the KPC carbapenemase versus that against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 804-10.
 47. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1720-6.
 48. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H, et al. Outbreak of infections due to KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infect.* 2009; 58: 213-9.
 49. Ambrose PG, Meagher AK, Passarell JA, Van Wart SA, Cirincione BB, Bhavnani SM, et al. Application of patient population-derived pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to tigecycline breakpoint determination for staphylococci and streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 63: 155-9.
 50. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care.* 2014; 18: R90.

GENÉTICA E INFECCIONES RESPIRATORIAS

Felipe Rodríguez de Castro, Jorge Solé Violán, José Carlos Rodríguez Gallego

LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN LA HISTORIA

Durante más de 15.000 años, el período que va desde el Paleolítico Superior a la Revolución Industrial, la esperanza de vida del ser humano se mantuvo en torno a los 25 años. A finales del siglo XIX, apenas el 35% de la población europea alcanzaba los 40 años. En esa época, el 60% de los fallecimientos era consecuencia de una infección, una proporción que en siglos anteriores había sido aún mayor. Desde una perspectiva histórica, el aumento de la esperanza de vida que se observa en los países más desarrollados es un fenómeno nuevo y un factor decisivo en la explosión demográfica a la que asistimos en la actualidad. De hecho, la población mundial ha permanecido prácticamente estancada hasta épocas relativamente recientes. Así, en el primer milenio de nuestra era la población pasó de 231 millones de personas en el año 1 d.C. a 268 millones en el año 1000, y creció solo levemente, en torno al 0,05% anual, durante el siguiente milenio.

El incremento reciente en la esperanza de vida refleja, sobre todo, un progreso en el control de las enfermedades infecciosas basado, fundamentalmente, en tres factores: la aparición del concepto de higiene a mediados del siglo XIX, que contribuye a la prevención de la transmisión de las infecciones; el impulso de las vacunas, que tiene lugar a finales de ese siglo y que previene la aparición de la enfermedad en sujetos infectados; y el desarrollo de los fármacos antimicrobianos, que comienza a principios del siglo XX y que evita la muerte de los pacientes con la enfermedad clínica⁽¹⁾.

A pesar de los incuestionables avances en este terreno, los agentes infecciosos todavía

constituyen una causa frecuente de morbimortalidad. La OMS considera que las infecciones son la segunda causa de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares, y el motivo fundamental de “carga por enfermedad”, determinada por la suma de años de vida, salud y productividad laboral perdidos debido a una muerte prematura o como consecuencia de la enfermedad⁽²⁾. La neumonía, por ejemplo, es todavía la principal causa de muerte en niños por debajo de 5 años en el mundo, con más de dos millones de fallecimientos al año (más que el VIH/SIDA, sarampión y malaria juntos)⁽³⁾.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA INFECCIÓN

Es evidente que el incremento de la esperanza de vida media observado a lo largo del siglo pasado no traduce una repentina selección natural de genes codificantes de un sistema inmune de alta calidad en los países ricos. Si aceptamos que un paciente que fallece por una infección tiene unas defensas defectuosas frente a esa infección, también tenemos que admitir que esta “inmunodeficiencia” persiste en el ser humano desde tiempo inmemorial y que lo que se ha conseguido en el último siglo es simplemente enmascararla gracias al progreso médico. Hasta los avances recientes en el campo de la higiene, de las vacunas y de los antimicrobianos, no era raro que una cierta proporción de los hijos en una familia murieran por una enfermedad infecciosa, a pesar de la más que probable exposición de los supervivientes a los mismos microorganismos que mataron a sus hermanos.

La morbimortalidad de una infección viene determinada por el resultado de una compleja interacción entre elementos del microorga-

nismo (virulencia, carga bacteriana, serotipo, infecciones previas o acompañantes...), la intervención terapéutica (cobertura, posología, dosificación, precocidad, combinación, vía de administración...) y, muy especialmente, factores ligados al huésped (edad, comorbilidades, inmunodepresión...). No obstante, en la práctica clínica seguimos observando muertes por neumonía en sujetos sin factores de riesgo ni enfermedades subyacentes, a pesar de recibir un tratamiento antimicrobiano adecuado; también comprobamos que más de la mitad de los fallecimientos por neumonía neumocócica bacteriémica se producen en pacientes de menos de 65 años; y que la infección por una cepa idéntica de *Streptococcus pneumoniae* puede causar shock séptico, un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte en un determinado paciente, o una infección banal y autolimitada en otro. La tuberculosis también nos ofrece un ejemplo paradigmático en este sentido. Una proporción significativa (10-20%) de sujetos con exposición intensa y mantenida al bacilo tuberculoso no se infectará; alrededor del 5% de los sujetos infectados desarrollará una tuberculosis clínica en el transcurso de los dos años siguientes a la infección; la mayoría de los sujetos (90-95%) con infección tuberculosa latente nunca sufrirán una enfermedad tuberculosa y el resto (5-10%) desarrollarán una tuberculosis clínica a lo largo de su vida, habitualmente por reactivación de la infección original. En definitiva, lo que conocemos en la actualidad de la fisiopatología de las infecciones respiratorias explica muchas de las manifestaciones clínicas específicas que observamos en la práctica, pero no aclara suficientemente por qué solo algunos pacientes sufren este tipo de evolución, o ciertas manifestaciones y complicaciones.

La configuración genética de cada paciente puede justificar la reconocida variabilidad interindividual en la susceptibilidad y en la evolución de las infecciones en general y de la neumonía en particular. Actualmente son muchos los datos que sugieren que la susceptibilidad a las infecciones tiene un ele-

vado componente hereditario. Las primeras evidencias que apoyaron la hipótesis de que la variabilidad clínica y la inmunodeficiencia eran hereditarias proceden de observaciones de agregación familiar o étnica de infecciones, tanto raras como comunes, que seguían un patrón de herencia mendeliano (monogénico)⁽⁵⁾. Estudios epidemiológicos de niños adoptados también apoyan la tesis de la heredabilidad de la predisposición a sufrir infecciones. Sorensen y cols.⁽⁶⁾ publicaron un estudio sobre las causas de muerte prematura en 1.000 familias con niños adoptados a edad temprana. Estos investigadores comprobaron que, si los padres biológicos de estos niños habían fallecido por una infección antes de los 50 años de edad, su hijo tenía un riesgo relativo de morir por infección de 5,81; por el contrario, el fallecimiento de los padres adoptivos por una infección no confería un mayor riesgo al hijo adoptado de fallecer por esta causa. También observaron que un padre biológico fallecido por una neoplasia no implicaba para el hijo un mayor riesgo de morir por este motivo, mientras que si el padre adoptivo moría por cáncer, el hijo tenía un riesgo 5,16 veces mayor de morir también por una neoplasia. Por tanto, la susceptibilidad y la respuesta a la infección parecen tener una influencia genética sorprendentemente importante, mientras que el desarrollo de cáncer tiene una acentuada influencia ambiental.

Existen múltiples formas de predisposición genética a la infección en humanos. Según su patrón de herencia esta predisposición se puede clasificar en mendeliana y poligénica. Cada vez se describen más trastornos congénitos de la inmunidad innata, conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP) convencionales, que se asocian a múltiples infecciones; también encontramos enfermedades infecciosas comunes, cuya base genética implica, probablemente, la alteración de muchos genes⁽⁵⁾. En todo caso, esta distinción entre predisposición mendeliana en individuos con infecciones raras (un gen, infecciones múltiples), y predisposición compleja o poligénica

en poblaciones con infecciones habituales (una infección, múltiples genes), es cada vez menos nítida. Se reconocen con más frecuencia IDP no convencionales, más raras, que confieren una predisposición a infecciones singulares (un gen, una infección)⁽⁷⁾. También se ha descrito la resistencia mendeliana a patógenos virulentos (lo que implica susceptibilidad en el resto de la población). Finalmente, la denominada susceptibilidad poligénica, todavía por demostrar, puede reflejar fundamentalmente el impacto de un gen predominante (*major gene*).

