

Nuevo artículo publicado en 'Nature Reviews Disease Primers' con autores miembros de SEPAR

El manejo de la neumonía mejorará con las pruebas rápidas del patógeno causal y las terapias antibióticas y no antibióticas

- En el siglo XXI, la neumonía ha sido la primera causa de infecciones pandémicas y, por SARS-CoV-2, ha habido 106 millones de casos y más de 2 millones de muertes.
- La neumonía adquirida en la comunidad causa un 5% de muertes en mayores de 65 años, mientras que la adquirida en el hospital causa entre un 20-30% de las muertes y la asociada a la ventilación, entre un 20-50% de muertes hospitalarias.
- Se han desarrollado hasta tres pruebas de diagnóstico rápido para COVID y existen biomarcadores para determinar si una neumonía podría ser de tipo bacteriano.
- Se investiga en nuevos antibióticos de nicho, en terapias no antibióticas como anticuerpos monoclonales y policlonales para uso coadyuvante y en la COVID-19 se han utilizado corticosteroides con dexametasona frente a la inflamación.

6 de mayo de 2021- Un estudio de revisión de la neumonía destaca que el manejo de esta enfermedad mejorará gracias a la disponibilidad de terapias antibióticas y no antibióticas y de pruebas diagnósticas rápidas y precisas que permitirán detectar los patógenos causantes y las resistencias a los antibióticos. Aunque la situación inmunitaria del huésped parece tener un papel más destacado que el agente causal de la neumonía en la respuesta a esta infección es y será crucial detectar ese patógeno causal para pautar la terapia antibiótica y no antibiótica correctas y mejorar así los resultados en el manejo de esta patología infecciosa, según destacan los autores del artículo publicado en *Nature Reviews Disease Primers*, entre los cuales figuran miembros de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

La neumonía es una infección respiratoria aguda común que afecta los alvéolos y las vías respiratorias distales. Es un problema de salud importante y está asociado con una alta morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en todos los grupos de edad en todo el mundo, si bien su prevalencia varía notablemente entre distintas regiones geográficas del planeta. La epidemiología de la neumonía cambia constantemente, debido al desarrollo de pruebas de diagnóstico molecular, nuevas terapias antimicrobianas y la implementación de medidas preventivas. Los datos del estudio Global Burden of Diseases (GBD) de 2019 mostraron que las infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTI), incluidas la neumonía y la bronquiolitis, afectaron a 489 millones de personas en todo el mundo.

Desde principios del siglo XXI, ha sido la causa más común de infecciones pandémicas. En la pandemia de influenza de 2009, el virus de la influenza A H1N1 infectó a alrededor de 200 millones de personas y causó casi 250,000 muertes, con una infectividad mayor en niños que en adultos. En cambio, en la

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

pandemia de SARS-CoV-2, ha habido 106 millones de personas infectadas y han muerto más de 2 millones en todo el mundo, a 9 de febrero de 2021, y ha afectado con más frecuencia a los adultos que a los niños.

Tipos de neumonía

Hay dos grandes tipos de neumonía, que se divide, de forma amplia, en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o neumonía adquirida en el hospital (NAH) y pueden estar causadas por una gran variedad de microorganismos, incluidas bacterias, virus respiratorios y hongos. A estos dos grandes grupos se añade la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV).

La neumonía se presenta con mayor frecuencia en personas susceptibles, incluidos niños menores de 5 años y adultos mayores con afecciones crónicas previas. La mortalidad por NAC es de un 5% en mayores de 65 años, mientras que, a nivel mundial, la NAH y la NAV son las principales causas de muerte por infección intrahospitalaria. La mortalidad global estimada por HAP es de 20 a 30%, mientras que la mortalidad global por NAV es de 20 a 50%.