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS CONVENCIONALES

La evidencia más clara de la predisposición genética al desarrollo de infecciones procede de las IDP convencionales, descritas por primera vez a finales de los años 40 y principios de los 50 del siglo pasado, tras el descubrimiento de los antimicrobianos⁽⁸⁾. Aunque la mayoría de los niños con infecciones se curaban con estos nuevos fármacos, pronto quedó claro que una minoría sufría múltiples infecciones recurrentes, un hallazgo que, obviamente, habría sido difícil de documentar antes de disponer de los antibióticos. Desde entonces se han descrito clínicamente más de 200 IDP convencionales y se ha dilucidado la base genética de más de 150 de ellas. Estas enfermedades son raras, –la mayoría con prevalencias inferiores a un caso por cada 50.000 nacimientos–, y tienen un patrón de herencia mendeliano recesivo que afecta directamente a los leucocitos y un fenotipo inmunológico identificable en el laboratorio. Los niños que sufren estas enfermedades se presentan clínicamente con infecciones graves, múltiples y recurrentes, debidas a microorganismos oportunistas o a patógenos más virulentos.

PREDISPOSICIÓN MENDELIANA A INFECCIONES ÚNICAS

Cada vez es más incuestionable que no todas las IDP predisponen a múltiples infecciones (fenotipos) en un mismo individuo. Hoy sabemos que un creciente número de trastornos genéticos confieren una predisposición mende-

liana a un único, o limitado, tipo de infección⁽⁴⁾. Estas IDP no convencionales pueden ser recesivas o dominantes y pueden afectar o no a células hematopoyéticas. Al contrario que las IDP convencionales, no suele detectarse en el laboratorio ninguna alteración inmunológica antes de que se identifique la alteración genética. Probablemente, el síndrome más meticulosamente descrito de este grupo de enfermedades es la susceptibilidad mendeliana a enfermedades producidas por micobacterias⁽⁹⁾, que se define como una vulnerabilidad selectiva a micobacterias poco virulentas, tales como la BCG y las micobacterias ambientales. Los pacientes con este síndrome también sufren salmonelosis no tifoideas extraintestinales. Desde su descripción se han identificado más de 17 defectos genéticos implicados en este síndrome, que afectan a nueve genes relacionados fisiológicamente con una inmunodeficiencia de IFN- γ ⁽¹⁰⁾. Algunos pacientes, especialmente aquellos con defectos en IFN- γ R1 e IL-12p40, no solo sufren infecciones por micobacterias poco virulentas, sino también por *Mycobacterium tuberculosis*, lo que suscita la idea de una predisposición mendeliana a sufrir enfermedades infecciosas comunes en sujetos, por otra parte, sanos.

La observación de una marcada predisposición a sufrir enfermedades neumocócicas invasivas ha llevado a la identificación de sujetos con deficiencia de una kinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK-4) y de MyD88^(11,12) (Fig. 1). Los pacientes con estas IDP presentan una alta susceptibilidad a la infección diseminada por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Raramente presentan infecciones por otras bacterias y nunca se han observado infecciones relevantes por hongos, virus o parásitos. El mecanismo concreto por el que estas IDP predisponen a la infección por bacterias capsuladas no se conoce con exactitud. Una característica clínicamente relevante es que los pacientes con deficiencia de IRAK-4 y de MyD88 presentan una respuesta inflamatoria (clínica y biológica) baja y retardada, incluso en el curso de infecciones diseminadas graves, por lo que a menudo el diagnóstico de

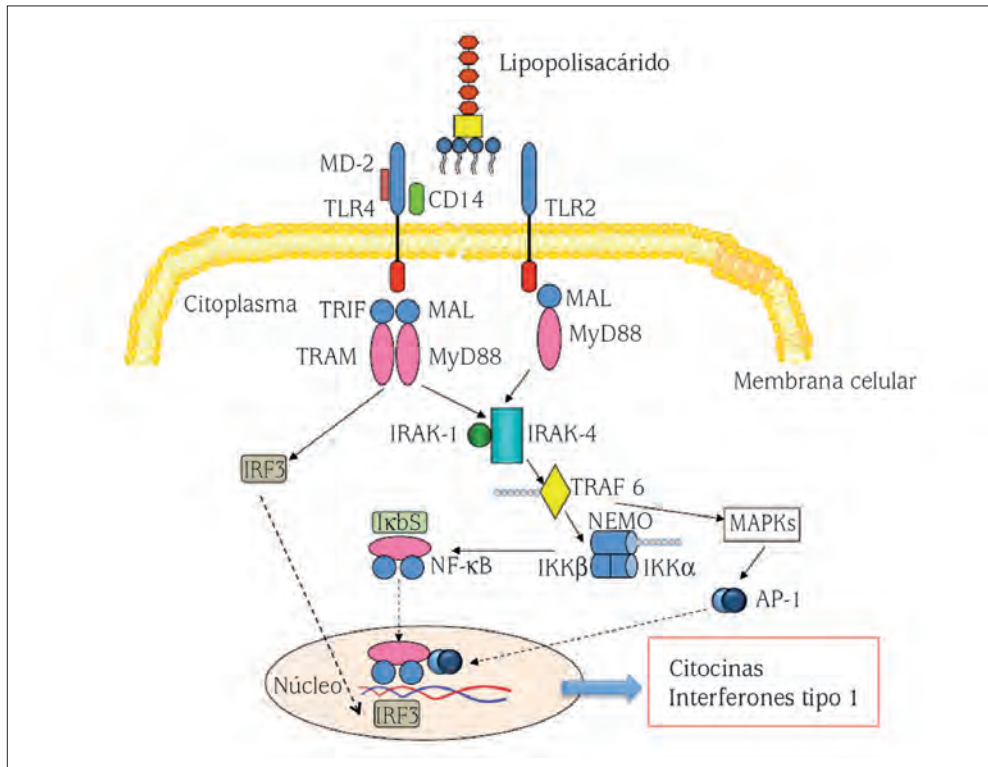


FIGURA 1. Vía clásica, dependiente de MyD88, de activación de TLR. Uno de los primeros eventos que ocurren tras la activación de los TLR y de los receptores de la subfamilia del IL-1R es el reclutamiento de proteínas adaptadoras que sirven de puente de unión entre los dominios intracitoplasmáticos de los TLR/IL-1R y las moléculas implicadas en la vía de activación. Todos los receptores de la superfamilia TLR/IL-1R, con excepción de TLR3, utilizan MyD88 como adaptador, al cual se unirán IRAK-1 e IRAK-4. La activación finaliza con la translocación de los factores de transcripción NF-κB y AP-1 al núcleo celular. Además, para la activación dependiente de MyD88 inducida por TLR2 (TLR2/TLR1 y TLR2/TLR6) y TLR4 es necesario otro adaptador, Mal (también llamado TIRAP). Mal actúa como puente de unión entre estos TLR y MyD88. La señalización por parte de los TLRs conduce a la producción de diversas citocinas inflamatorias como la interleucina (IL)-1β, IL-6, IL-12p35, IL-12p40 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, de interferones (IFN) tipo I, de numerosas quimiocinas, así como a la expresión de genes de factores de crecimiento o de genes involucrados en la actividad fagocítica y microbicida y en la maduración de las células dendríticas.

la infección se retrasa⁽¹⁵⁾. Lo curioso de estos dos ejemplos es que la situación clínica de los sujetos afectados mejora con la edad, lo que contrasta con lo que sucede en la mayoría de las IDP convencionales, cuya situación clínica empeora con el tiempo.

PREDISPOSICIÓN MULTIGÉNICA A LA INFECCIÓN

El concepto de gen principal (*major gene/locus*), en contraposición al efecto mendeliano,

hace referencia a una menor penetrancia (la frecuencia con que el genotipo provoca una enfermedad es altamente variable, lo que da lugar a un significativo solapamiento de distribuciones genotípicas y ausencia de correspondencia 1:1 entre genotipo y fenotipo) debido a una mayor influencia en el individuo tanto de otros genes como de factores ambientales. Este concepto fue acuñado por primera vez en el contexto de estudios de segregación complejos, que es un método estadístico basado en

un modelo de herencia en el que un fenotipo dado puede ser el resultado de los efectos conjuntos de un *locus* principal, un componente poligénico y de factores ambientales⁽⁵⁾. Desde los años 70, se han identificado varios genes principales en diversos fenotipos infecciosos, como la lepra, la malaria, leishmaniasis, esquistosomiasis y algunas infecciones víricas⁽¹⁴⁾. Más recientemente se ha identificado un gen principal, el gen *TOX* (que codifica un factor nuclear implicado en el desarrollo de linfocitos T CD4+, clave en la inmunidad frente a las micobacterias), que confiere una predisposición a la tuberculosis pulmonar precoz⁽¹⁵⁾.

Es habitual distinguir dos patrones de herencia multigénica –oligogénica y poligénica– según el número e impacto relativo de los genes que influyen en la enfermedad. La oligogenicidad supone que el fenotipo depende de un número reducido de genes principales y de otros factores genéticos con contribuciones menores. Por el contrario, la poligenicidad supone que los rasgos fenotípicos de un individuo están determinados por muchos genes que colaboran en diferentes *loci* para generar una susceptibilidad a los factores ambientales desencadenantes. En este caso no hay un factor genético único responsable de la enfermedad, sino que son numerosos genes, con efectos menos marcados o más sometidos a los efectos ambientales, los que determinan las manifestaciones de la misma. Cada gen ejerce un pequeño efecto aditivo y los efectos de todos los genes son acumulativos, es decir, ningún gen es dominante o recesivo sobre los demás. Cada factor de riesgo genético probablemente explica solo un componente del riesgo global, una manifestación específica o una fracción de la población total. En cualquier caso, a nivel poblacional puede emularse una verdadera herencia poligénica por la presencia de numerosos rasgos mendelianos o de genes principales, cada uno de los cuales afecta a un reducido número de sujetos o grupos específicos de individuos.

La identificación de una verdadera predisposición poligénica requiere analizar un gran

número de sujetos, tanto por el pequeño efecto esperado para cada gen, como por la naturaleza aditiva de estos efectos. En los últimos años se ha llevado a cabo un considerable esfuerzo en la identificación de los polimorfismos genéticos, principalmente polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), implicados en diferentes enfermedades. Los resultados obtenidos en la mayoría de los casos no han sido concluyentes, lo que se explica, entre otras razones, por el insuficiente tamaño muestral, la falta de homogeneidad del fenotipo clínico, las diferencias étnicas de la población estudiada, la elección inadecuada del grupo control y la ausencia de corrección para múltiples comparaciones. Además, el análisis individual de SNPs no tiene en cuenta otros polimorfismos en el mismo gen, o en genes vecinos, con los que podría encontrarse en desequilibrio de ligamiento (DL), y que tienden a heredarse ligados en un haplotipo^(16,17). Los nuevos estudios genómicos (GWAS, *genome-wide association studies*), capaces de analizar millones de SNPs en miles de individuos, tal vez puedan contribuir a descifrar la arquitectura multigénica de las enfermedades infecciosas más complejas.

GENES INVOLUCRADOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD Y GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA

La inmunidad innata, la primera línea de defensa frente a la infección, engloba los componentes del sistema inmune que presentan mecanismos para el reconocimiento de estructuras comunes, no específicas, presentes en muchos microorganismos. Las células de la inmunidad innata poseen una amplia variedad de receptores, codificados genéticamente, necesarios para el reconocimiento semiespecífico de los patógenos. Algunos de estos receptores tienen por finalidad el reconocimiento de microorganismos recubiertos de opsoninas. Entre estos receptores cabe destacar los receptores de la porción Fc de la inmunoglobulina (Ig) G (receptores Fcg, FcgR), los receptores de factores de complemento y los receptores de colectinas (proteínas surfactantes y lecti-

TABLA 1. Receptores de la inmunidad innata implicados en el reconocimiento de microorganismos

Receptores de opsoninas		
	Ligandos	Función
FcgR (I, IIa, IIIa, IIIb)	Inmunoglobulina G, PCR	Fagocitosis
CR (CR1, CR2, CR3)	C3b, C3bi, C4b...	Fagocitosis
Calreticulina/CD91	SP-A, SP-D, MBL	Fagocitosis
SR (SR-A, CD36, MARCO)	Múltiples ligandos	Fagocitosis
Receptores de reconocimiento de patógenos (PRR)		
	Ligandos (PAMP)	Función
TLR (TLR 1-10)	Lipopéptidos, peptidoglicanos, lipoarabinomanano, fosfolipomanano, glicosilfosfatidilinositol, ácido lipoteicoico, zymosan, ssRNA virus, dsRNA virus, lipopolisacáridos, mananos, flagelina, motivos CpG	Inflamación efectora
RIG-I (RIG-I, MDA5)	dsRNA cortos y largos, 5'trifosfato ssRNA	Antiviral (IFN-I)
NLR (NOD1, NOD2, NLRP3, NLRC4, AIM2)	Peptidoglicanos, toxina de ántrax, toxinas bacterianas, flagelina, dsDNA	Inflamación
CLR (Dectinas, DC-SIGN, MBL, MINCLE- FcgR)	Mananos, beta-1,3-glucanos, oligosacáridos repetidos, factor de acordonamiento micobacteriano	Inflamación, fagocitosis

FcgR: receptores de inmunoglobulina G; CR: receptores de complemento; SP: proteína surfactante; MBL: lectina de unión a manosa; SR: receptores scavenger; MARCO (receptor de macrófagos con estructura de colágenos, inglés: macrophage receptor with collagenous structure); DC-SIGN (inglés: dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-5-grabbing nonintegrin); CLR: receptores lectina tipo C; TLR: receptores tipo Toll; RIG: receptores tipo RIG; RIG-I: gen inducible por ácido retinoico I (inglés: retinoid acid-inducible gene I); IFN: interferón; NOD: dominio de oligomerización y de unión a nucleótidos; NLR: receptores tipo NOD; PDG: peptidoglicano; MDA5: proteína de melanoma asociada a diferenciación 5; MINCLE: receptor de lectina tipo C inducible de macrófagos; AIM2: ausente en proteína 2 de melanoma.

na de unión a manosa) (Tabla 1). Además de los receptores de opsoninas, las células de la inmunidad innata poseen receptores capaces de reconocer directamente diversos patrones moleculares altamente conservados presentes en los microorganismos (PAMPs, acrónimo del inglés *pathogen-associated molecular patterns*), por lo que son denominados receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, acrónimo del inglés *pattern recognition receptors*) (Tabla 1). Entre los PRRs, los receptores tipo Toll (TLRs, *Toll-like receptors*) y los receptores tipo NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*; NLR, *NOD-like receptors*) juegan un importante

papel en la activación de las funciones efectoras de la inmunidad innata y en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria^(18,19).