Las personas con neumonía tienen síntomas respiratorios y sistémicos. Los más comunes son tos, dificultad para respirar, dolor en el pecho, producción de esputo y fatiga. El diagnóstico se basa tanto en la presentación clínica como en los hallazgos radiológicos. Desarrollarla o no depende en gran medida de la respuesta inmunitaria del huésped, mientras que el patógeno causal tiene un papel menos destacado. A pesar de ello, es fundamental identificarlo, ya que la terapia antimicrobiana tardía e inadecuada puede conducir a malos resultados.

“Ahora las nuevas terapias con antibióticos y no antibióticos, además de las pruebas de diagnóstico rápidas y precisas que pueden detectar patógenos y resistencia a los antibióticos, van a mejorar el manejo de la neumonía”, destaca el Dr. Antoni Torres, primer firmante del artículo publicado en *Nature Reviews Disease Primers*, neumólogo, investigador principal de CIBERESUCICOVID, coordinador del Área de Enfermedades Infecciosas del CIBERES y miembro de SEPAR. En el estudio también figura la Dra. Catia Cilloniz, neumóloga, miembro de SEPAR y segunda firmante del artículo, así como la Dra. Rosario Menéndez, neumóloga y también miembro de SEPAR.

Los microorganismos causantes de NAC y NAH difieren sustancialmente. Los más comunes en la NAC son *Streptococcus pneumoniae*, virus respiratorios como *Haemophilus influenzae* y otras bacterias como *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. Por contra, en la NAH son *Staphylococcus aureus* (incluyendo tanto *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) como *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA)), Enterobacterales, bacilos gramnegativos no fermentadores (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*) y *Acinetobacter*.

Las diferencias en microbiología entre NAC y NAH dependen de si la neumonía se adquirió en la comunidad o en el entorno de atención médica y de los factores de riesgo del huésped, incluida la colonización gástrica y orofaríngea anormal. Además, la etiopatogenia de NAC es diferente a la de NAH.

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

En general, la NAC leve se trata de forma ambulatoria, la NAC moderadamente grave en las salas de hospital y la NAC grave en las unidades de cuidados intensivos (UCI) con o sin ventilación mecánica. Tanto la NAC como la NAH pueden afectar a individuos inmunodeprimidos como individuos inmunocompetentes.

Diagnóstico

Hoy, no es posible diferenciar si una neumonía es bacteriana o viral en función de los síntomas en adultos o niños, ya que los síntomas son parecidos independientemente de la etiología microbiana. Ni siquiera ha sido posible con inteligencia artificial. De ahí que el diagnóstico deba basarse tanto en la anamnesis del paciente, a partir de los síntomas agudos que presenta como en pruebas radiológicas, incluso a veces en otras pruebas de imagen como la ultrasonografía de pulmón, y de laboratorio, para determinar el agente causal de la infección. El futuro del diagnóstico de la neumonía pasa por el desarrollo de tests de diagnóstico rápido.

En este sentido, a raíz de la COVID-19 se han desarrollado distintos tipos de pruebas diagnósticas rápidas. Actualmente, la OMS recomienda el diagnóstico de COVID-19 mediante pruebas moleculares que detectan el ARN del SARS-CoV-2. Las secuencias virales del SARS-CoV-2 pueden detectarse mediante transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) en muestras de hisopos nasofaríngeos. La desventaja de este método es que requiere equipo especializado y personal capacitado.

Además, hay otras dos pruebas rápidas para el diagnóstico de COVID-19: la prueba directa del antígeno del SARS-CoV-2, que detecta los componentes virales presentes durante la infección en muestras como las secreciones nasofaríngeas, por lo que pueden indicar si un individuo es portador del virus. Y la prueba indirecta de anticuerpos, que detecta los anticuerpos en el suero como parte de la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 y que no está exenta de dar falsos negativos si se efectúa antes de desarrollar la respuesta de anticuerpos y no permite distinguir entre infecciones pasadas y actuales. Son dos pruebas relativamente sencillas de realizar e interpretar, y requieren una formación limitada del personal que las hace.

Por otra parte, algunos biomarcadores pueden ayudar a determinar si un paciente va a desarrollar una neumonía bacteriana, para tomar decisiones terapéuticas, como la proteína C reactiva (PCR) en la fase aguda y los niveles de procalcitonina (PCT).