En condiciones basales, en el pulmón sano, la inmunidad innata incluye a los macrófagos alveolares, las células dendríticas y las proteínas surfactantes (SP)-A1, -A2 y -D. Además, las células epiteliales juegan un importante papel en la inmunidad innata pulmonar. Tras el inicio de la respuesta inflamatoria, la activación del endotelio y de los leucocitos circundantes promueve la permeabilidad vascular y la extravasación de leucocitos. El aumento de la permeabilidad vascular va a favorecer, además

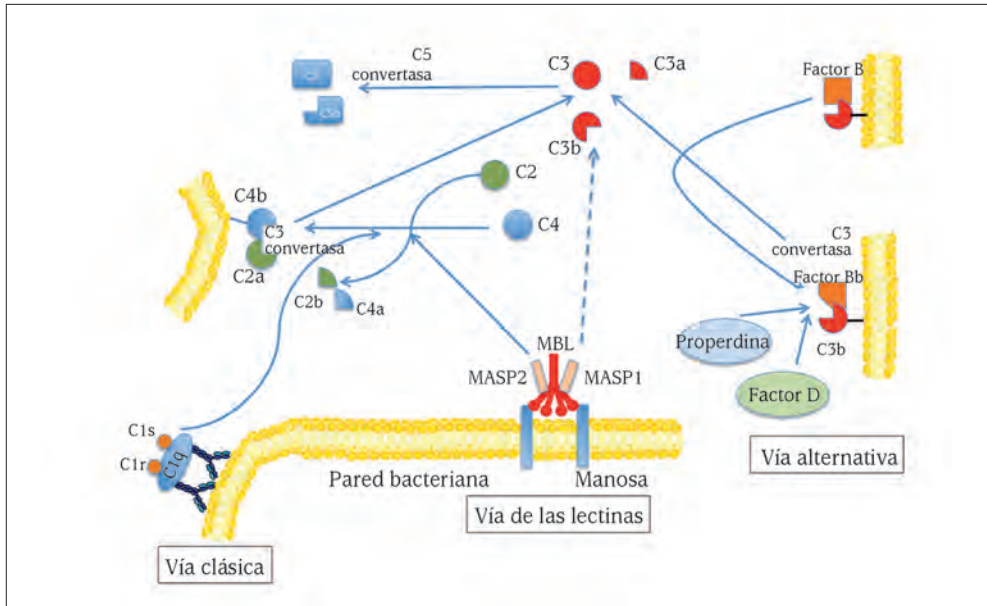


FIGURA 2. Sistema de complemento. La vía clásica se activa tras la unión de C1q a anticuerpos IgM o IgG (IgG1, IgG3 > IgG2, la IgG4 no activa la vía clásica) que se han unido a un antígeno. La vía alternativa se activa tras la unión de C3 a superficies bacterianas, lo que lo estabiliza y genera C3b. La vía de las lectinas se activa tras la unión de la lectina de unión a manosa (MBL) o de las ficolinas a carbohidratos de la superficie de microorganismos. La activación de la vía de las lectinas está mediada por las proteasas de serina asociadas a la MBL (MASPs, *MBL-associated serine proteases*), que actúan como convertasa de C3.

de la llegada de anticuerpos, la de PRR solubles, como los componentes del sistema de complemento o la proteína C reactiva (PCR)⁽²⁰⁾.

Deficiencias del complemento. Vía de las lectinas

Las IDP de complemento, especialmente las de componentes iniciales de la vía clásica y la deficiencia de C3, y, en menor grado, las deficiencias de componentes de la vía alternativa, predisponen a infecciones, frecuentemente diseminadas, por bacterias capsuladas⁽⁸⁾. En los últimos años se ha caracterizado una tercera vía de complemento: la vía dependiente de las lectinas. La lectina de unión a manosa (MBL, *mannose-binding lectin*) y las ficolinas son proteínas con estructuras similares al colágeno y con dominios de unión a carbohidratos (CRD). Al unirse a CRD de la superficie de microorganismos activan la cascada de complemento a través de las proteasas de serina asociadas a la

MBL (MASPs, *MBL-associated serine proteases*), que actúan como convertasa de C3 (Fig. 2).

Lectina de unión a manosa

Nuestro grupo ha estudiado diversas variantes genéticas de la MBL sin poder demostrar que la deficiencia de esta colectina incremente la susceptibilidad a la infección neumocócica, aunque sí pudiera estar asociada a una mayor gravedad de la enfermedad^(21,22). Aunque la MBL humana no se une al neumococo, sí lo hace a peptidoglicanos que los grampositivos liberan durante su ciclo vital y en el transcurso de un tratamiento antimicrobiano activo frente a la pared bacteriana. Esta unión atenuaría el efecto proinflamatorio inducido por el peptidoglicano⁽²³⁾.

Serina proteasa 2 asociada a la MBL (MASP-2)

La deficiencia de MASP-2 se debe a una mutación en homocigosis (D105G) que es rela-

tivamente frecuente en poblaciones de origen europeo. Supuestamente esta IDP es más grave que las deficiencias individuales de MBL o de ficolinas, ya que impide la activación de la vía de las lectinas⁽²⁴⁾ (Fig. 2). En un grupo de población adulta española hemos identificado tres individuos homocigotos para D105G sin actividad de la vía de las lectinas y completamente asintomáticos, lo que indica que, del mismo modo que ocurre con la MBL, la deficiencia de MASP-2 probablemente presenta una penetrancia clínica muy baja⁽²⁵⁾. En 841 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), nuestro grupo identificó 46 individuos heterocigotos para la mutación D105G, sin que tampoco observáramos una asociación entre esta mutación en *MASP2* y la susceptibilidad o la gravedad de la NAC⁽²¹⁾.

Proteínas surfactantes pulmonares

Las proteínas del surfactante (SP) son colectinas secretadas por los neumocitos tipo II. Se conocen cinco proteínas surfactantes. SP-A1, -A2 y -D (hidrofilicas) poseen una región colágeno, importante para la multimerización, y un dominio de reconocimiento de CRD. Su papel principal es la defensa innata frente a la infección promoviendo la fagocitosis de los microorganismos tras su unión a CRD de su superficie. Además, SP-A y SP-D juegan un papel dual en la respuesta inflamatoria. En el aire que respiramos existen abundantes partículas con capacidad de inducir una respuesta inflamatoria. Sin embargo, en ausencia de infección, disponemos de diversos mecanismos para mantener al pulmón en estado quiescente (anti-inflamatorio). La orientación de las moléculas SP-A1, -A2 y -D determina su papel pro o antiinflamatorio. La unión de SP-A o SP-D a través de su residuo de colágeno al receptor de colectinas de los macrófagos promueve la fagocitosis y la respuesta proinflamatoria. Por el contrario, la unión de la región CRD al receptor SIRP- α de macrófagos, en ausencia de infección, inhibe la activación de NF-kB y la respuesta inflamatoria⁽²⁶⁾.

El locus de la SP-A contiene dos genes (*SF-TPA1* y *SF-TPA2*, 10q21-24) en un cluster que

incluye el gen de la SP-D (*SFTPD*). Se han identificado varios SNPs que se han usado para definir varios haplotipos que dan lugar a niveles muy bajos de las proteínas y a la producción de moléculas de bajo peso molecular defectuosas en el reconocimiento de microorganismos⁽²⁷⁾. Hemos analizado las variantes que conllevan un cambio de aminoácido, así como los haplotipos de *SP-A1* y *SP-A2* y el SNP *Met11Thr* de *SFTPD*. Nuestros resultados muestran que los haplotipos más frecuentes de *SP-A1* y *SP-A2* ($6A^2$ y $1A^0$) se asocian a protección frente a NAC, mientras que otros haplotipos ($1A^{10}$, $6A^3$) se relacionan con una alta susceptibilidad. En otros estudios realizados en niños, los haplotipos $6A^2$ y $1A^0$ se han asociado a protección frente a la otitis media aguda y frente a infección por virus respiratorio sincitial, por lo que podrían representar haplotipos protectores frente a infecciones respiratorias. Por el contrario, observamos que algunas variantes, como los haplotipos $1A^{10}$, $6A^{12}$ y $6A-1A$, se asocian a una mayor gravedad y mortalidad de la NAC, y que los pacientes homocigotos para la variante *SFTPD Met11Thr*, que implica bajos niveles de SP-D, presentan una mayor predisposición a shock séptico, SDRA y fracaso multiorgánico (FMO). Los genes *SFTPA1*, *SFTPA2* y *SFTPD* pudieran encontrarse en DL con el gen *MBL2*, y se ha planteado que las asociaciones observadas entre la deficiencia de MBL y la susceptibilidad a infección respiratoria puedan ser debidas a la existencia de DL con genes de estas SP⁽²⁸⁾.

Proteína C reactiva

La PCR es el prototipo de reactante de fase aguda con capacidad de activar la vía clásica del complemento tras su unión a la fosforilcolina presente en el polisacárido C del neumococo y de otras bacterias que colonizan el tracto respiratorio⁽²⁹⁾. Además, la PCR actúa directamente como opsonina al unirse a los receptores para la porción constante de la IgG (Fc γ R)⁽³⁰⁾. La unión de la PCR a la fosforilcolina del neumococo interfiere además con la unión de éste al receptor del factor de activa-

ción plaquetaria *in vitro* e *in vivo*, de manera que puede proteger frente a la diseminación extrapulmonar de la bacteria⁽⁵¹⁾. Diversos estudios han mostrado que la heredabilidad es responsable de una sustancial proporción de la variabilidad interindividual en los niveles de PCR, confirmando la asociación con determinados SNPs y haplotipos en el gen de la PCR⁽⁵²⁾.

Receptores para la región constante de las cadenas pesadas de la IgG

El papel de los anticuerpos, –principalmente los isotipos IgG e IgM–, en la defensa frente a la infección respiratoria queda de manifiesto por la alta susceptibilidad de los individuos con agammaglobulinemias o con inmunodeficiencia común variable a este tipo de infecciones, en particular a la neumonía neumocócica⁽⁶⁾. La actividad de los anticuerpos está mediada en gran parte por su capacidad de activación de la vía clásica del complemento (IgG e IgM) (Fig. 2) y por su capacidad de opsonización (IgG). La opsonización mediada por anticuerpos IgG requiere su reconocimiento por parte de los receptores para la porción constante de las cadenas pesadas de la IgG, los FcγR⁽⁵³⁾.

El receptor FcγRIIa (gen *FCGR2A*) se expresa en monocitos-macrófagos, neutrófilos y plaquetas, y tiene dos alelos codominantes. Una mutación puntual en el nucleótido 494 del gen resulta en el cambio de arginina (alelo R) por histidina (alelo H) en el residuo 131 de la proteína. Ambos alelos se encuentran en frecuencias de aproximadamente un 50 % en la mayoría de poblaciones. La variante H131 es el único FcγR capaz de interactuar eficientemente con la IgG₂ humana (el anticuerpo mayoritario producido al vacunar con polisacáridos no conjugados de neumococo). Los granulocitos polimorfonucleares de individuos homocigotos para el alelo R131 muestran una capacidad considerablemente reducida para fagocitar bacterias capsuladas opsonizadas con IgG₂⁽⁵³⁾. A raíz de los estudios iniciales en el área de las IDP, fue ampliamente aceptado que la deficiencia de IgG₂ predisponía a la infección por bacterias capsuladas, lo que hacía supo-

ner que el alelo FcγRIIa-R131 también podría predisponer a la infección por estas bacterias, especialmente el neumococo.

Nuestro grupo ha estudiado este SNP funcional en pacientes con NAC y no hemos observado diferencias cuando lo comparamos con sujetos sanos. Este SNP tampoco parece asociarse con una mayor gravedad de la NAC. Curiosamente, el genotipo 131HH sí se observó con mayor frecuencia en pacientes con NAC neumocócica bacteriémica, lo que podría explicarse por una mayor afinidad de la PCR por la isoforma codificada por el alelo 131R y el efecto protector de la unión PCR- FcγR frente a la infección por neumococo⁽⁵⁴⁾. En la actualidad se cree que la deficiencia aislada de IgG₂ no predispone a una mayor susceptibilidad a la infección. Por otra parte, al analizar individuos no vacunados, los anticuerpos antipolisacáridos son mayoritariamente IgG₂ en niños, mientras que en adultos son fundamentalmente IgG₁, que tienen una mayor capacidad de activación de complemento y de fagocitosis mediada por los FcγR⁽⁵⁵⁾. Por lo tanto, es difícil mantener la hipótesis de que el genotipo 131RR se asocia a una mayor susceptibilidad a neumococo, al menos en individuos adultos. El efecto dual de este SNP podría justificar la frecuencia elevada de ambas mutaciones en la mayoría de las poblaciones debido a un fenómeno de selección equilibrada.

Receptores tipo Toll. Activación de NF-κB

Receptores tipo Toll

Hasta la actualidad se han identificado 10 TLRs funcionales en humanos y 12 en ratón. Los TLRs reconocen diversos PAMPs expresados en una amplia variedad de microorganismos. No todas las células del sistema inmunológico expresan los mismos TLRs, e incluso un mismo tipo celular puede expresar distintos TLRs en función del tejido en el que se diferencie o en el que se active⁽¹⁸⁾. Los monocitos y los macrófagos son las células que expresan un conjunto más variado de TLRs. Las principales moléculas reconocidas por los TLRs humanos se muestran en la tabla 1.

El heterodímero TLR1/TLR2 reconoce lipopeptidos triacilados presentes en las paredes bacterianas. Un polimorfismo en la región transmembrana de *TLR1* (I602S) afecta a la expresión y a la activación mediada por TLR1/TLR2. Los individuos homocigotos para la variante 602S tienen una marcada disminución en la producción de IL-6 y TNF- α tras estimulación con lipopeptidos triacilados. Un polimorfismo en DL con la variante I602S de *TLR1* se ha asociado con el desarrollo de FMO y una mayor mortalidad en pacientes con sepsis⁽⁵⁶⁾. La deficiencia de TLR3 parece asociarse solo con encefalitis por virus herpes simplex con resistencia normal a otros patógenos (predisposición monogénica a infecciones únicas). TLR2 y TLR4 utilizan el adaptador Mal (*TIRAP*) para la señalización por la vía dependiente de MyD88 (Fig. 1). La variante 180L del SNP S180L en *TIRAP*, incluso en heterocigosis, se asocia a un defecto de activación de NF-kB. El genotipo heterocigoto 180S/L se ha asociado con protección frente a infección diseminada por neumococo, malaria y tuberculosis en distintas poblaciones⁽⁵⁷⁾. TLR2 reconoce ácidos lipoteicoicos, abundantes en las paredes de bacterias grampositivas. En el gen *TLR2*, el alelo 753Q se presenta en baja frecuencia y se asocia con un defecto de señalización en comparación al alelo 753R. Los estudios publicados no permiten confirmar un efecto de este polimorfismo en la infección por grampositivos o en la sepsis⁽⁵⁸⁾. El SNP *D299G* del gen *TLR4* se ha asociado con una menor respuesta a la inhalación de lipopolisacárido. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en otros estudios y, en conjunto, no hay datos que sugieran que este SNP se asocia a diferencias en el desarrollo de la sepsis⁽⁵⁸⁾. Tampoco se ha observado una asociación con la susceptibilidad a infección neumocócica diseminada. Finalmente, TLR5 es un receptor de flagelina, una proteína que constituye el PAMP del flagelo. Se ha descrito un polimorfismo de *TLR5* que impide este reconocimiento e incrementa la susceptibilidad a infección por *Legionella pneumophila*, pero no a infecciones por otras bacterias flageladas⁽¹⁹⁾.