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la neumonía son los antibióticos y debe ser dirigida contra el patógeno causal, aunque a menudo este no pueda identificarse, al menos en las primeras horas. Por ello, se aplica un tratamiento empírico contra el agente etiológico que más plausiblemente puede haber causado la infección. Y, no solo se tiene en cuenta este aspecto, sino también las características del huésped. Y, una vez que se conocen los resultados más precisos, se lleva a cabo una desescalada del régimen antibiótico y se aplica el antibiótico más específico contra dicho patógeno.

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916

Durante la mayor parte de los 75 años de historia del tratamiento con antibióticos de la neumonía, la columna vertebral del tratamiento ha sido un antibiótico β -lactámico. Sin embargo, la aparición de resistencia bacteriana a los β -lactámicos han dificultado el éxito de las terapias antibióticas. Para combatirlas, se han adoptado dos estrategias: nuevas generaciones o tipos de β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) y combinaciones con inhibidores de β -lactamasa (BLI).

“Cada nuevo fármaco tenía la intención de reemplazar a la generación anterior, ganar una gran proporción de participación de mercado y, por lo tanto, justificar los grandes costos de desarrollo para la industria farmacéutica. Sin embargo, la mayoría de las infecciones, especialmente las adquiridas en la comunidad, siguen siendo susceptibles a los antibióticos genéricos baratos incluso hoy en día, y la probabilidad de un nuevo fármaco de gran éxito que obtenga una gran cuota de mercado está disminuyendo progresivamente”, exponen los autores del artículo.

Por ello, el paradigma para el desarrollo de antibióticos ha cambiado y, desde la década de 2000, han surgido progresivamente antibióticos de nicho, especialmente para patógenos gramnegativos, desarrollados por pequeñas empresas de biotecnología. Estos antibióticos de nicho abordan específicamente las brechas en la cobertura del tratamiento con antibióticos estándar, pero aprovechan los altos precios para compensar una pequeña participación de mercado. “El éxito futuro de estos antibióticos de nicho podría incrementarse con la aparición de pruebas de diagnóstico rápido que puedan detectar patógenos específicos o marcadores de resistencia específicos de inmediato”, remarca el Dr. Torres.

Por otra parte, también se está trabajando en terapias no antibióticas frente a la neumonía. Los anticuerpos monoclonales o policlonales contra patógenos MDR específicos, incluidos *S. aureus* y *P.aeruginosa*, son los agentes definitivos de espectro estrecho, siendo ambos extremadamente seguros y con la gran ventaja de no perturbar la microbiota. “El desafío para los anticuerpos específicos es si deben usarse para la prevención o como complementos de la terapia con antibióticos, aunque la atención de los estudios parece haberse desplazado hacia el uso coadyuvante”, informa el Dr. Torres.

Además de los antibióticos, los pacientes con enfermedades graves podrían beneficiarse de la terapia adyuvante con corticosteroides. En general, esta terapia debe restringirse a aquellos con NAC grave y una alta respuesta inflamatoria. Un exponente de este tipo de terapia es el de los pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria hipoxémica. En estos pacientes se ha demostrado un beneficio de la terapia con corticosteroides con dexametasona.

“La pandemia de COVID-19 ha generado una gran cantidad de estudios de tratamientos adyuvantes que se centran en la respuesta del huésped al SARS-CoV-2. No está claro si algún tratamiento adyuvante diferente a los corticosteroides que pueda proporcionar beneficios en la infección por SARS-CoV-2 puede usarse para la influenza u otras neumonías víricas graves. Sin embargo, la pandemia de COVID-19 claramente ha aumentado el interés tanto en la terapia dirigida al huésped como en los antivirales más nuevos”, concluyen los autores.

Gabinete de comunicación SEPAR

Contacto de prensa y gestión de entrevistas:

Montse Llamas, 636 820 201 / Sonia Joaniquet, 663 848 916