Immunodeficiencias primarias de IRAK-4 y MyD88

Como ya se ha señalado antes, las mutaciones en *MyD88* o *IRAK-4* incrementan la susceptibilidad a infecciones por bacterias piógenas y *Pseudomonas* sp. Estos defectos en la vía de señalización TLR-IL-1R se han descrito en niños con infecciones neumocócicas recurrentes y una mortalidad acumulada de 30-40%. Estos pacientes no tienen infecciones graves en la vida adulta, lo que sugiere el desarrollo de inmunidad mediada por linfocitos B y T.

Immunodeficiencias primarias de NEMO (IKK γ) e I κ B α

En ausencia de estimulación, los dímeros de NF-kB se encuentran retenidos en el citosol en asociación con un inhibidor de la actividad de kB denominado I κ B (Fig. 1). Las más frecuentes de estas proteínas reguladoras de NF-kB son I κ B α , I κ B β e I κ B ϵ . Se han estudiado diferentes SNPs de los genes que codifican I κ B α (*NFKBIA*), I κ B β (*NFKBIB*) e I κ B ϵ (*NFKBIE*) en pacientes con infección neumocócica diseminada y empiema pleural. Dos SNPs en el promotor de *NFKBIA* parecen tener un efecto protector en la susceptibilidad a la infección neumocócica⁽⁵⁹⁾.

El complejo kinasa de I κ B (IKK) controla la degradación de las proteínas I κ B. El complejo IKK contiene dos kinasas (IKK α , IKK β) y una proteína reguladora, IKK γ (NEMO, NF-kB *essential modulator*) (Fig. 1). La activación de los TLRs, IL-1R, TNF-R y otros receptores causa la fosforilación del complejo IKK y, como consecuencia, la degradación de las I κ B y la liberación de los dímeros de NF-kB, permitiendo su translocación al núcleo celular y la activación de la expresión génica.

Las IDP de NEMO y de I κ B α suponen un defecto de señalización de las vías dependientes de TIR y de otras vías de activación dependientes de NF-kB. Debido a que la vía de activación de NF-kB es común a la señalización de muchos receptores de membrana, el espectro de infecciones es mayor en estas IDP que en las de IRAK-4 y MyD88. La mayoría de

pacientes con IDP de NEMO o I κ B α presentan múltiples infecciones por bacterias piógenas, virus y/u hongos. *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* son los patógenos más frecuentes. Prácticamente todos los pacientes con deficiencia de NEMO tienen un defecto de producción de anticuerpos específicos frente a antígenos polisacáridos, en particular frente a polisacáridos capsulares de neumococo. Estos pacientes también presentan infecciones con muy baja respuesta inflamatoria⁽⁴⁰⁾.

Receptores tipo NOD. NOD1 y NOD2

Los NLRs (*leucine-rich-repeat containing receptors*) son PRR intracelulares. Entre los más estudiados se encuentran NOD1 y NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain*) que tienen un importante papel en la respuesta inflamatoria y en la inmunidad innata frente a neumococo y otras bacterias capsuladas⁽⁴¹⁾. NOD1 es ubicuo y reconoce peptidoglicanos bacterianos, aunque no del neumococo. NOD2 se expresa en leucocitos y células epiteliales, incluidas las pulmonares, y reconoce el muramilo-dipéptido de los peptidoglicanos de bacterias grampositivas y gramnegativas (Tabla 1). La activación mediada por NOD1 y NOD2 da lugar, a su vez, a la activación de NF- κ B y de las MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), induciendo un gran número de genes, entre ellos los que codifican moléculas de adhesión, citocinas inflamatorias, quimiocinas y, en células epiteliales, péptidos antimicrobianos⁽¹⁸⁾.

S. pneumoniae es capaz de penetrar en las células epiteliales y endoteliales y ser reconocido por las NOD. Además, diversas toxinas, como la neumolisina de neumococo o la α -toxina de *S. aureus*, son capaces de abrir poros en las células del huésped y permitir la entrada de peptidoglicanos liberados por estas bacterias u otras bacterias co-infectantes. La coinfección con *H. influenzae* o la presencia de microorganismos comensales (microbiota) también son importantes para la inmunidad frente a neumococo mediada por NOD1, y son responsables de la alta susceptibilidad a la sep-

sis neumocócica observada en ratones NOD1^{-/-} ⁽⁴¹⁾. En humanos se han descrito varias mutaciones en el dominio LRR de NOD2 con un importante efecto funcional. Se han asociado al desarrollo de enfermedad de Crohn de la cual se ha sugerido que es una IDP de macrófagos, y que las mutaciones en NOD2 podrían ser variantes modificadoras de la enfermedad por el defecto en la eliminación de bacterias⁽¹⁹⁾.

Citocinas y proteínas de la coagulación

Las citocinas juegan un papel dual en la sepsis. Son necesarias para el confinamiento y la eliminación de las bacterias, pero una inflamación excesiva puede llegar a ser deletérea. La IL-6 es un marcador de gravedad y pronóstico de la sepsis. Existe controversia sobre la asociación del genotipo GG del polimorfismo *IL-6 -174* con una mayor producción de IL-6. En un estudio realizado en pacientes con enfermedad neumocócica, los portadores homocigotos para el alelo G tenían menor riesgo de desarrollar complicaciones extrapulmonares⁽⁴²⁾. Nuestro grupo también ha encontrado que este SNP se asocia con una menor gravedad y mortalidad en pacientes con NAC neumocócica⁽⁴³⁾. El factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF) es liberado por monocitos y macrófagos y ejerce una intensa actividad inflamatoria. En pacientes con NAC se observó que los pacientes portadores del alelo C del polimorfismo *MIF-173* (G/C) presentaban menor mortalidad⁽⁴⁴⁾. La IL-10 es una proteína antiinflamatoria muy potente que suprime la función de los macrófagos e inhibe indirectamente la actividad de las células B. En la región del promotor se han estudiado dos microsátelites CA y tres SNPs (*IL10 -1082* G/A, -819 C/T y -592 C/A), que dan lugar a, al menos, tres haplotipos distintos. Se ha descrito una mayor frecuencia del alelo G de *IL-10-1082* en pacientes fallecidos por NAC, así como en pacientes con shock séptico de origen neumocócico⁽⁴⁵⁾. Un haplotipo de *IL-10* también se ha asociado a un mayor riesgo de muerte, pero solo en pacientes con sepsis de origen pulmonar⁽⁴⁶⁾. Finalmente, el TNF- α (gen *TNF*) y la linfotoxina

α (LT- α , gen *LTA*) juegan un papel clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria aguda tras un estímulo infeccioso. Se ha analizado ampliamente el papel de los SNPs de *TNF* y *LTA* en sepsis sin que, en general, se hayan alcanzado conclusiones definitivas. En un estudio reciente hemos evaluado el papel de los polimorfismos *TNF* -238 y -308, *LTA* +252, *IL6* -174 y las variantes de número de repeticiones del gen del antagonista de la IL-1 (VNTR *IL1RN* 86bp), -un polimorfismo previamente asociado a la gravedad y mortalidad de la sepsis-, en 1.162 pacientes con NAC y 1.413 controles. Ninguno de los polimorfismos analizados se asoció con diferencias en la gravedad o en la mortalidad de la NAC. En ese mismo estudio analizamos el polimorfismo *TNFRSF1B* +676, del gen del receptor II del TNF- α (TNF-RII) y encontramos que los pacientes heterocigotos para el polimorfismo *TNFRSF1B* +676 presentaban una menor mortalidad, lo que sugiere un potencial papel en la fisiopatología de la NAC⁽⁴⁷⁾.

Inflamación y coagulación están íntimamente relacionadas. El factor tisular, expresado por el endotelio vascular y por monocitos tras inflamación o daño al endotelio, activa la cascada de la coagulación. Se ha estudiado un polimorfismo prevalente del inhibidor del activador del plasminógeno (*PAI1*), cuyos niveles elevados en suero determinan un estado de hipercoagulabilidad. Los individuos con neumonía portadores del alelo 4G en el gen *PAI1* tienen un mayor riesgo de desarrollar shock séptico y disfunción multiorgánica⁽⁴⁸⁾. El haplotipo 4G/2846G/4588C/7343A en la región promotora del *PAI1* también se ha asociado con mayor susceptibilidad a la neumonía⁽⁴⁹⁾.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El sistema inmunitario es muy eficiente desde una perspectiva poblacional y, en conjunto, la especie humana puede considerarse inmunocompetente, como queda acreditado por la supervivencia de la especie durante más de 200.000 años a pesar de la abundancia y diversidad de microorganismos. Sin embargo,

desde el punto de vista individual, el sistema inmune es más deficiente que otros sistemas fisiológicos y los defectos innatos de la inmunidad son más la norma que la excepción. A pesar de una adaptación gradual evolutiva de nuestros genes, la mayoría de los individuos son y serán intrínsecamente vulnerables a las infecciones.

Existe un considerable determinismo genético en la patogénesis de las enfermedades infecciosas. La predisposición humana a la infección refleja situaciones muy diferentes, desde mutaciones extraordinariamente raras con gran penetrancia en individuos, a variantes génicas más frecuentes y con riesgo atribuible elevado a nivel poblacional. Hay una gran diversidad de genes implicados en la infección, lo que evidencia la abundancia de microorganismos potencialmente patógenos y la complejidad de la respuesta inmune, que varía no solo en función del microorganismo sino también en relación al órgano o tejido afectado. Además, estos genes pueden ser específicos para una población concreta y para un fenotipo clínico e inmunológico preciso de una infección. Actualmente solo se conocen las bases genéticas de una pequeña fracción de infecciones en un número reducido de individuos.

Los datos obtenidos hasta la fecha en los estudios genéticos de asociación en sepsis, -y en particular la NAC-, basados en genes elegidos generalmente por su plausibilidad biológica (genes candidatos), son escasos y generalmente discordantes. La mayoría de las investigaciones se han basado en el análisis de uno o pocos SNPs, y muy raramente se han evaluado haplotipos, por lo que adjudicar una causalidad a muchos de estos SNPs es difícil. A todo ello hay que sumar las limitaciones de diseño de muchos trabajos. Los estudios genómicos de asociación (GWAS) han permitido identificar más de 2.000 SNPs asociados a enfermedades en la última década. Alguno de los más recientemente publicados está relacionado, precisamente, con la supervivencia de la neumonía⁽⁵⁰⁾. Este método sin hipótesis

ha permitido descubrir nuevas moléculas y vías biológicas, incluso no sospechadas, involucradas en enfermedades concretas.

Los retos más inmediatos en la genética de las enfermedades infecciosas se centrarán en: 1) descifrar genéticamente nuevas IDP monogénicas graves; 2) investigar la frecuencia de alelos mórbidos y su penetrancia clínica real; 3) explorar las interacciones entre el genoma humano y los genomas de los microorganismos; 4) profundizar en las bases mendelianas de la resistencia a infecciones víricas graves (gripe aviar, Ébola); 5) analizar el componente hereditario de las infecciones del adulto, considerando aspectos inmunológicos y epigenéticos; y 6) estudiar genéticamente la relación entre numerosas infecciones pediátricas órgano-específicas y la contribución de la inmunidad intrínseca. Todo ello nos permitirá profundizar en el papel fisiológico y patológico de células y moléculas, proporcionar consejo genético a las familias afectadas y desarrollar tratamientos más específicos y con abordajes diferentes. La administración de IFN- γ exógeno en pacientes con micobacteriosis es solo un ejemplo⁽⁵¹⁾.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y por el Instituto de Salud Carlos III (PI 12/01565).

BIBLIOGRAFÍA

- Casanova JL, Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J Exp Med*. 2005; 202: 197-201.
- Honey K. Tales from the gene pool: a genomic view of infectious disease. *J Clin Invest*. 2009; 119: 2452-4.
- Editorial. Closing the GAPP on pneumonia. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7: 838.
- Casanova JL, Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 55-66.
- Alcaïs A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest*. 2009; 119: 2506-14.
- Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult patients. *N Engl J Med*. 1988; 318: 727-32.
- Picard C, Casanova JL, Abel L. Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18: 383-90.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1161-78.
- Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1941-9.
- Casanova JL, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013; 14: 215-43.
- Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*. 2003; 299: 2076-9.
- von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*. 2008; 321: 691-6.
- Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89: 403-25.
- Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J*. 2007; 26: 915-22.
- Abel L, Baghdadi JE, Bousfiha AA, Casanova JL, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. *Phil Trans R Soc B*. 2014; 369: 20130428.
- Cooper DN, Nussbaum RL, Krawczak M. Proposed guidelines for papers describing DNA polymorphism-disease associations. *Hum Genet*. 2002; 110: 207-8.
- Cardon LR, Bell JL. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet*. 2001; 2: 91-9.
- Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol*. 2009; 21: 317-37.

19. Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med.* 2011; 364: 60-70.
20. Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 1294-309.
21. García-Laorden MI, Solé J, Rodríguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, García A, et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 368-74.
22. García-Laorden MI, Rodríguez de Castro F, Solé J, Payeras A, Briones ML, Borderías L, et al. The role of mannose-binding lectin in pneumococcal infection. *Eur Respir J.* 2013; 41: 131-9.
23. Nadesalingam J, Dodds AW, Reid KBM, Palaniyar N. Mannose-binding lectin recognizes peptidoglycan via the N-Acetyl glucosamine moiety, and inhibits ligand-induced proinflammatory effect and promotes chemokine production by macrophages. *J Immunol.* 2005; 175: 1785-94.
24. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, Moller-Kristensen M, Sorensen R, Jensen LT, et al. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med.* 2003; 349: 554-60.
25. García-Laorden MI, García-Saavedra A, Rodríguez de Castro F, Solé-Violan J, Rajas O, Blanquer J, et al. Low clinical penetrance of mannose-binding lectin-associated serine protease 2 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 1383-6.
26. Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, Nick JA, Voelker DR, Greene KE, et al. By binding SIRP α or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. *Cell.* 2003; 155: 13-23.
27. Leth-Larsen R, Garred P, Jensenius H, Meschi J, Hartshorn K, Madsen J, et al. A common polymorphism in the SFTPD gene influences assembly, function, and concentration of surfactant protein D. *J Immunol.* 2005; 174: 1532-8.
28. García-Laorden MI, Rodríguez de Castro F, Solé J, Rajas O, Blanquer J, Borderías L, et al. Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective, observational, genetic study. *Crit Care.* 2011; 15: R57.
29. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001; 38: 189-97.
30. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Structural recognition and functional activation of Fc γ 3R by innate pentraxins. *Nature.* 2008; 456: 989-92.
31. Gould JM, Weiser JN. The inhibitory effect of C-reactive protein on bacterial phosphorylcholine platelet-activating factor receptor-mediated adherence is blocked by surfactant. *J Infect Dis.* 2002; 186: 361-71.
32. Verzilli C, Shah T, Casas JP. Bayesian meta-analysis of genetic association studies with different sets of markers. *Am J Hum Genet.* 2008; 82: 859-72.
33. van Sorge NM, van der Pol W-L, van de Winkel JGJ. Fc γ 3R polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens.* 2003; 61: 189-202.
34. Solé J, García-Laorden I, Marcos JA, Rodríguez de Castro F, Rajas O, Borderías L, et al. The Fc γ 3 receptor IIA-H/H131 genotype is associated with bacteremia in pneumococcal community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2011; 39: 1388-93.
35. Schauer U, Stemberg F, Rieger CH, Büttner W, Borte M, Schubert S, et al. Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, Haemophilus influenzae type b, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children and adults. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10: 202-7.
36. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD ET AL. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 710-20.
37. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, Dunne A, Murphy C, Ling EY, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet.* 2007; 39: 523-8.
38. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clinical Science.* 2008; 114: 347-60.
39. Chapman SJ, Khor CC, Vannberg FO, Frodsham A, Walley A, Maskell NA, et al. IkappaB genetic polymorphisms and invasive pneumococcal disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 181-7.
40. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 39-48.

41. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med.* 2010; 16: 228-31.
42. Schaaf B, Rupp J, Müller-Steinhardt M, Kruse J, Boehmke F, Maass M, et al. The interleukin-6-174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Cytokine.* 2005; 31: 324-8.
43. Martín-Loeches I, Solé J, Rodríguez de Castro F, García I, Borderías L, Blanquer J, et al. Variants at the promoter of the interleukin-6 gene are associated with severity and outcome of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 256-62.
44. Yende S, Angus DC, Kong L, Kellum JA, Weissfeld L, Ferrell R, et al. The influence of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms on outcome from community-acquired pneumonia. *FASEB J.* 2009; 23: 2403-11.
45. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2005; 58: 154-6.
46. Wattanatham A, Manocha S, Groshaus H, Russell JA, Walley KR. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest.* 2005; 128: 1690-8.
47. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, García-Laorden MI, Blanquer J, Aspa J, Borderías L, et al. Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2010; 104: 440-7.
48. Madách K, Aladzsiy I, Szilágyi A, Fust G, Gál J, Péntes I, et al. 4G/5G polymorphisms of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit Care.* 2010; 14: R79.
49. Yende S, Angus DC, Ding J, Newman AB, Kellum JA, Li R, et al. 4G/5G plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and haplotypes are associated with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1129-37.
50. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 53-60.
51. Casanova JL, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations. *Ann Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14: 215-43.

Índice de autores

Tamara Alonso Pérez

Servicio de Neumología. Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital de la Princesa. Madrid

Carlos J. Álvarez Martínez

Hospital 12 de Octubre. Madrid

Dolores Álvaro Álvarez

Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

María Belén Arnalich Jiménez

Hospital Universitario del Henares. Madrid

Juan de Dios Caballero

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.
Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Juan José Cabanillas Martín

Servicio de Neumología. Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Mariara Calderón

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Myriam Calle

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Irene Cano Pumarega

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Rafael Cantón

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.
Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Javier de Miguel Díez

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Universidad Complutense de Madrid

Manuela de Pablos

Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco. Madrid

Rosa del Campo

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.
Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Beatriz Díaz-Pollán

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco. Madrid

Farah Ezzine De Blas

Servicio de Neumología. Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística. Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Luis García Satué

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Elena García Castillo

Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Rosa M^a Girón Moreno

Servicio de Neumología. Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital de la Princesa. Madrid

José Luis Izquierdo

Servicio de Neumología. Hospital de Guadalajara

Cristina López Riobos

Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Olga Navarrete Isidoro

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Raquel Pérez Rojo

Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

Concepción Prados Sánchez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Paz. Madrid

Natividad Quílez Ruíz-Rico

Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

Sarai Quirós

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco. Madrid

Olga Rajas Naranjo

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

María Teresa Ramírez Prieto

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid. Madrid

Juan Carlos Ramos

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz-Carlos III-Cantoblanco. Madrid

Felipe Rodríguez de Castro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). Las Palmas de Gran Canaria

José Carlos Rodríguez Gallego

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). Las Palmas de Gran Canaria

Sofía Romero

Servicio de Neumología. Hospital de Guadalajara

Gema Sánchez Muñoz

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid

Jorge Solé Violán

Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). Las Palmas de Gran Canaria

Piedad Usetti Gil

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Zully Vasques Gambasica

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

María Vázquez Mezquita

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Índice de materias

Aspergilosis pulmonar, 37

Crónica, 39

Invasiva, 38

Bocavirus humano (HBoV), 34

Bronquiectasias no fibrosis quística, 75

Anatomía patológica, 75

Clínica, 78

Diagnóstico, 79

Etiología, 75

Fisiopatología, 75

Tratamiento, 83

Candidiasis, 43

Coronavirus (HCoV), 32

Enterobacterias productoras de BLEE, 134

Enterobacterias productoras de

Carbapenemasas, 134

Exacerbación de la EPOC, 9

Diagnóstico y clasificación de gravedad,
12

Epidemiología, 9

Etiopatogenia, 10

Niveles asistenciales, 17

Tratamiento de la agudización de la
EPOC, 13

Genes involucrados en la susceptibilidad y
gravedad de la neumonía, 145

Genética e infecciones respiratorias, 141

Gripe aviar, 23

Gripe estacional, 21

Histoplasmosis, 42

Infecciones por hongos, 37

Infecciones virales respiratorias, 21

Inmunodeficiencias primarias
convencionales, 143

Metapneumovirus humano (hMPV), 33

Microbioma, 89

Estudios en la infección broncopulmonar
crónica, 94

Microbioma e inflamación en la vía
respiratoria, 94

Microbioma humano y microbioma en la
vía respiratoria, 89

Microbioma pulmonar, 90

Microbioma y su relación con las
exacerbaciones, 97

Modelos de estudio en animales, 97

Perspectiva futura, 100

Técnicas de estudio, 91

Mucormicosis, 44

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC),
47

Diagnóstico, 49

Diagnóstico microbiológico, 51

Escalas pronósticas, 51

Evaluación clínica, 49

Manifestaciones radiológicas, 50

Epidemiología, 48

Factores de riesgo, 48

Microbiología, 48

Tratamiento antibiótico empírico, 55

Neumonía asociada a ventilación mecánica,
68

Neumonía intrahospitalaria no asociada a
ventilación mecánica, 64

Neumonía nosocomial, 61

 Epidemiología, 61

 Factores de riesgo, 62

 Patogenia, 62

Neumonía sociosanitaria, 62

Paciente inmunosuprimido, 103

 Aproximación diagnóstica y diagnóstico diferencial, 112

 Aproximación terapéutica, 114

 Estrategias preventivas, 115

 Trasplante de órgano sólido, 104

 Trasplante hematopoyético de células madre, 108

Patógenos de infección nosocomial, 132

Patógenos de infección respiratoria comunitaria, 129

Predisposición genética a la infección, 141

Predisposición mendeliana a infecciones únicas, 143

Predisposición multigénica a la infección, 144

Profilaxis de las infecciones respiratorias, 117

Resistencias bacterianas, 129

Vacunación antigripal, 117

Vacunación antineumocócica, 121

Virus Influenza, 21

Virus respiratorio sincitial (VRS), 30

Con la colaboración de

